

# Differenzialdiagnose Innerer Krankheiten

Vom Symptom zur Diagnose

Herausgegeben von  
Edouard Battegay

21., vollständig überarbeitete  
und erweiterte Auflage



Online-Version in der eRef



Thieme



# Differenzialdiagnose Innerer Krankheiten

## Vom Symptom zur Diagnose

Herausgegeben von  
Edouard Battegay

Mit Beiträgen von

Esther Bächli  
Stefano Bassetti  
Edouard Battegay  
Manuel Battegay  
Peter Bauerfeind  
Christian R. Baumann  
Konrad Ernst Bloch  
Hubert E. Blum  
Ulrich W. Böhni  
Michael Christ  
Clemens D. Cohen  
Firat Duru  
Daniel Eberli  
Franz R. Eberli  
Thomas Fehr  
Adriano Fontana  
Michael Fried  
Heiko Frühauf  
Jeroen Goede  
Matthias Greutmann

Viola Günther  
Ulrich Hoffmann  
Franz Jakob  
Gernot Keyßer  
Tobias Kleinjung  
Marius E. Kraenzlin  
Jan Krützfeldt  
Hugo Kupferschmidt  
Stephan Lautenschlager  
Hermann-Alexander Locher  
Thomas F. Lüscher  
Markus G. Manz  
Benedict Martina  
Claudine Meindl-Fridez  
Darius Moradpour  
Beat Müllhaupt  
Christoph Renner  
Gerhard Rogler  
Peter S. Sándor  
Dominik Schaeer

Urs Schanz  
Dominik Schneider  
Stefanie Schwarz  
Urs Schwarz  
Werner Schwizer  
Giatgen A. Spinas  
Frank Stenner  
Jan-Dirk Studt  
Paolo M. Suter  
Federico Tatò  
Silvia Ulrich  
Stephan Vavricka  
Arnold von Eckardstein  
Wolfgang von Heymann  
Roland von Känel  
Rainer Weber  
Michael Weller  
Rudolf P. Wüthrich  
Andreas Zeller  
Lukas Zimmerli

21., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage

911 Abbildungen

Georg Thieme Verlag  
Stuttgart • New York

#### Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

#### Deutschsprachige Auflagen

- |                  |                  |
|------------------|------------------|
| 1. Auflage 1952  | 11. Auflage 1969 |
| 2. Auflage 1953  | 12. Auflage 1972 |
| 3. Auflage 1954  | 13. Auflage 1975 |
| 4. Auflage 1956  | 14. Auflage 1980 |
| 5. Auflage 1957  | 15. Auflage 1984 |
| 6. Auflage 1959  | 16. Auflage 1988 |
| 7. Auflage 1960  | 17. Auflage 1993 |
| 8. Auflage 1961  | 18. Auflage 2000 |
| 9. Auflage 1963  | 19. Auflage 2005 |
| 10. Auflage 1966 | 20. Auflage 2013 |

#### Englische Auflagen

1. Auflage 2007

#### Italienische Auflagen

1. Auflage 1953  
2. Auflage 1954  
3. Auflage 1959  
4. Auflage Vol. I 1969,  
Vol. II 1970

#### Spanische Auflagen

1. Auflage 1955  
2. Auflage 1965  
3. Auflage 2008

#### Polnische Auflagen

1. Auflage 1960  
2. Auflage 2009

#### Rumänische Auflagen

1. Auflage 1964

2. Auflage 1969

#### Japanische Auflagen

1. Auflage 1971

#### Französische Auflagen

1. Auflage 1972

#### Persische Auflagen

1. Auflage 1972

#### Tschechische Auflagen

1. Auflage 1972

2. Auflage 1995

#### Bulgarische Auflagen

1. Auflage 1978

2. Auflage 1993

#### Chinesische Auflagen

1. Auflage 2002

#### Türkische Auflagen

1. Auflage 2009

#### Russische Auflagen

1. Auflage in Vorbereitung

**Wichtiger Hinweis:** Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Ihre Meinung ist uns wichtig! Bitte schreiben Sie uns unter

[www.thieme.de/service/feedback.html](http://www.thieme.de/service/feedback.html)



© 2017 Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstr. 14  
70469 Stuttgart  
[www.thieme.de](http://www.thieme.de)

Printed in Germany

Redaktion: Dr. med. Antje Merz-Schönpflug, Eitelborn  
Zeichnungen: Andrea Schmitzler, Innsbruck; Markus Voll, München; Angelika Brauner, Hohenpeißenberg; Joachim Hormann, Stuttgart  
Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe  
Umschlaggrafik: Martina Berge, Stadtbergen; verwendete Abbildungen von  
© Sebastian Kaulitzki - Fotolia.com, © Monet - Fotolia.com, © pico - Fotolia.com  
Satz: L42 AG, Berlin  
Druck: aprinta druck GmbH & Co. KG, Wemding

Geschützte Warennamen (Warenzeichen ®) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen oder die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die abgebildeten Personen haben in keiner Weise etwas mit der Krankheit zu tun.

DOI 10.1055/b-004-129 980

ISBN 978-3-13-344821-5

1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:  
eISBN (PDF) 978-3-13-152521-5  
eISBN (epub) 978-3-13-200121-3

# Vorwort

Der Weg vom Symptom zu Diagnose erfordert eine geordnete differenzialdiagnostische Vorgehensweise und dies wiederum viel Erfahrung und Wissen. Gleichzeitig nehmen Erfahrung und Wissen von Jahr zu Jahr überlinear zu. Infolge der Masse an Erkenntnissen spezialisieren und atomisieren sich medizinische Fachkompetenzen zusehends. Internet („Dr. Google“) und zentrale Datenbanken (Medline, Pubmed) erlauben zwar einen raschen Zugang zu medizinischen Erkenntnissen, sind aber bezüglich Differenzialdiagnose und generell bezüglich strukturierter Denken und systematischem Lernen nur eingeschränkt hilfreich.

Studierende und Ärzte stehen oft vor einem unübersichtlichen Konvolut von inkohärenten Informationen. Auch eine internetaffine Generation (oder vielleicht gerade diese) verliert die Übersicht. Die patientenorientierte Gewichtung des Wissens und der integrierende Blick für das Wesentliche fehlen. Transparenter und vollständiger Überblick über moderne Innere Medizin und die autoritative Gewichtung des internistischen Wissens sind mehr denn je notwendig.

Die traditionsreiche „Differenzialdiagnose Innerer Krankheiten“ soll Studierenden und einer neuen (und einer alten ...) Generation von Ärzten durch klinische Erfahrung gewichtete wissenschaftliche Erkenntnisse („weighted Evidence“) übersichtlich vermitteln, und zwar geordnet, vollständig, didaktisch modern und vor allem dem jeweiligen Symptom angepasst. Das Leitsymptom ist in diesem Werk Ordnungsfaktor und Basis ärztlich-internistischer Denkart, Handlungsweise und Nosologie. Dabei geht das Buch planmäßig von den Makrodifferenzialdiagnosen („Big Picture“) und den jeweiligen Mikrodifferenzialdiagnosen aus. Die systematische Nosologie der Inneren Medizin gibt eine detaillierte Grundlage der gesamten Inneren Medizin. Denn das Werk soll Studierenden das Lernen erleichtern und ihnen die Vorbereitung auf modern konzipierte Prüfungen im Sinne eines „All-in-one-Textbooks“ erleichtern. So sollen Kernelemente und Relevantes für die unterschiedlichen Prüfungen zusammenfassend, integrativ und hintergründig dargestellt werden – so wie es der modernen Prüfungssystematik und Alltags-situation entspricht.

Das symptombezogene Patientenmanagement und die modernen differenzialdiagnostischen Vorgehensweisen sollen auch den bereits Erfahrenen in der täglichen Arbeit unterstützen, und bieten neben der Möglichkeit einer

Vertiefung und der systematischen Nosologie, auch die Funktion von Checklisten („Habe ich etwas vergessen?“). Die „Differenzialdiagnose Innerer Krankheiten“ sucht also folgende Aspekte zu Händen der Leser in einem didaktisch ansprechenden Format systematisch zu vermitteln:

- Differenzialdiagnose aufgrund der Körperregion, relevanten Pathophysiologie, Nosologie und klinischen Erfahrung (inklusive der Förderung von Assoziationen und Intuitionen)
- Gewichtung und geordnetes Patientenmanagement
- systematische internistische Nosologie
- vollständig, evidenz- und erfahrungsbasiert (weighted Evidence)

In dieser Auflage wurde ein weiterer und wesentlicher Schritt Richtung POEM "Patient-Oriented Evidence that Matters", sowie differenzialdiagnostischer Vorgehensweise und Visualisierung von Kernelementen angestrebt. Dazu haben wir den differenzialdiagnostischen Prozess durch moderne "Navigationssysteme", Clinical Pathways und Algorithmen, Tabellen, Schemata und reiche Bebildung transparent und übersichtlich darzustellen versucht. So ändern sich auch didaktische Konzepte zusehends – das Werk folgt dem Trend zum Schematisieren und Visualisieren. Dadurch sollen Referenzen und Engramme für ein rationelles differenzialdiagnostisches Denken, Vorgehen und Lernen im Sinne von einprägsamen „Spickzetteln“ geschaffen werden.

Die „Differenzialdiagnose Innerer Krankheiten“ ist nun über die Jahrzehnte und durch den energischen Einsatz meiner Vorgänger als Herausgeber (Robert Hegglin [1952–1980], Walter Siegenthaler [1980–2005]) sowie zahlreicher Autoren zu einem immer einheitlicher konzipierten und koordinierten Mehrautorwerk mit dem Blick für das Ganze gewachsen und gereift. Das Buch soll eine weitere Generation von Studierenden und erfahrene sowie weniger erfahrenere Ärzte unterstützen, ihre Patienten nach allen Regeln der ärztlichen Kunst zu betreuen. Damit möge das Werk unseren erkrankten Mitmenschen dienen, indem es werdende und gestandene Ärzte in ihrer Professionalität zeitgemäß unterstützt.

*Im Frühjahr 2017*

*Prof. Dr. med. Edouard Battegay, FACP  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin  
UniversitätsSpital Zürich*

## Danksagung

Mein Dank gilt an dieser Stelle allen Autoren, ohne deren außerordentlich großes Engagement die aufwendige Überarbeitung der einzelnen Buchkapitel oder die Erarbeitung neuer Kapitel nicht möglich gewesen wäre. Ich danke auch allen Mitarbeitern des Thieme Verlags, die bei der Entstehung des Buches mit Herz und Seele, großer Kreativität, professionell, effizient und aufbauend aktiv mitgewirkt haben. Ich bin insbesondere Frau Désirée Schwarz (Projektmanagement), Frau Dr. Antje Merz-Schönpflug (redaktionelle Überarbeitung), Frau Christin Kopenhagen und Frau Dr. Ulrike Kruse (Produktionskoordination), Herrn Jörg-Peter Decker (Grafikbetreuung), und Frau Dr. Claudia Fischer (Programmplanung), außerordentlich dankbar. Sie haben die Entstehung des Werkes entscheidend getragen. Ich danke auch der Geschäftsleitung, namentlich Herrn Dr. Udo Schiller, für die freundschaftliche Umsicht und das große Vertrauen. Und meine langjährige Direktionsassistentin, Frau Claudia Weiss, hat im Kontakt mit Verlag und Autoren viele wertvolle Aufgaben wahrgenommen und war stets geduldig mit mir... Danke!

# Abkürzungsverzeichnis

<b>11<math>\beta</math>-HSD2</b>	11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2	<b>anti-HBs</b>	Antikörper gegen Hepatitis-B-Surface-Antigen
<b>ABC</b>	ATP-Bindungskassettentransporter	<b>anti-IA-2</b>	Antikörper gegen Tyrosinphosphatase
<b>aBGA</b>	arterielle Blutgasanalyse	<b>anti-ZnT 8</b>	Antikörper gegen Zinktransporter
<b>ABPA</b>	allergische bronchopulmonale Aspergillose	<b>AP</b>	alkalische Phosphatase
<b>ACE</b>	Angiotensin Converting Enzyme	<b>APBA</b>	allergische bronchopulmonale Aspergillose
<b>ACLS</b>	Advanced cardiac/cardiovascular Life Support	<b>APC</b>	aktiviertes Protein C
<b>ACR</b>	American College of Rheumatology	<b>APL</b>	akute Promyelozytenleukämie
<b>ACTH</b>	adrenokortikotropes Hormon	<b>APO</b>	Apolipoprotein
<b>AD</b>	autosomal-dominant	<b>aPTT</b>	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
<b>ADEM</b>	akute disseminierte Enzephalomyelitis	<b>APUD</b>	Amino-Precursor-Uptake-Decarboxylation
<b>ADH</b>	antidiuretisches Hormon	<b>AR</b>	autosomal-rezessiv
<b>ADP</b>	Adenosindiphosphat	<b>ARAS</b>	aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
<b>ADPKD</b>	autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung	<b>ARB</b>	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
<b>AEA</b>	Anti-Endomysium-Antikörper	<b>ARDS</b>	Acute Respiratory Distress Syndrome
<b>AED</b>	automatischer externer Defibrillator	<b>ARH</b>	autosomal-rezessive Hypercholesterinämie
<b>AF</b>	Atemfrequenz	<b>ARR</b>	Aldosteron-Renin-Ratio
<b>AFP</b>	$\alpha$ -Fetoprotein	<b>ASAS</b>	Assessment in SpondyloArthritis international Society
<b>AGA</b>	Anti-Gliadin-Antikörper	<b>ASD</b>	Vorhof-(Atrium-)septumdefekt
<b>AGS</b>	adrenogenitales Syndrom	<b>ASGPR</b>	Asialoglycoprotein Receptor
<b>AHA</b>	American Heart Association	<b>AST</b>	Aspartataminotransferase
<b>AIDS</b>	Acquired Immunodeficiency Syndrome	<b>ASVS</b>	Arterial Stimulation and venous Sampling
<b>AIHA</b>	autoimmunhämolytische Anämie	<b>ATN</b>	akute Tubulusnekrose
<b>AIP</b>	akute intermittierende Porphyrie	<b>ATP</b>	Adenosintriphosphat
<b>AIP</b>	akute interstitielle Pneumonie, Acute interstitial Pneumonia	<b>ATS</b>	Australasian Triage Scale
<b>AIRE</b>	autoimmunes Regulator-Gen	<b>AZ</b>	Allgemeinzustand
<b>AIS</b>	Autoimmun-Insulin-Syndrom	<b>BAL</b>	bronchoalveolare Lavage
<b>AITL</b>	angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom	<b>BCC</b>	Bacillus Calmette-Guérin
<b>AK</b>	Antikörper	<b>BCS</b>	Budd-Chiari-Syndrom
<b>AKI</b>	Acute Kidney Injury, akute Niereninsuffizienz	<b>BE</b>	Base Excess
<b>ALA</b>	$\delta$ -Aminolävulinsäure	<b>BIA</b>	Bioimpedanzanalyse
<b>ALK</b>	anaplastische Lymphomkinase	<b>B-Ib</b>	B-lymphoblastisches Lymphom
<b>ALS</b>	Advanced Life Support	<b>BLS</b>	Basic Life Support
<b>ALT</b>	Alaninaminotransferase	<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>AMA</b>	antimitochondriale Antikörper	<b>BNP</b>	Brain natriuretic Peptide
<b>AME</b>	Apparent Mineralocorticoid Excess	<b>BOOP</b>	Bronchiolitis obliterans organizing Pneumonia
<b>ANA</b>	antinukleäre Antikörper	<b>BPPV</b>	benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel, Benign positional paroxysmal Vertigo
<b>ANCA</b>	antineutrophile zytoplasmatische Antikörper	<b>BPS</b>	benignes Prostatasyndrom
<b>ANGPTL 3</b>	Angiopoietin-like Protein 3	<b>BSG</b>	Blutsenkungsgeschwindigkeit
<b>ANP</b>	atriales natriuretisches Peptid	<b>BWS</b>	Brustwirbelsäule
<b>anti-GAD</b>	Antikörper gegen Glutaminsäuredecarboxylase	<b>BZ</b>	Blutzucker
<b>anti-HBc</b>	Antikörper gegen Hepatitis-B-Core-Antigen	<b>Ca</b>	Kalzium
<b>anti-HBe</b>	Antikörper gegen Hepatitis-B-Envelope-Antigen	<b>CAH</b>	kongenitale adrenale Hyperplasie
		<b>CAP</b>	Community-acquired Pneumonia
		<b>CAPD</b>	chronische ambulante Peritonealdialyse

## Abkürzungsverzeichnis

<b>CCK</b>	Cholezystokinin	<b>DLE</b>	diskoider Lupus erythematodes
<b>CCP</b>	zyklisches citrulliniertes Peptid	<b>DM</b>	Dermatomyositis
<b>CDA</b>	kongenitale dyserythropoetische Anämien	<b>DNA</b>	Desoxyribonukleinsäure
<b>CEA</b>	karzinoembryonales Antigen	<b>DOC</b>	Deoxycorticosteron
<b>CED</b>	chronisch entzündliche Darmerkrankung	<b>DRESS</b>	Drug Rash with Eosinophilia and systemic Symptoms
<b>CESD</b>	Cholesterylester-Speicherkrankheit	<b>DSM-5</b>	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, 5. Auflage
<b>CETP</b>	Cholesterinester-Transferprotein	<b>DXA</b>	Doppelröntgenabsorptiometrie, Dual Energy X-ray Absorptiometry
<b>CFS</b>	Chronic Fatigue Syndrome	<b>EABV</b>	effektives arterielles Blutvolumen
<b>CFTR</b>	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator	<b>EAggEC</b>	enteroaggregative Escherichia coli
<b>CHE</b>	Cholinesterase	<b>EBM</b>	Evidence-based Medicine
<b>CIS</b>	Carcinoma in situ	<b>EBUS</b>	endobronchialer Ultraschall
<b>CK</b>	Creatinkinase	<b>EBV</b>	Epstein-Barr-Virus
<b>CKD</b>	Chronic Kidney Disease, chronische Niereninsuffizienz	<b>EDTA</b>	Ethyldiamintetraacetat, Ethylendiamintetraessigsäure
<b>CK-MB</b>	Creatinkinase vom Muscle-Brain-Typ	<b>EEG</b>	Elektroenzephalografie/-gramm
<b>CLL</b>	chronisch lymphatische Leukämie	<b>EF</b>	Ejektionsfraktion
<b>CMMI</b>	chronisch myelomonozytäre Leukämie	<b>eFAST</b>	Extended focused Assessment with Sonography for Trauma
<b>CMV</b>	Zytomegalievirus	<b>EGFR</b>	Epidermal Growth Factor Receptor
<b>COP</b>	Cryptogenic organizing Pneumonia, kryptogene organisierende Pneumonie	<b>EGPA</b>	eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
<b>COPD</b>	Chronic obstructive pulmonary Disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung	<b>EHEC</b>	enterohämorrhagische Escherichia coli
<b>CPAP</b>	Continuous positive Airway Pressure	<b>EIEC</b>	enteroinvasive Escherichia coli
<b>CPEO</b>	chronisch progressive externe Ophthalmoplegie	<b>EKG</b>	Elektrokardiografie / -gramm
<b>CPPD</b>	Calciumpyrophosphatdihydrat	<b>EMG</b>	Elektromyografie / -gramm
<b>CPR</b>	kardiopulmonale Reanimation	<b>ENMG</b>	Elektroneuromyografie/-gramm
<b>CREST</b>	Calcinosis cutis, Raynaud-Syndrom, ösophageale Dysfunktion, Sklerodaktylie, Teleangiektasien	<b>EPEC</b>	enteropathogene Escherichia coli
<b>CRH</b>	Corticotropin-releasing Hormone	<b>EPGN</b>	extrakapillär-proliferative Glomerulonephritis
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein	<b>EPH-Gestose</b>	Ödeme, Proteinurie, Hypertonie
<b>CRPS</b>	Complex regional Pain Syndrome	<b>EPO</b>	Erythropoetin
<b>CSR</b>	Ca-Sensing Receptor	<b>ERC</b>	endoskopische retrograde Cholangiografie
<b>CT</b>	Computertomografie/-gramm	<b>ERC</b>	European Resuscitation Council
<b>CTAS</b>	Canadian Triage and Acuity Scale	<b>ERCP</b>	endoskopische retrograde Cholangio-pankreatikografie
<b>CUP</b>	Cancer of unknown Primary	<b>ESI</b>	Emergency Severity Index
<b>CVI</b>	chronisch venöse Insuffizienz	<b>ESS</b>	Epworth-Schlafigkeitsskala
<b>CVI</b>	zerebrovaskuläre Insuffizienz	<b>etCO</b>	End-tidal Carbon dioxide
<b>CVI</b>	zerebrovaskulärer Insult	<b>ETEC</b>	enterotoxische Escherichia coli
<b>CVID</b>	Common variable Immunodeficiency Syndrome	<b>EZR</b>	Extrazellulärraum
<b>DAEC</b>	diffus adhärente Escherichia coli	<b>EZV</b>	Extrazellulärvolumen
<b>DD</b>	Differenzialdiagnose	<b>FAP</b>	familiäre adenomatöse Polypose
<b>DDAVP</b>	1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin	<b>FDG-PET</b>	Positronenemissionstomografie mit 18F-Fluor-Desoxyglucose
<b>DHEAS</b>	Dehydroepiandrosteronsulfat	<b>FE</b>	fraktionelle Exkretion
<b>DI</b>	Diabetes insipidus	<b>FEV<sub>1</sub></b>	forciertes exspiratorisches Volumen in der ersten Sekunde, Erstsekundenvolumen
<b>DIC</b>	disseminierte intravasale Gerinnung	<b>FGF</b>	Fibroblast Growth Factor
<b>DIP</b>	Desquamative interstitial Lung Disease, desquamative interstitielle Pneumonie	<b>FGF</b>	Fibroblasten-Wachstumsfaktor
<b>DIP-Gelenk</b>	distales Interphalangealgelenk	<b>FHH</b>	familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie
<b>DISH</b>	diffuse idiopathische Skeletthyperostose	<b>FISH</b>	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
<b>DLBCL</b>	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom		

FIV1	forciertes inspiratorisches Volumen in der ersten Sekunde	HBV	Hepatitis-B-Virus
FL	follikuläres Lymphom	HCAP	Healthcare-associated Pneumonia
FMF	familiäres Mittelmeerfieber	HCC	hepatzelluläres Karzinom
FMS	Fibromyalgie-Syndrom	HCG	humanes Choriongonadotropin
FNAC	Feinnadelaspirationszytologie	HCL	Haarzellleukämie, Hairy Cell Leukemia
FNH	fokale noduläre Hyperplasie	HCV	Hepatitis-C-Virus
FODMAP	Fermentable Oligo-, Di- and Mono-saccharides and Polyols, fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide sowie Polyle	HDL	High Density Lipoprotein
FSGS	fokal-segmentale Glomerulosklerose	HDV	Hepatitis-Delta-Virus
FSH	follikelstimulierendes Hormon	HE4	Humanes Epididymis-Protein 4
FSME	Frühsommermeningoenzephalitis	HELLP-Syndrom	Haemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count
Fss	Fatigue-Schweregradskala	HEV	Hepatitis-E-Virus
ft <sub>3</sub>	freies Trijodthyronin	HF	Herzfrequenz
ft <sub>4</sub>	freies Thyroxin	HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
FTA-Abs-Test	Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptions-Test	HFpEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
FUO	Fever of unknown Origin	HHV	humanes Herpesvirus
FVK	forcierte Vitalkapazität	HIDS	Hyper-IgD-Syndrom
FVL	Faktor-V-Leiden	HIT	heparininduzierte Thrombozytopenie
GABA	γ-Aminobuttersäure	HIV	humane Immundefizienz-Virus, Human Immunodeficiency Virus
GAVE	Gastric antral vascular Ectasia (Wassermelonenmagen)	HL	Hodgkin-Lymphom
GBL	Gammabutyrolacton	HLA	humane Leukozytenantigen
GBM	glomeruläre Basalmembran	HNF	Hepatic nuclear Factor
G-CSF	Granulocyte Colony-stimulating Factor	HNPPC	hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease, gastroösophageale Refluxkrankheit	HOKM	hypertroph obstruktive Kardiomyopathie
GFR	glomeruläre Filtrationsrate	HPF	High Power Field
GH	Growth Hormone, Wachstumshormon	HPT	Hyperparathyreoidismus
GHB	Gammahydroxybutyrat	HPV	humane Papillomavirus
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone	HR	Hazard Ratio
GIST	gastrointestinaler Stromatumor	HR-CT	High-Resolution-Computertomografie
GLDH	Glutamatdehydrogenase	HRM	High-Resolution-Manometrie, hochauflösende Ösophagusmanometrie
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1	HSV	Herpes-simplex-Virus
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor, Granulozyten-Makrophagen-Stimulationsfaktor	HSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
GN	Glomerulonephritis	HT	Herztöne
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon	HT	Hormonersatztherapie
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase	HTLV-1	humane T-lymphotropes Virus 1
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis	HUS	hämolytisch-urämisches Syndrom
GPD1	Glycerol-3-phosphate-Dehydrogenase 1	HV	Halsvenen
GPIHBP1	GPI-verankertes HDL-Bindungsprotein 1	HVL	Hypophysenvorderlappen
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase	HWS	Halswirbelsäule
GS	Gallensäuren	IBS	Irritable Bowel Syndrome
GSA	glukokortikoidsupprimierbarer Hyperaldosteronismus	IBS-C	Irritable Bowel Syndrome Constipation Type
GvHD	Graft-versus-Host Disease	ICA	Inselzellantikörper
HAP	Hospital-acquired Pneumonia	ICD-10, ICD-11	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision bzw. 11. Revision
HAV	Hepatitis-A-Virus	ICF	Idiopathic chronic Fatigue
Hb	Hämoglobin	ICR	Interkostalraum
HBcAg	Hepatitis-B-Core-Antigen	ICSD	International Classification of Sleep Disorders
HBeAg	Hepatitis-B-Envelope-Antigen		
HBsAg	Hepatitis-B-Surface-Antigen		

## Abkürzungsverzeichnis

<b>IgA</b>	Immunglobulin A	<b>LKM</b>	Anti-Liver-Kidney-Microsomes-Antikörper
<b>IGAN</b>	IgA-Nephropathie	<b>LMF1</b>	Lipase Maturation Factor 1
<b>IGF-1</b>	Insulin-like Growth Factor 1	<b>LMWH</b>	niedermolekulares Heparin
<b>IGFBP-3</b>	Insulin-like Growth Factor-binding Protein-3	<b>LN-IV</b>	Lupus-Nephritis IV
<b>IgG</b>	Immunglobulin G	<b>LORA</b>	Late Onset rheumatoid Arthritis
<b>IGRA</b>	Interferon-γ-Release-Assay	<b>LPL</b>	Lipoproteinlipase
<b>IL-6</b>	Interleukin-6	<b>LPL</b>	lymphoplasmozytoides Lymphom
<b>IMC</b>	Intermediate-Care-Station	<b>LR</b>	Likelihood Ratio
<b>INH</b>	Isoniazid	<b>LRTI</b>	Lower respiratory Tract Infection
<b>INO</b>	internukleäre Ophthalmoplegie	<b>LSB</b>	Linksschenkelblock
<b>INR</b>	International normalized Ratio	<b>LUTS</b>	Lower urinary Tract Symptoms, Symptome seitens der unteren Harnwege
<b>IP3</b>	Inosintriphosphat	<b>LV</b>	linksventrikulär, linker Ventrikel
<b>IPF</b>	Idiopathic pulmonary Fibrosis, idiopathische Lungenfibrose	<b>LVEDP</b>	Left ventricular end-diastolic Pressure, linksventrikulärer enddiastolisches Druck
<b>IPF-1</b>	Insulin promoting Factor 1	<b>LVEF</b>	linksventrikuläre Auswurffraktion
<b>IPSS</b>	Inferior petrosal Sinus Sampling	<b>LWS</b>	Lendenwirbelsäule
<b>IPSS</b>	Internationaler Prostata-Symptom-Score	<b>MALT</b>	Mucosa-associated lymphoid Tissue
<b>IRIS</b>	Immune Reconstitution inflammatory Syndrome, Immunrekonstitutions-syndrom	<b>MCD</b>	Minimal-Change-Disease
<b>ISG</b>	Iliosakralgelenk	<b>MCP-Gelenk</b>	Metakarpophalangealgelenk
<b>ITP</b>	Immunthrombopenie	<b>MCT</b>	mittellketige Triglyceride
<b>ITP</b>	Immunthrombozytopenie	<b>MCTD</b>	Mixed Connective Tissue Disease
<b>IU</b>	Internationale Einheiten	<b>MDMA</b>	3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin
<b>IVP</b>	intravenöse Pyelografie	<b>MDS</b>	myelodysplastisches Syndrom
<b>IZR</b>	Intrazellulärraum	<b>MEF50</b>	maximaler exspiratorischer Fluss bei 50 % der forcierten Vitalkapazität
<b>IZV</b>	Intrazellulärvolumen	<b>MELAS</b>	Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes
<b>JAK2</b>	Janus-Kinase 2	<b>MEN</b>	multiple endokrine Neoplasie
<b>JIA</b>	juvenile idiopathische Arthritis	<b>MERS</b>	Middle East respiratory Syndrome
<b>KHK</b>	koronare Herzkrankheit	<b>MF</b>	Mycosis fungoides
<b>KO</b>	kardialer Output	<b>Mg</b>	Magnesium
<b>kPA</b>	Kilopascal	<b>MGN</b>	membranöse Glomerulonephritis
<b>LA</b>	linker Vorhof	<b>MGUS</b>	monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
<b>LAD</b>	Leukozytenadhäsionsdefekt	<b>MIBG</b>	Metaiodobenzylguanidin
<b>LAM</b>	Lymphangioleiomyomatose	<b>MIF50</b>	maximaler inspiratorischer Fluss bei 50 % der forcierten Vitalkapazität
<b>LC-1-Antikörper</b>	Liver-Cytosol-Antikörper Typ 1	<b>MKT</b>	mittellangkettige Triglyceride
<b>LCAT</b>	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase	<b>MM</b>	multiples Myelom
<b>LCH</b>	Langerhans-Zell-Histiozytose	<b>MMS</b>	Mini-Mental-Test
<b>LCMV</b>	Lymphozytäre-Choriomeningitis-Virus	<b>MODY</b>	Maturity Onset Diabetes of the Young
<b>LDCT</b>	Low-Dose-Computertomografie	<b>MOTT</b>	Mycobacteria other than Tuberculosis, atypische Mykobakterien
<b>LDH</b>	Laktatdehydrogenase	<b>MOV</b>	Multiorganversagen
<b>LDL</b>	Low Density Lipoprotein	<b>MPA</b>	mikroskopische Polyangiitis
<b>LDLR</b>	LDL-Rezeptor	<b>MPGN</b>	membranoproliferative Glomerulonephritis
<b>LE</b>	Lungenembolie	<b>MPN</b>	myeloproliferative Neoplasien
<b>LE</b>	Lupus erythematoses	<b>MPO</b>	Myeloperoxidase
<b>LH</b>	luteinisierendes Hormon	<b>MRC</b>	Magnetresonanzcholangiografie
<b>LHRH</b>	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon		
<b>LIP</b>	Lymphoid interstitial Pneumonia, lymphoide interstitielle Pneumonie		
<b>LIPA</b>	lysosomale saure Lipase		
<b>LIPC</b>	hepatische Lipase		
<b>LIPG</b>	endotheliale Lipase		
<b>LK</b>	Lymphknoten		

<b>MRCP</b>	Magnetresonanzcholangiopankreatikografie	<b>PAP</b>	pulmonale alveolare Proteinose
<b>MRP</b>	Multidrug Resistance-associated Protein	<b>pAVK</b>	periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomografie/-gramm	<b>PAWP</b>	Pulmonary Artery Wedge Pressure
<b>MS</b>	multiple Sklerose	<b>PBC</b>	primär biliäre Zirrhose
<b>MSA</b>	Multisystematrophie	<b>PBG</b>	Porphobilinogen
<b>MSH</b>	Melanozyten-stimulierendes Hormon	<b>PCI</b>	perkutane koronare Intervention
<b>MTD</b>	Genprobe amplified Mycobacterium tuberculosis direct Test	<b>PCOS</b>	polyzystisches Ovarialsyndrom
<b>MTP</b>	mikrosomales Transferprotein	<b>PCR</b>	Polymerasekettenreaktion
<b>MTS</b>	Manchester Triage System	<b>PCSK9</b>	Proteinkonvertase Subtilisin-Kexin Typ 9
<b>MZL</b>	Mantelzelllymphom	<b>PDA</b>	persistierender Ductus arteriosus
<b>MZoL</b>	Marginalzonenlymphom	<b>PDE</b>	Phosphodiesterase
<b>Na</b>	Natrium	<b>PE</b>	Probeexzision
<b>NAFL</b>	Nonalcoholic fatty Liver, nichtalkoholische Fettleber	<b>PEA</b>	pulslose elektrische Aktivität
<b>NAFLD</b>	Nonalcoholic fatty Liver Disease, nichtalkoholische Fettlebererkrankung	<b>PEF</b>	Peak Expiratory Flow
<b>NASH</b>	nichtalkoholische Steatohepatitis	<b>PEG</b>	Polyethylenglykol
<b>NBT-PABA</b>	N-Benzoyl-L-Tyrosyl-p-Aminobenzoesäure	<b>PET</b>	Positronenemissionstomografie / -gramm
<b>NCSE</b>	nicht konvulsiver Status epilepticus	<b>PF4</b>	Plättchenfaktor 4
<b>NDI</b>	nephrogener Diabetes insipidus	<b>PFA</b>	Platelet Function Analyzer
<b>NERD</b>	Non erosive Reflux Disease, nicht erosive Refluxkrankheit	<b>PFAPA-Syndrom</b>	periodisches Fieber, Adenitis, Pharyngitis, aphthöse Stomatitis
<b>NES</b>	Night-Eating-Syndrom	<b>PFO</b>	Patent Foramen ovale, offenes Foramen ovale
<b>NHL</b>	Non-Hodgkin-Lymphom	<b>Ph</b>	Phosphat
<b>NNM</b>	Nebennierenmark	<b>PHE</b>	Periodic Health Exam
<b>NNR</b>	Nebennierenrinde	<b>PHHI</b>	Persistent hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy
<b>NPV</b>	negativer prädiktiver Wert	<b>PIGN</b>	postinfektiöse Glomerulonephritis
<b>NREM-Schlaf</b>	Non-Rapid-Eye-Movement-Schlaf	<b>PIP-Gelenk</b>	proximales Interphalangealgelenk
<b>NSAID</b>	Non-steroidal anti-inflammatory Drug	<b>PKD</b>	Polycystic Kidney Disease
<b>NSAR</b>	nichtsteroidale Antirheumatika	<b>PKF</b>	Phonokardiogramm
<b>NSE</b>	neuronenspezifische Enolase	<b>PLL</b>	Prolymphozytenleukämie
<b>NSIP</b>	Non-specific interstitial Pneumonia, unspezifische interstitielle Pneumonie	<b>PM</b>	Polymyositis
<b>NT-proBNP</b>	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid	<b>PMF</b>	primäre Myelofibrose
<b>NYHA</b>	New York Heart Association	<b>PML</b>	progressive multifokale Leukenzephalopathie
<b>OAF</b>	Osteoklasten-aktivierende Faktoren	<b>PMR</b>	Polymyalgia rheumatica
<b>ODM</b>	Osteodensitometrie	<b>PNH</b>	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
<b>ODTS</b>	Organic Dust toxic Syndrome, akutes Staubfieber	<b>POEMS-Syndrom</b>	Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Paraprotein, Hautläsionen
<b>ÖGD</b>	Ösophagogastroduodenoskopie	<b>PPI</b>	Protonenpumpeninhibitoren
<b>oGTT</b>	oraler Glukosetoleranztest	<b>PPV</b>	positiver prädiktiver Wert
<b>OH</b>	Ovulationshemmer	<b>PR3</b>	Proteinase 3
<b>OI</b>	Osteogenesis imperfecta	<b>PRA</b>	Plasma-Renin-Aktivität
<b>OKR</b>	optokinetischer Reflex	<b>PRCA</b>	Pure red Cell Aplasia
<b>OSAS</b>	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	<b>PRES</b>	posteriore reversibles Enzephalopathiesyndrom
<b>Osm</b>	Osmolalität	<b>PSA</b>	prostataspezifisches Antigen
<b>OTC</b>	Over the Counter	<b>Psa</b>	Psoriasis-Arthritis
<b>OTR</b>	Ocular Tilt Reaction	<b>PSC</b>	primär sklerosierende Cholangitis
<b>PAH</b>	pulmonalarterielle Hypertonie	<b>PSP</b>	progressive supranukleäre Parese
<b>PAN</b>	Panarteriitis nodosa, Periarteriitis nodosa	<b>PSQI</b>	Pittsburgh Schlafqualitätsindex
<b>pANCA</b>	perinuklear betonter Anti-Neutrophilenzytosoma-Antikörper		

## Abkürzungsverzeichnis

<b>PT</b>	Prothrombin-Mutation	<b>SAM</b>	Systolic Anterior Motion
<b>PTA</b>	perkutane transluminale Angioplastie	<b>SaO<sub>2</sub></b>	arterielle Sauerstoffsättigung
<b>PTBS</b>	posttraumatische Belastungsstörung	<b>SAPHO-Syndrom</b>	Synovitis, Akne, Pustulose, Hyperostose, Osteomyelitis
<b>PTC</b>	perkutane transhepatische Cholangio-grafie	<b>SARS</b>	Severe acute respiratory Syndrome
<b>PTCL-NOS</b>	peripheres T-Zell-Lymphom (not otherwise specified)	<b>SBP</b>	spontane bakterielle Peritonitis
<b>PTH</b>	Parathormon	<b>SCARB1</b>	Scavenger Receptor B1
<b>PTHrP</b>	Parathormon-related Protein	<b>SDH</b>	Succinat-Dehydrogenase
<b>PTT</b>	partielle Thromboplastinzeit	<b>SDM</b>	Shared Decision-making
<b>PTZ</b>	Prothrombinzeit	<b>SFTS</b>	Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome
<b>PV</b>	Polycythaemia vera	<b>SGW</b>	systemischer Gefäßwiderstand
<b>PVNS</b>	pigmentierte villonoduläre Synovialitis	<b>SHBG</b>	Sexualhormon-bindendes Globulin
<b>PVS</b>	persistierender vegetativer Zustand	<b>SIADH</b>	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
<b>QALY</b>	Quality adjusted Life Years	<b>SIBO</b>	Small intestinal bacterial Overgrowth
<b>RA</b>	rechter Vorhof	<b>SIG</b>	Sakroiliakalgelenk
<b>RA</b>	refraktäre Anämie	<b>SIRS</b>	Systemic inflammatory Response Syndrome
<b>RA</b>	rheumatoide Arthritis	<b>SLA-Antikörper</b>	Soluble-Liver-Antigen-Antikörper
<b>RAAS</b>	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	<b>SLE</b>	systemischer Lupus erythematoses
<b>RAEB</b>	refraktäre Anämie mit Blastenexzess	<b>SLL</b>	Small lymphocytic Lymphoma
<b>RARS-T</b>	refraktäre Anämie mit Ringsideroblas-ten und Thrombozytose	<b>SMA</b>	Smooth-Muscle-Antikörper
<b>RAST</b>	Radio-Allergo-Sorbent-Test	<b>SMM</b>	Smoldering Myeloma
<b>RB-ILD</b>	Respiratory Bronchiolitis interstitial	<b>sMZoL</b>	splenisches Marginalzonenlymphom
	Lung Disease, respiratorische Bronchio-litis mit interstitieller Pneumonie	<b>SNRI</b>	selektive Serotonin-Noradrenalin-Wie-deraufnahme-Hemmer
<b>RCMD</b>	refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie	<b>SOG</b>	Serum osmolar Gap, osmotische Lücke im Serum
<b>RCUD</b>	refraktäre Zytopenie mit Einliniendys-plasie	<b>SOS</b>	Sinusoidal Obstruction Syndrome
<b>ReA</b>	reaktive Arthritis	<b>SpA</b>	Spondylitis ankylosans
<b>REM-Schlaf</b>	Rapid-Eye-Movement-Schlaf	<b>SPECT</b>	Single Photon Emission computed Tomography, Einzelphotonen-Emissions-Computertomografie
<b>REO</b>	Respiratory enteric orphan	<b>SRS-A</b>	Slow-reacting Substance of Anaphylaxis
<b>RES</b>	retikuloendotheliales System	<b>SSRI</b>	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
<b>RF</b>	Rheumafaktor	<b>SSW</b>	Schwangerschaftswoche
<b>RG</b>	Rasselgeräusche	<b>sTfR</b>	löslicher Transferrinrezeptor
<b>RIPA</b>	Ristocetin-induzierte Plättchenaggluti-nation	<b>SV</b>	Schlagvolumen
<b>RIVA</b>	Ramus interventricularis anterior	<b>SVT</b>	Sinusvenenthrombose
<b>RN</b>	refraktäre Neutropenie	<b>TACE</b>	transarterielle Chemoembolisation
<b>RNA</b>	Ribonukleinsäure	<b>TEA</b>	Thrombendarterektomie
<b>ROSC</b>	Return of spontaneous Circulation	<b>TGA</b>	transiente globale Amnesie
<b>RPGN</b>	rasch progrediente Glomerulonephritis	<b>TGF</b>	Transforming Growth Factor
<b>RPR</b>	Rapid Plasma Reagin	<b>TIA</b>	transitorische ischämische Attacke
<b>RR</b>	Blutdruck	<b>TIN</b>	tubulointerstitielle Nephritis
<b>RS/KS</b>	Rücken-/Kreuzschmerz	<b>TINU-Syndrom</b>	akut interstitielle Nephritis mit Uveitis
<b>RS3PE</b>	Remitting seronegative symmetrical Synovitis with pitting Edema	<b>TIPS</b>	transjugulärer intrahepatischer por-tosystemischer Shunt
<b>RSB</b>	Rechtsschenkelblock	<b>T-ib</b>	T-lymphoblastisches Lymphom
<b>RSV</b>	Respiratory Syncytial Virus	<b>TLK</b>	totale Lungenkapazität
<b>RT</b>	refraktäre Thrombozytopenie	<b>TMA</b>	thrombotische Mikroangiopathien
<b>RTA</b>	Reintonaudiogramm	<b>TNF</b>	Tumornekrosefaktor
<b>RTA</b>	renal-tubuläre Azidose	<b>TOS</b>	Thoracic-Outlet-Syndrom
<b>RV</b>	rechtsventrikulär, rechter Ventrikel		
<b>RV</b>	Residualvolumen		
<b>SAG</b>	Serum Anion Gap, Serumanionenlücke		

<b>TPHA</b>	Treponema-pallidum-Hämagglutinations-Assay	<b>VDR</b>	Vitamin-D-Rezeptor
<b>TPO</b>	Thyreoperoxidase	<b>VDRL</b>	Venereal Disease Research Laboratory
<b>TPPA</b>	Treponema-pallidum-Partikel-Agglutinationstest	<b>VEGF</b>	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
<b>TRAK</b>	TSH-Rezeptor-Antikörper	<b>VEP</b>	visuell evozierte Potenziale
<b>TRAPS</b>	Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Fieber	<b>VHL</b>	Von-Hippel-Lindau-Syndrom
<b>TREG</b>	regulatorische T-Lymphozyten	<b>VIP</b>	vasoaktives Intestinalpeptid
<b>TRH</b>	Thyrotropin-Releasing-Hormon	<b>VK</b>	Vitalkapazität
<b>TSH</b>	Thyreoidea-stimulierendes Hormon	<b>VLDL</b>	Very low Density Lipoprotein
<b>tTG</b>	Anti-Transglutaminase-Antikörper	<b>VOD</b>	Veno-occlusive Disease
<b>TTKG</b>	transtubulärer Kaliumgradient	<b>VOR</b>	vestibulookulärer Reflex
<b>TTP</b>	thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	<b>VSD</b>	Ventrikelseptumdefekt
<b>TTR</b>	Transthyretin	<b>VTE</b>	venöse Thromboembolie
<b>TUR-B</b>	transurethrale Resektion der Blase	<b>VWF</b>	von-Willebrand-Faktor
<b>UAG</b>	Urinary Anion Gap, Urinanionenlücke	<b>VWS</b>	von-Willebrand-Syndrom
<b>UCP</b>	Uncoupling Protein, mitochondriales Entkopplungsprotein der Atmungskette	<b>VZV</b>	Varicella-Zoster-Virus
<b>UFH</b>	unfraktioniertes Heparin	<b>WDR-Neurone</b>	Wide-Dynamic-Range-Neurone
<b>UIP</b>	Usual interstitial Pneumonia	<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>URS</b>	Ureterrenoskopie	<b>WPW-Syndrom</b>	Wolff-Parkinson-White-Syndrom
<b>VAP</b>	ventilatorassoziierte Pneumonie	<b>ZAS</b>	zentrales anticholinerges Syndrom
<b>VAS</b>	visuelle Analogskala	<b>ZDI</b>	zentraler Diabetes insipidus
<b>VDDR</b>	Vitamin-D-abhängige Rachitis	<b>ZES</b>	Zollinger-Ellison-Syndrom
		<b>ZNS</b>	Zentralnervensystem
		<b>β-HCG</b>	β-Humanchoriongonadotropin
		<b>γ-GT</b>	γ-Glutamyltranspeptidase

# Anschriften

## Herausgeber

Prof. Dr. med. Edouard **Battegay**, FACP  
UniversitätsSpital Zürich  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin  
Rämistrasse 100  
8006 Zürich  
Schweiz

Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Hubert E. **Blum**  
Universitätsklinikum Freiburg  
Department Innere Medizin  
Klinik für Innere Medizin II  
Gastroenterologie, Hepatologie  
Hugstetter Str. 55  
79106 Freiburg  
Deutschland

## Mitarbeiter

PD Dr. med. Esther **Bächli**  
Medizinische Klinik  
Brunnenstrasse 42  
8610 Uster  
Schweiz

Prof. Dr. med. Stefano **Bassetti**  
Universitätsspital Basel  
Klinik für Innere Medizin  
Petersgraben 4  
4031 Basel  
Schweiz

Prof. Dr. med. Manuel **Battegay**  
Universitätsspital Basel  
Klinik für Infektiologie & Spitalhygiene  
Petersgraben 4  
4031 Basel  
Schweiz

Prof. Dr. med. Peter **Bauerfeind**  
UniversitätsSpital Zürich  
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich  
Schweiz

Prof. Dr. Christian R. **Baumann**  
UniversitätsSpital Zürich  
Klinik für Neurologie  
Frauenklinikstrasse 26  
8091 Zürich  
Schweiz

Prof. Dr. med. Konrad Ernst **Bloch**  
UniversitätsSpital Zürich  
Klinik für Pneumologie  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich  
Schweiz

Dr. med. Ulrich W. **Böhni**  
Ärztezentrum ZeniT AG  
Orthopädie – Rheumatologie – Schmerztherapie  
Bleicheplatz 3  
8200 Schaffhausen  
Schweiz

Prof. Dr. med. Michael **Christ**  
Luzerner Kantonsspital  
Interdisziplinäres Notfallzentrum  
Spitalstr. 31  
6000 Luzern  
Schweiz

Prof. Dr. med. Clemens D. **Cohen**  
Klinikum Harlaching  
Klinik für Nieren-, Hochdruck- und  
Rheumaerkrankungen  
Sanatoriumsplatz 2  
81545 München  
Deutschland

Prof. Dr. med. Firat **Duru**  
UniversitätsSpital Zürich  
Klinik für Kardiologie  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich  
Schweiz

PD Dr. med. Dr. rer. nat. Daniel **Eberli**  
UniversitätsSpital Zürich  
Klinik für Urologie  
Frauenklinikstrasse 10  
8091 Zürich  
Schweiz

Prof. Dr. med. Franz R. **Eberli**  
Stadtspital Triemli  
Klinik für Kardiologie  
Birmensdorfer Str. 497  
8063 Zürich  
Schweiz

**Prof. Dr. med. Thomas Fehr**  
 Kantonsspital Graubünden  
 Departement Innere Medizin  
 Loëstraße 170  
 7000 Chur  
 Schweiz

**Prof. Dr. med. Adriano Fontana**  
 Sandstr. 8  
 7310 Bad Ragaz  
 Schweiz

**Prof. Dr. med. Michael Fried**  
 UniversitätsSpital Zürich  
 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie  
 Rämistrasse 100  
 8091 Zürich  
 Schweiz

**PD Dr. med. Heiko Frühauf**  
 Stadtspital Triemli Zürich  
 Departement Innere Medizin und Spezialdisziplinen  
 Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie  
 Birmensdorferstrasse 497  
 8063 Zürich  
 Schweiz

**Dr. med. Jeroen S. Goede**  
 Kantonsspital Winterthur  
 Departement Medizin  
 Medizinische Onkologie und Hämatologie  
 Brauerstr. 15  
 8401 Winterthur  
 Schweiz

**PD Dr. med. Matthias Greutmann**  
 UniversitätsSpital Zürich  
 Universitäres Herzzentrum  
 Klinik für Kardiologie  
 Rämistrasse 100  
 8091 Zürich  
 Schweiz

**Dr. sc. nat. Viola Günther**  
 UniversitätsSpital Zürich  
 Institut für klinische Chemie  
 Rämistr. 100  
 8091 Zürich  
 Schweiz

**Prof. Dr. Ulrich Hoffmann**  
 Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität  
 Sektion Angiologie – Gefäßzentrum  
 Medizinische Klinik und Poliklinik IV  
 Pettenkoferstrasse 8a  
 80336 München  
 Deutschland

**Prof. Dr. med. Franz Jakob**  
 Orthopädische Universitätsklinik  
 im König-Ludwig-Haus  
 Experimentelle und klinische Osteologie  
 Brettachstraße 11  
 97074 Würzburg  
 Deutschland

**Prof. Dr. med. habil. Gernot Keyßer**  
 Universitätsklinikum Halle  
 Department für Innere Medizin  
 Klinik für Innere Medizin II  
 Ernst-Grube-Str. 40  
 06097 Halle (Saale)  
 Deutschland

**Prof. Dr. med. Tobias Kleinjung**  
 UniversitätsSpital Zürich  
 Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie  
 Frauenklinikstrasse 24  
 8091 Zürich  
 Schweiz

**Prof. Dr. med. Marius E. Kraenzlin**  
 Missionsstrasse 24  
 4055 Basel  
 Schweiz

**PD Dr. med. Jan Krützfeldt**  
 UniversitätsSpital Zürich  
 Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung  
 Rämistrasse 100  
 8091 Zürich  
 Schweiz

**Dr. med. Hugo Kupferschmidt, eMBA HSG**  
 Tox Info Suisse  
 Freiestr. 16  
 8032 Zürich  
 Schweiz

**Prof. Dr. med. Stephan Lautenschlager**  
 Stadtspital Triemli  
 Dermatologisches Ambulatorium  
 Herman-Greulich-Str. 70  
 8004 Zürich  
 Schweiz

**Dr. med. Hermann-Alexander Locher**  
 Zentrum für manuelle Medizin und Schmerztherapie  
 Lindauer Str. 16/1  
 88069 Tettnang  
 Deutschland

## Anschriften

**Prof. Dr. med. Thomas F. Lüscher**  
UniversitätsSpital Zürich  
Klinik für Kardiologie  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich  
Schweiz

**Prof. Dr. med. Markus G. Manz**  
UniversitätsSpital Zürich  
Klinik für Hämatologie  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich  
Schweiz

**Prof. Dr. Benedict Martina**  
St. Alban-Anlage 50  
4052 Basel  
Schweiz

**Dr. med. Claudine Meindl-Fridez**  
UniversitätsSpital Zürich  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich  
Schweiz

**Prof. Dr. Dr. h. c. Darius Moradpour**  
Universitätsklinik Lausanne (CHUV)  
Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie  
Rue du Bugnon 44  
1011 Lausanne  
Schweiz

**Prof. Dr. med. Beat Müllhaupt**  
UniversitätsSpital Zürich  
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich  
Schweiz

**Prof. Dr. med. Christoph Renner**  
Universitätsspital Basel  
Klinik für Onkologie  
Petersgraben 4  
4031 Basel  
Schweiz

**Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Rogler**  
UniversitätsSpital Zürich  
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich  
Schweiz

**Prof. Dr. med. Peter S. Sándor**  
Akutnahe Neurorehabilitation RehaClinic  
Neurologie  
5404 Baden  
Schweiz

**Prof. Dr. med. Dominik Schaer**  
UniversitätsSpital Zürich  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich  
Schweiz

**PD Dr. med. Urs Schanz**  
UniversitätsSpital Zürich  
Klinik für Hämatologie  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich  
Schweiz

**Dr. med. Dominik Schneider**  
Spital Männedorf  
Medizinische Klinik  
Asylstr. 10  
8708 Männedorf  
Schweiz

**Dr. med. Stefanie Schwarz**  
Langfurenstr. 57  
8143 Stallikon  
Schweiz

**PD Dr. Urs Schwarz**  
UniversitätsSpital Zürich  
Klinik für Neurologie  
Frauenklinikstr. 26  
8091 Zürich  
Schweiz

**Prof. Dr. med. Werner Schwizer**  
Schwizer Gastroenterologie Zentrum Stephanshorn AG  
Hirslanden Klinik  
Stephanshorn  
9016 St. Gallen  
Schweiz

**Prof. Giatgen A. Spinas, MD**  
UniversitätsSpital Zürich  
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich  
Schweiz

**Prof. Dr. med. Frank Stenner**  
Universitätsspital Basel  
Klinik für Onkologie  
Petersgraben 4  
4031 Basel  
Schweiz

**Dr. med. Jan-Dirk Studt**  
UniversitätsSpital Zürich  
Klinik für Hämatologie  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich  
Schweiz

**Prof. Dr. med. Paolo M. Suter**  
UniversitätsSpital Zürich  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich  
Schweiz

**Prof. Dr. med. Federico Tatò**  
Gefäßpraxis im Tal  
Tal 13  
80331 München  
Deutschland

**PD Dr. Silvia Ulrich**  
UniversitätsSpital Zürich  
Klinik für Pneumologie  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich  
Schweiz

**Prof. Dr. med. Stephan Vavricka**  
Stadtspital Triemli  
Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie  
Birmensdorfer Str. 497  
8063 Zürich  
Schweiz

**Prof. Dr. Arnold von Eckardstein**  
UniversitätsSpital Zürich  
Institut für Klinische Chemie  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich  
Schweiz

**Dr. med. Wolfgang von Heymann**  
Mendestr. 7  
28203 Bremen  
Deutschland

**Prof. Dr. med. Roland von Känel**  
Klinik Barmelweid AG  
Psychosomatische Medizin  
5017 Barmelweid  
Schweiz

**Prof. Dr. med. Rainer Weber**  
UniversitätsSpital Zürich  
Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich  
Schweiz

**Prof. Dr. Michael Weller**  
UniversitätsSpital Zürich  
Klinik für Neurologie  
Frauenklinikstr. 26  
8091 Zürich  
Schweiz

**Prof. Dr. med. Rudolf P. Wüthrich**  
UniversitätsSpital Zürich  
Klinik für Nephrologie  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich  
Schweiz

**Prof. Dr. med. Andreas Zeller**  
Kantonsspital Baselland  
Universitäres Zentrum für Hausarztmedizin beider Basel,  
Universität Basel  
Rheinstrasse 26  
4410 Liestal  
Schweiz

**PD Dr. med. Lukas Zimmerli, EMBA**  
Kantonsspital Olten  
Departement Medizin  
Baslerstrasse 150  
4600 Olten  
Schweiz

## **Teil I**

### **Grundprinzipien der Differenzialdiagnose und des differenzialdiagnostischen Managements**

**I**



# Kapitel 1

## Grundlagen der Differenzialdiagnose

1.1	Überblick	38
1.2	Ausgangspunkte des differenzialdiagnostischen Managements	38
1.3	Entscheiden im Rahmen der Differenzialdiagnose	42
1.4	Differenzialdiagnose und Multimorbidität	44
1.5	Festlegen einer Diagnose: Diagnostischer Prozess	45
1.6	Fehler	48
1.7	Evidence-based Medicine	50

# 1 Grundlagen der Differenzialdiagnose

E. Battegay, S. Bassetti

## 1.1 Überblick

### Kernpunkte

- Anamnese und körperliche Untersuchung führen bei weit über der Hälfte aller Patienten zu definitiven internistischen Diagnosen und steuern Problemanalyse sowie differenzialdiagnostische Überlegungen.
- Der Weg des Patienten zum Arzt (Selbsttriage, ambulante Konsultation, Hausbesuch, notfallmäßige Konsultation, Aufnahme via Rettungsambulanz) und das Setting (ambulant, stationär, Intensivmedizin, Notfall) beeinflussen differenzialdiagnostische Überlegungen und Vorgehensweisen.
- Als Grundlage differenzialdiagnostischer Überlegungen dienen Anatomie, Pathogenese/Pathophysiologie und Nosologie/Atiologie.
- Assoziatives Denken, Intuition und Absprache unterstützen differenzialdiagnostische Treffsicherheit und Fehlervermeidung.
- Mehrere Diagnosen und Probleme (Multimorbidität, Polypharmazie) sind heutzutage die Norm bei einer Arzt-Patient-Begegnung. Das differenzialdiagnostische Management soll Symptome in dieser Situation einer Krankheit so klar wie möglich zuordnen.
- Unter Heuristik versteht man die Erarbeitung von Lösungen mittels begrenzter Informationen (Trial and Error, Ausschlussverfahren, Einschlusserfahrungen, Verfügbarkeitsheuristik, Ankerheuristik, Repräsentationsheuristik). Quantitative Messgrößen beschreiben patientenbasiert die Güte von Heuristik und Entscheiden (Quantitative medical Decision-making: Vortestwahrscheinlichkeit, Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert, Likelihood Ratio).
- „Entscheiden“ wird durch 2 Haupttheorien beschrieben: die Entscheidungs- und die Spieltheorie.
  - Die Entscheidungstheorie beschreibt Entscheidungen von Einzelnen. Persönlichkeitsstrukturen von Ärzten tragen zur Art und Geschwindigkeit der Entscheidungsfindung wesentlich bei (ängstlich versus risikofreudig, Maximizers versus Satisfiers).
  - Die Spieltheorie beschreibt das Entscheiden von 2 oder mehr Personen, von denen die eine nicht weiß, was die andere denkt. Arzt-Patienten-Situationen sind theoretisch spieltheoretische Situationen. Deshalb müssen ärztliche Sichten und Haltungen falls möglich mit Sichten und Haltungen der Patienten in einem Verhandlungsprozess abgeglichen werden (Shared Decision-making).
- Informationstechnologie (künstliche Intelligenz), Internet und Datenbasen unterstützen heutzutage zunehmend Entscheidungsprozesse.



- Der Zufall führt insbesondere bei Bildgebung (vor allem CT und MRT, z. B. Inzidentalome), aber auch bei Laborbestimmungen zu neuen und unerwarteten, nicht in das ursprüngliche Kalkül einbezogenen Diagnosen.
- Strategien zur Vermeidung von Fehlern im diagnostischen Prozess beinhalten Vermeiden von Premature Closure, Inattentional Blindness und Availability Bias. Weitere Strategien sind: Reflective Reasoning, Briefing, Debriefing, klare explizite Kommunikation (z. B. strukturierte Patientenvorstellung) und eine offene wertschätzende Kultur.

## 1.2 Ausgangspunkte des differenzialdiagnostischen Managements

Ziel der Differenzialdiagnose und des differenzialdiagnostischen Managements ist die Zuordnung von Symptomen zu Diagnosen und Krankheiten. Dies ermöglicht gezielte Therapien, Krankheitsbezogene Prognosen und die Organisation der Betreuung des Patienten. Der Arzt sucht mittels Anamnese, körperlicher Untersuchung und georderter differenzialdiagnostischer Vorgehensweise subjektive Beschwerden (engl.: Symptoms) und objektive Befunde (engl.: Signs) eines Patienten einzuordnen, um daraus Hinweise für Diagnose(n) und weiteres Handeln zu erhalten (s. auch Kap. 2).

Oft kann der Arzt keine oder keine sichere Diagnose stellen oder es bestehen mehrere Diagnosen gleichzeitig, die die Zuordnung von Symptomen zu Einzeldiagnosen erschweren (Multimorbidität, Polypharmazie). Eine erste Analyse und Problemliste ist eine wichtige Basis bzw. Hypothese zum (differenzialdiagnostischen) medizinischen Management. Diese Analysen müssen immer wieder angepasst werden, da die Differenzialdiagnose oft dynamische Krankheitsprozesse spiegelt.

### Merke



Sogenannte „typische“ Krankheitsbilder sind seltener geworden: Patienten wenden sich schon frühzeitig mit noch unspezifischen Symptomen an Ärzte. Zudem eliminieren Screening, Früherkennung und Behandlung zusehends fortgeschrittene Erkrankungen als Erstmanifestation. Zudem lassen molekulare Analysen „atypische“ Manifestationsformen von Erkrankungen erkennen. Erkrankungen werden damit „symptomunabhängiger“.

► **Anatomie als Grundlage.** Als Grundlage rationaler und geordneter differenzialdiagnostischer Überlegungen und Gliederungen dient einerseits die Anatomie (► Abb. 1.1). Zum Beispiel dient ein Thoraxschmerz als Hinweis für die Dysfunktion eines Organs im Brustraum (Herz, Ösophagus, Pleura, Perikard, parietale Strukturen) oder in angrenzenden Strukturen (obere Quadranten Abdomen, Epigastrium) oder einer mit dem Thoraxraum verbundenen Struktur (neurologische Probleme wie z.B. eine Syringomyelie, Innervation wie z.B. ein Zoster oder psychosomatische Störungen). Als weiteres Beispiel für die konzeptionell „anatomische“ Einteilung von Differenzialdiagnosen kann die Einordnung von Anämien in normozytär, mikrozytär und makrozytär angeführt werden (s. Kap. 25.3.1).

► **Pathogenese und Pathophysiologie.** In vielen Fällen werden Krankheiten nach pathophysiologischen Kriterien geordnet, z.B. die Einteilung der Anämien nach hyporegenerativ oder hyperregenerativ oder die sekundären Formen der Hypertonie (s. Kap. 17).

► **Ätiologie und Nosologie.** Die Frage nach der Ursache der Krankheit (Ätiologie) und deren Benennung bzw. deren Erscheinungsform und Klassifikation (Nosologie) ermöglicht die gezielte Therapie und geordnete Patientenbetreuung. Allerdings sind viele „Diagnosen“ weiter unterteilbar. Zum Beispiel ist die Diagnose „Pneumonie“ Ausgangspunkt für weitere ätiologische Differenzierungen mit immer mehr Untereinheiten (z.B. Pneumokokken, Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen, Viren, Pilze).

Die „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“ oder kürzer und gebräuchlicher „International Classification of Diseases (ICD)“ klassifiziert Erkrankungen und Symptome. Die gegenwärtig gebräuchliche ICD-10-Kodierung enthält in der Zwischenzeit rund 12 000 vierstellige Krankheitsklassen (Subkategorien). Andere länderspezifisch adaptierte ICD-10-Codes (ICD-10-AM: Australien, ICD-10-CA: Canada oder ICD-10-CM: in USA gebräuchlich) enthalten teilweise wesentlich mehr Subkategorien von Erkrankungen. Die in Vorbereitung begriffene ICD-11-Kodierung wird noch mehr Codes enthalten.

### Merke

Überlegungen zu Anatomie, Pathophysiologie, Ätiologie/Nosologie, Assoziationen und Intuition sind erste Basis des differenzialdiagnostischen Denkens.



genesen, Gefäßleiden) sein. Deshalb soll bei Auftreten eines Organsymptoms sorgfältig nach anderen möglichen Manifestationsorten einer mehrere Organsysteme umfassenden Erkrankung gefahndet werden (z.B. Nierenstein bei Hyperparathyreoidismus).

► **Kriterien, Scores, Algorithmen.** Diagnosebegriffe werden teilweise durch ein System von Kriterien ersetzt, das automatisch zum nächsten diagnostischen oder therapeutischen Schritt führt. Dieses Vorgehen ist in extremen Situationen, namentlich in der Notfall- und Intensivmedizin, durchaus gebräuchlich. So verlangt die „Diagnose“ oder eher Feststellung Atemstillstand ganz unabhängig von Ätiologie und Pathogenese die sofortige künstliche Beatmung (s. Kap. 3).

► **Dringlichkeitsbeurteilung, Notfallsituation.** Meist basieren Dringlichkeitsbeurteilungen *nicht* auf einer definitiven Diagnose (s. vor allem Kap. 3).

► **Überprüfung der gestellten Diagnose.** Symptome verändern sich aufgrund des Krankheitsverlaufs und der Therapie. Neue Diagnosen kommen dazu und alte verschwinden. Manchmal sind initial gestellte Diagnosen schlichtweg falsch. Die Differenzialdiagnose soll deshalb dauernd erneuert und kritisch hinterfragt werden.



### Merke

Die Differenzialdiagnose soll ständig erneuert und kritisch hinterfragt werden, insbesondere bei atypischen Verläufen oder Nichtansprechen auf eine Therapie.

► **Individueller Krankheitsausdruck.** Krankheiten entwickeln sich nicht bei jeder Person gleich. Zum Beispiel kann ein identischer Krankheitserreger je nach Abwehrlage und Alter des Patienten zu verschiedenen Krankheitsverläufen führen. So führen spezifische Mikroorganismen bei Immunsupprimierten zu wesentlich anderen Krankheitsbildern als bei immunkompetenten Patienten.

Zudem prägt jeder Mensch durch eigene Individualität das Ausdrücken, Bewerten und Einordnen von Symptomen und damit „seine“ Erkrankung (engl.: „Disease“ als Perspektive des Arztes, „Illness“ als Perspektive des Patienten). Der Arzt soll Erleben und Krankheitsvorstellungen des Patienten in diagnostische Überlegungen mit einbeziehen. Gerade spezielle Vorstellungen und eigene Krankheitsmodelle können Schlüssel zu Diagnosen sein. Gehörte und verstandene Patienten lassen sich leichter von diagnostischen Prozessen und vital wichtigen ärztlichen Perspektiven überzeugen. In einem Verhandlungsprozess müssen Expertise und Krankheitsmodell des Arztes und die individuellen Vorstellungen und Krankheitsmodelle des Patienten gemeinsam zu Entscheidungen führen (engl.: „Shared Decision-making“).

► **Komplexe Symptomatik bei Multisystemerkrankungen.** Die sichtbare Erkrankung eines Organs kann die erste Manifestation eines insgesamt gestörten Funktionskreises (z.B. bei Endokrinopathie) oder einer prinzipiell alle Organe gefährdenden Systemerkrankung (z.B. Kolla-

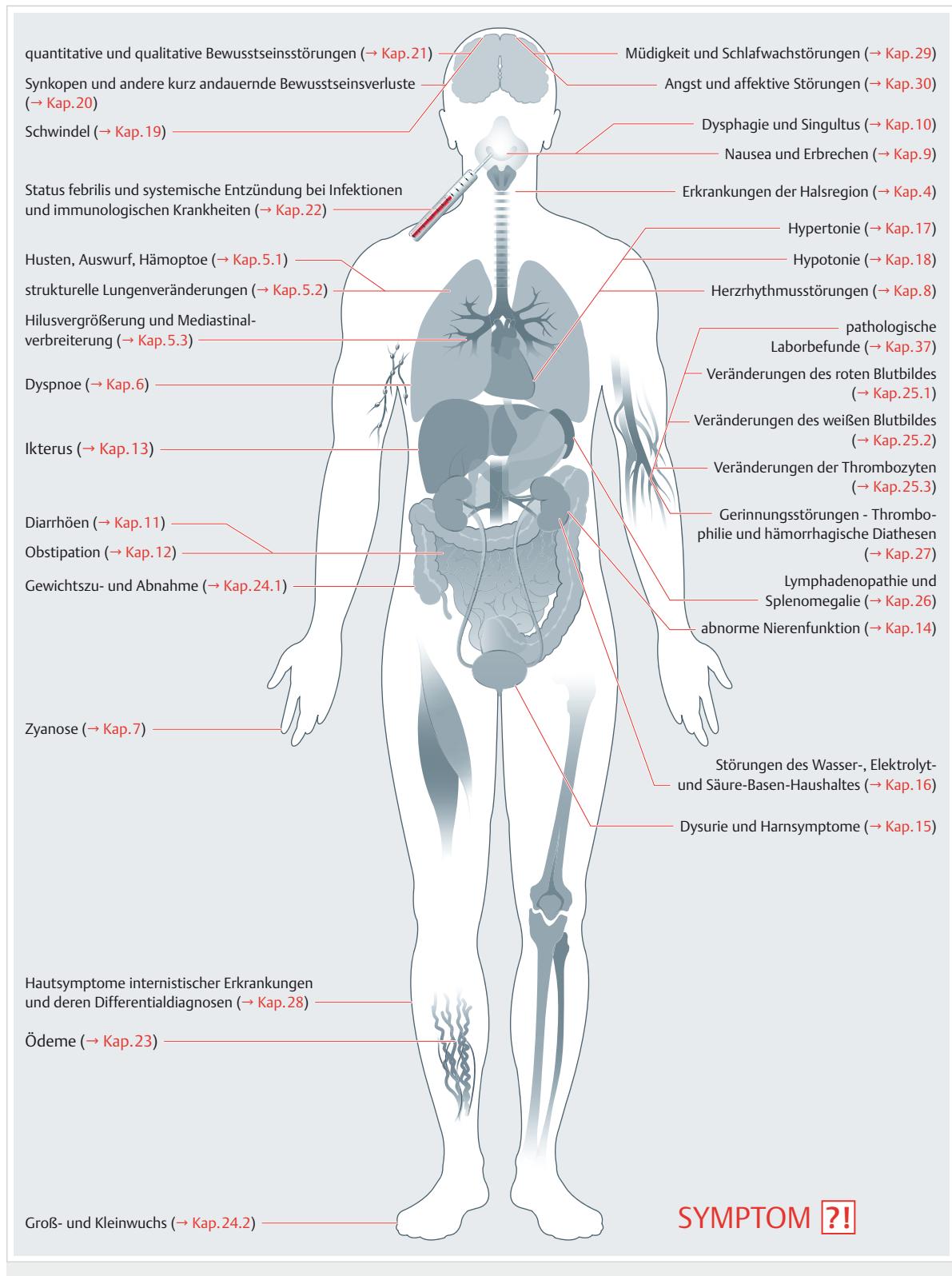


Abb. 1.1 Anatomie und Differenzialdiagnose.

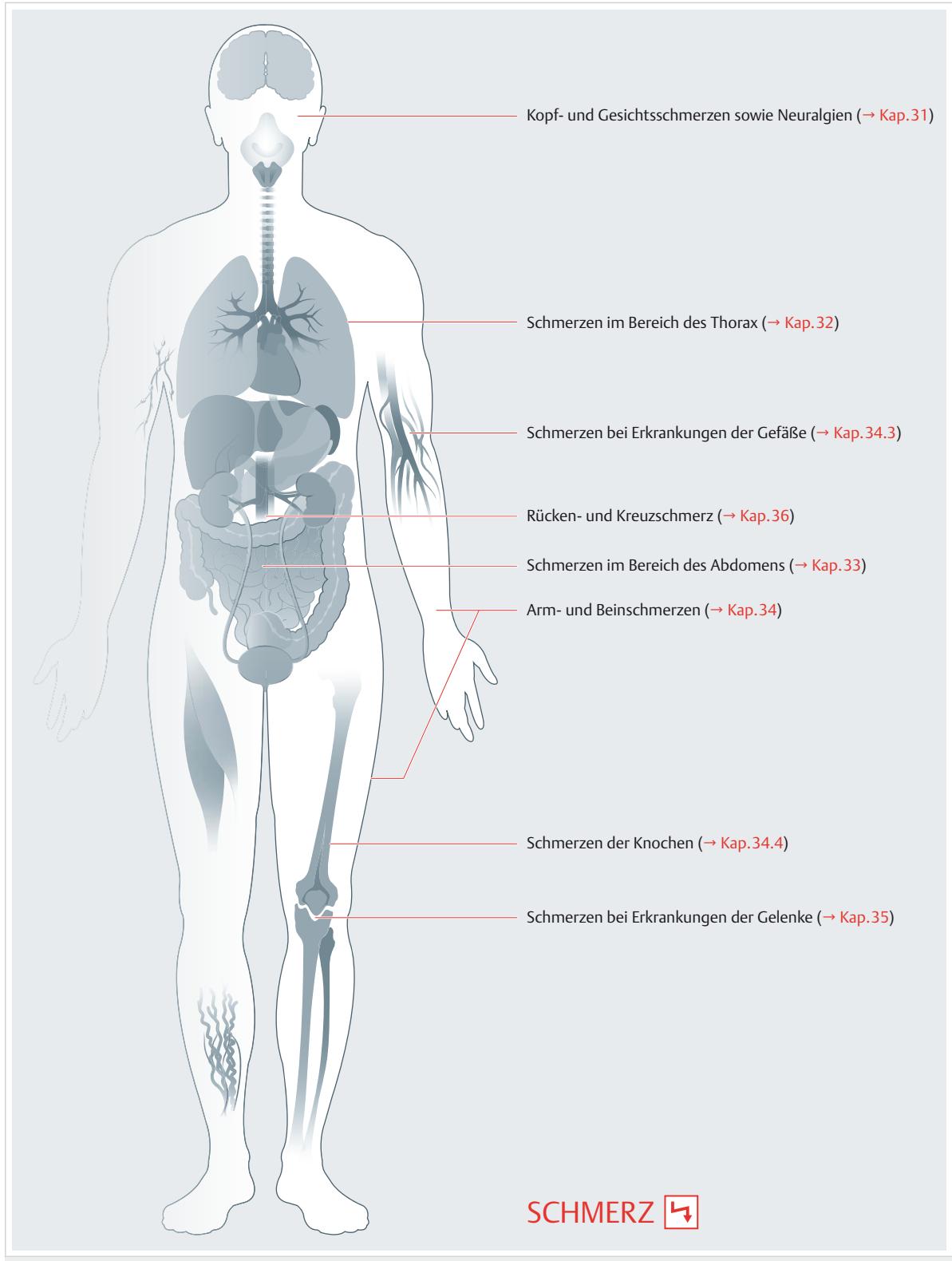


Abb. 1.1 Fortsetzung.

Neben den offen deklarierten Gründen für eine Konsultation können auch nicht deklarierte Gründe oder ungenannte Ängste vorhanden sein, eine sog. „Hidden Agenda“ (s. auch Kap. 2.6.3). Zum Beispiel wird der Wunsch nach einem HIV-Test nach sexuellem Risikoverhalten aus Scham nicht genannt. Diese Hidden Agenda muss dem Patienten nicht bewusst sein, da er von falschen oder manchmal eigenwilligen Annahmen ausgeht. Beispielsweise kann er annehmen, dass bei Nennung von Epilepsie in der Familie bei einem Check-up ein EEG routinemäßig vorgenommen wird.

Wichtig ist, dass man durch Pausen und offene Fragen (z. B. „Haben wir etwas vergessen?“) Raum für die Nennung einer Hidden Agenda gibt. Pausen und offene Fragen dienen auch der Fehlervermeidung, da Patienten oft Aspekte einer Erkrankung oder deren Abklärung nennen, die sonst versehentlich untergegangen wären (s. Kap. 2.2 und ▶ Tab. 2.1).

Die Beachtung der individuellen Erwartung und Bedeutung der Krankheit für den Patienten ist auch aus einem weiteren Grund notwendig. Die Verfügbarkeit vielfältiger diagnostischer Methoden und die Kostensteigerung im Gesundheitswesen zwingen heute mehr denn je abzuwegen, ob Untersuchungsaufwand und Belastung für den Patienten nutzbringende Konsequenzen haben. Nicht selten müssen dabei im einfühlsamen ärztlichen Gespräch irrationale Erwartungen an eine technische Untersuchung relativiert werden.

► **Risikofaktoren für Erkrankungen.** Risikofaktoren für eine Erkrankung wie z. B. Rauchen oder einer Hypercholesterinämie beeinflussen differenzialdiagnostisches Denken. Trotzdem werden Risikofaktoren bei einem Krankenhausaufenthalt wegen eines vordergründig beachteten akuten Problems nicht vorrangig behandelt (z. B. Herzinfarkt bei prämaturer koronarer Herzkrankheit: fehlende Familienuntersuchung etc.). Oft verbessert die erfolgreiche Behandlung von Risikofaktoren das Langzeitüberleben, z. B. bei prämaturer koronarer Herzkrankheit nicht nur beim betroffenen Patienten (Indexpatienten), sondern auch bei seiner von einem genetisch determinierten Risikofaktor möglicherweise ebenfalls betroffenen Familie (z. B. oft unerkannte familiäre Hypercholesterinämie).

► **Setting.** Das Setting, also die Situation, in der man den Patienten untersucht (Selbsttriage, ambulante Konsultation, Hausbesuch, notfallmäßige Konsultation, Aufnahme via Rettungswagen), ändert die Ausgangslage der Differenzialdiagnose und Krankheitswahrscheinlichkeiten. Zum Beispiel ist die Ursache eines Thoraxschmerzes bei einem Patienten in einer Arztpraxis bedeutend weniger häufig eine akute koronare Herzkrankheit als auf einer Notfallstation eines Krankenhauses der Maximalversorgung.

## 1.3 Entscheiden im Rahmen der Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisches Management und Triage fordern von Ärzten Entscheidungen, oft auf der Basis von wenig eindeutigen Informationen. Zudem entscheiden Ärzte oft unter Zeitdruck, also ohne die Möglichkeit zur eingehenderen Klärung. So sind Unsicherheit über die Sachlage und Unsicherheit über deren Interpretation bei medizinischen Entscheidungen Alltag.

► **Entscheiden in komplexen Situationen.** Mit dem Älterwerden von Patienten besteht meist eine zunehmende Multimorbidität (s. Kap. 1.4), d. h. das gleichzeitige Vorhandensein mehrerer Erkrankungen. So lag bei rund 90 % aller in die Innere Medizin im Universitätsspital Zürich aufgenommenen Patienten ein wesentliches Ausmaß an Multimorbidität vor. Zu dieser krankheitsbezogenen Komplexität gesellen sich noch die Ansichten und Wünsche des Patienten und die Situation des Arztes (z. B. Zeitdruck bei „Overcrowding“ auf einer Notfallstation).

► **Integration komplexer Information.** Die Patientensituation, die Gesamtsituation (z. B. Overcrowding in einer Notfallstation) müssen nun mit aussprechbarem, explizitem Wissen (engl.: Explicit Knowledge) und implizitem Wissen (engl.: Tacit Knowledge) abgeglichen, integriert und zu einem Entscheid geführt werden. Explicit Knowledge ist heutzutage breit über Bücher, Datenbasen und Internet verfügbar, allerdings oft in atomisierter und nicht gewichteter Form. Mit klinischer Erfahrung und Expertise entwickelt sich zunehmend implizites Wissen. Aus komplexen Zusammenhängen zieht man intuitiv richtige Schlussfolgerungen. Eine außerordentliche Anzahl von dynamischen Variablen wird intuitiv mittels nicht aussprechbarer, innerlich kristallisierter Erfahrung verfügbar. Bauchentscheide führen zu guten Resultaten, wenn man sich in einem Gebiet gut auskennt und erfahren ist. Umgekehrt ist eine kognitive und systematisch kritische Kontrolle von Bauchentscheiden notwendig, um beste Resultate zu erreichen.

### Merke



Eine Vielzahl an komplexen Informationen fordert unser Hirn. Dabei dringen Informationen auf der Basis sämtlicher Sinne bewusst oder unbewusst in unser Gehirn und werden mit vorhandenem Wissen und Erfahrung abgeglichen sowie integriert. Nicht zuletzt entwickelt sich mit der Zeit aufgrund eines durch Intuition und Bauchgefühl mobilisierbaren „kristallisierten“, vielfach nicht immer bewussten „Wissens“ und der Erfahrung eine Basis für die Handhabung einer Situation.

► **Differenzialdiagnostisches Entscheiden, Denken und Fühlen.** Die oben genannten Grundlagen der Differenzialdiagnose (Anatomie, Pathogenese/Pathophysiologie, Ätiologie/Nosologie) sollen in jeder Situation auch durch spontane Assoziationen und Intuitionen ergänzt werden. Ideen werden dabei zunächst breit und ohne innerliche Bremsen oder Einschränkungen gesammelt, soweit es die Situation erlaubt. Diese Ideen werden dann innerlich oder mit Kollegen diskutiert und schließlich angemessen eingegrenzt.

Systematisch berücksichtigte Intuitionen unterstützen die Qualität des differenzialdiagnostischen Resultats. Systematische rationale (kognitive) Überlegungen sollen gründlich mit dem Bauchgefühl abgeglichen werden und vice versa, also gleichzeitig „durchdacht“ und „durchfühlt“ werden. Die Kombination von Kognition und Intuition in einem geordneten Prozess, am besten in Rücksprache mit erfahrenen Kollegen, erlaubt einen hohen Grad an Fehlervermeidung in der Differenzialdiagnose.

### Merke



Assoziationen (was fällt uns spontan ein) und Intuition (unser Bauchgefühl) sollen bewusst, aber auch kritisch gewertete Teile des differenzialdiagnostischen Denkens und Fühlens sein.

► **Theorien um das Entscheiden.** Die Entscheidungstheorie beschreibt Entscheidungen von Einzelnen unter Berücksichtigung kognitiver („Kopf“: Wissen, Überlegen etc.), intuitiver („gute Nase“, „Bauch“: unter- oder vorbewusstes Repertoire) und wertebasierter („Herz“) Elemente. Entscheidend ist bei der Differenzialdiagnose sicherlich medizinisches Wissen und Erfahrung, also die Verfügbarkeit von Denkrastern (Verfügbarkeitsheuristik). Gleichzeitig kann Unbewusstes oder Vorbewusstes (Intuition) das differenzialdiagnostische Denken stützen oder verzerren.

Zum Beispiel kann eine „Ankerheuristik“ sofort eine korrekte Blitzentscheidung ermöglichen oder eine notwendige korrekte Vermutung blockieren: Die Zuweisung eines Patienten durch einen respektierten Kardiologen auf die Notfallstation wegen eines koronaren Problems führt zu einer Verankerung der Zuweisungsdiagnose im Denken („Anchoring“), und infolgedessen wird ein thorakaler radikulärer Schmerz oder eine Panikattacke als Ursache des Thoraxschmerzes verpasst. Ähnliches gilt für „Framing“, nämlich das Einpassen einer Differenzialdiagnose in ein bekanntes Denkmuster („Das ist doch sicher eine Pneumonie, jetzt in der Grippeaison“: Husten, Infiltrate führen zur Falschdiagnose „Pneumonie“ und ein Morbus Wegener wird verpasst). Framing ermöglicht Geschwindigkeit, kann aber durch Aufwerten „passender Befunde“ und das Ausblenden nicht passender Befunde auch zu Fehlern führen (Konfirmationsbias). Und schließ-

lich können *Vorurteile* unser Denken wesentlich beeinflussen (Repräsentationsheuristik): Ein obdachloser Alkoholiker wird unbeschen als noncompliant eingestuft. So tragen kristallisiertes Wissen und Erfahrungen von Ärzten zu Art und Geschwindigkeit der Entscheidungsfindung wesentlich bei.

► **Persönlichkeit von Ärzten und Entscheiden.** Wesentlich sind auch Persönlichkeitsstrukturen von Ärzten. Ein eher ängstlicher, unerfahren oder gar zwanghafter Arzt wird zögerlicher und erst auf Basis von mehr Informationen bzw. Ressourcen entscheiden können (Maximizer). Ein erfahrener, risikofreudiger oder gar nachlässiger Arzt wird unter Verwendung von Framing rascher Entscheidungen fällen können und sich mit weniger Informationen und Ressourcen zufrieden geben (Satisfyer).

► **Weitere Einflussfaktoren auf Entscheidungen.** Die Betriebskultur, die Art der Interaktion in einer Gruppe, das Setting der Entscheidung (z.B. Overcrowding auf einer Notfallstation) und die Meinung des Patienten beeinflussen Entscheidungen ebenfalls.

► **Die Arzt-Patienten-Beziehung als spieltheoretische Situation.** Oft wissen Ärzte von Patienten nicht, was diese denken, und diese wissen nicht, was ihre Ärzte denken. Dies ist eigentlich eine typische spieltheoretische Situation. Die Spieltheorie beschäftigt sich mit der mathematischen Beschreibung von Situationen, in denen 2 oder mehr Personen entscheiden, von denen die einen das Denken der anderen nicht kennen. Aus diesem Grunde ist das bereits erwähnte Shared Decision-making (SDM), das gemeinsame Entscheiden von Arzt und Patient, heutzutage unbestritten und teilweise auch gesetzlich verankert (Informed Consent). Umgekehrt ist SDM im klinischen Alltag nicht immer einfach umzusetzen, z.B. bei einer Sprachbarriere oder bei einer qualitativen oder quantitativen Einschränkung des Bewusstseins.

► **Guidelines und Informationstechnologie.** Zunehmend unterstützen Guidelines bzw. Leitlinien, Informationstechnologie, künstliche Intelligenz, Internet und Datenbasen Entscheidungsprozesse. Mittels „künstlicher Intelligenz“ können komplexe Situationen mathematisch dargestellt und mittels eines Regelwerkes in der Software zur Entscheidungsunterstützung verwertet werden. „Künstliche Intelligenz“ ist also letztlich nichts anderes, als die mathematische Darstellung von Unschärfe und hierarchische Regelwerke zur Fazilitierung von Entscheiden. Allerdings stehen noch sehr wenige entsprechende differenzialdiagnostische Hilfen zur Verfügung, u.a. weil Ärzte mit größter Geschwindigkeit und unter Verwendung von sehr vielen bewusst und unbewusst erfassten Variablen sehr schnell agieren. So werden bei einer Hausarztkonsultation oder einer Krankenvisite im Krankenhaus in sehr kurzer Zeit vonseiten Patienten, Angehörigen

und manchmal Pflege meist mehrere Probleme thematisiert. Die meisten verfügbaren Informationen orientieren sich zudem an Einzelerkrankungen und nicht an Differenzialdiagnose oder differenzialdiagnostischem Management und ebenso wenig an Multimorbidität, der häufigsten Konstellation von Patientenkontakten im Gesundheitswesen. Hier stehen wir erst am Anfang einer Entwicklung und einer technischen Revolution.

Allerdings kann eine Abfrage in einer Suchmaschine wie Google bereits jetzt bei der Differenzialdiagnose hilfreich sein, vor allem bei selteneren Symptomen oder außerordentlichen Symptomkombinationen. Tendenziell werden Google-Anfragen Symptome allerdings eher katastrophisieren (z.B. verweist eine Abfrage von „Brustschmerz“ eher auf die Diagnose akute koronare Herzkrankheit als zu wesentlich häufigeren muskuloskeletalen Problemen).

Eine neue Entwicklung in der Medizin sucht zunehmend eine angemessene Medizin und will damit auch unnötige Untersuchungen und Maßnahmen einschränken, auch Unnützes und zu Weitgehendes im differenzialdiagnostischen Management. Unter dem Begriff „Smart Medicine“ haben das American College of Physicians und in der Folge die Schweizerische Gesellschaft für Innere Medizin sowie die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (Klug Entscheiden) entsprechende Initiativen gestartet, die das differenzialdiagnostische Vorgehen in vielen Gebieten entscheidend mit beeinflussen. Solche Überlegungen sind wegen unnötiger oder gar schädlicher Abklärungen und Kostendruck sowie eines zunehmend kritisch geprägten Umfelds wesentlich, um Denkprozesse im Umgang mit Medizin und differenzialdiagnostischem Management weiterzuentwickeln.

### Merke



Kopf (Kognitionen), Bauch (Intuitionen), und Herz (Werte) sind Elemente des patientenbezogenen differenzialdiagnostischen Managements und des klinischen Urteilvermögens. Entscheidungen in komplexen Situationen fordern die Mobilisierung von Wissen, Erfahrungen, Assoziationen, Intuition und Mut sowie gleichzeitig die kritische Wertung dieser Faktoren sowie eigener Persönlichkeitsstrukturen.

## 1.4 Differenzialdiagnose und Multimorbidität

Die Lebenserwartung der Bevölkerung ist stark gestiegen. Nationale Statistiken und die WHO zeigen eine Zunahme von chronischen Krankheiten und Risikofaktoren. So erfolgen die meisten notfallmäßigen Hospitalisierungen heutzutage wegen der Dekompensation einer chronischen Erkrankung, z.B. einer dekompensierten Herz-

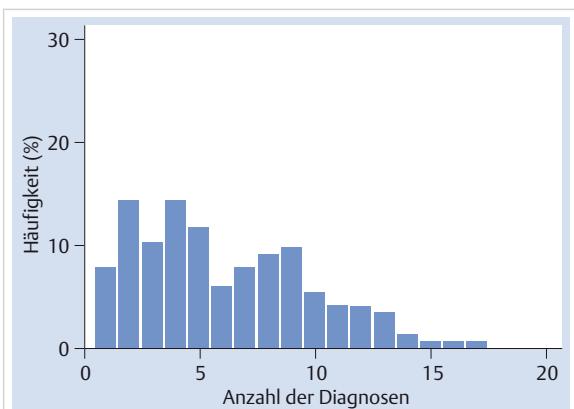


Abb. 1.2 Multimorbidität. Multimorbidität bei stationären Patienten der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin des UniversitätsSpitals Zürich im Verlauf eines Jahres (Quelle: [17]).

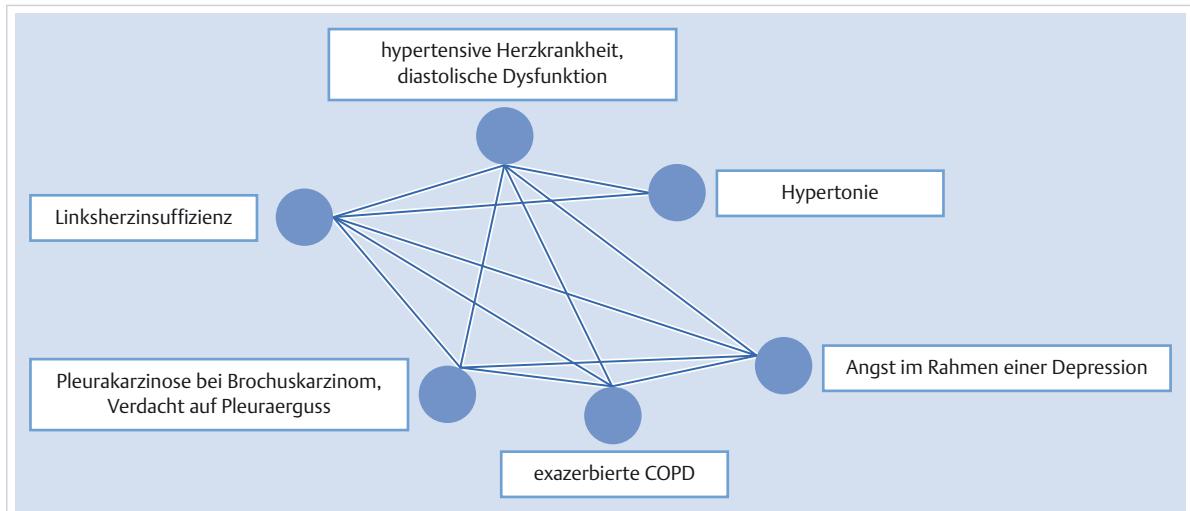
insuffizienz bei hypertensiver Herzkrankheit oder einer exazerbierten COPD. Zudem führt das verbesserte Überleben bei chronischen Erkrankungen dazu, dass Patienten eine Zweiterkrankung und dann eine Dritterkrankung etc. erleben. Deshalb ist mit einer weiteren Zunahme der Multimorbidität zu rechnen (► Abb. 1.2).

### Definition

#### Multimorbidität

Mehracherkrankungen, das gleichzeitige Auftreten mehrerer akuter und chronischer gesundheitlicher Probleme und Krankheiten, sind als Krankheitsphänomen in jedem Alter zu finden und werden als Multimorbidität bezeichnet. Häufigkeit und Ausmaß der Multimorbidität nehmen mit dem Alter zu und sind bei über 60-Jährigen die häufigste Krankheitskonstellation. Kontakte mit Gesundheitssystemen haben heutzutage am häufigsten multimorbide Patienten mit mehreren Problemen gleichzeitig.

► **Interaktionen bei Multimorbidität.** Mehracherkrankungen sind nicht einfach die Summe der Einzelerkrankungen. Interaktionen zwischen den einzelnen Symptomen können die Diagnostik, Differenzialdiagnostik und das Vorgehen erschweren (Disease – Disease Interactions, DDIs). So wird es bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenkrankheit und Herzinsuffizienz bei einer Exazerbation schwieriger zu differenzieren sein, welche der Erkrankungen bei Dyspnoe nun im Vordergrund steht (► Abb. 1.3). Anstrengungsabhängige Dyspnoe und auskultierbare Geräusche über der Lunge als Symptome haben eine niedrigere Spezifität und können u.a. sowohl auf eine dekompensierte Herzinsuffizienz oder eine exazerbierte COPD deuten. Hilfreich kann eine Gewichtszunahme als Hinweis für die Herzinsuffizienz sein oder



**Abb. 1.3 Zunehmende Anstrengungsdyspnoe bei einem multimorbidem Patienten.** Beispiel eines Patienten mit zunehmender Anstrengungsdyspnoe. Zunächst entsteht aufgrund von Anamnese und klinischen Untersuchungsbefunden der Verdacht einer Linksherzinsuffizienz, zusätzlich tragen eine schwere diastolische Dysfunktion bei bekannter hypertensiver Herzkrankheit und eine Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) zur Symptomatik bei. Die Zuordnung des Symptoms Dyspnoe zu einer Diagnose wird noch zusätzlich dadurch erschwert, dass kürzlich eine Pleurakarzinose bei Bronchuskarzinom diagnostiziert wurde. Im Thoraxröntgenbild wird ein „kleiner“ Pleuraerguss beidseits diagnostiziert. Die schwierige Krankheitssituation hat den Patienten vor Wochen in eine ängstlich gefärbte Depression geführt.

Die Ätiologie der Dyspnoe ist vielschichtig; Linksherzinsuffizienz, diastolische Dysfunktion bei hypertensiver Herzkrankheit, COPD, Pleurakarzinose und Pleuraerguss, Angst und Depression. Die einzelnen Ursachen haben einen Summationseffekt, der zum Symptom Dyspnoe führt. Einzelne Ätiologien verstärken sich sogar: Das Empfinden der Symptome wird durch Angst und Depression verstärkt. Die durch die einzelnen Erkrankungen ausgelösten Symptome interagieren also miteinander. Auch mit Bildgebung, Labor und Verlaufsbeobachtung kann die Zuordnung des Symptoms „anstrengungsabhängige Dyspnoe“ auf die einzelnen Erkrankungen schwierig sein.

die Messung des BNP zur Identifizierung oder zum Ausschluss einer zusätzlich oder ausschließlich vorhandenen Herzinsuffizienz (s. Kap. 6).

► **Gemeinsames Auftreten von Erkrankungen.** Das Zusammenkommen von Erkrankungen, also deren Clustering, ist kein Zufall. Ein metabolisches Syndrom fördert das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit. Rauchen fördert gleichzeitig das Auftreten einer COPD und einer koronaren Herzkrankheit. Infektionen treten bei Erkrankungen mit eingeschränkter Immunabwehr (HIV-Infektionen, Leukämie, multiples Myelom) gehäuft auf. Umgekehrt kommen manche Krankheiten sehr selten gleichzeitig vor. Eine Malaria kommt bei Patienten mit Sichelzellanämie praktisch nicht vor. Eine Mangelernährung im Alter aufgrund von Demenz, Depression und Einsamkeit reduziert alterskorrigiert das Auftreten von akuter koronarer Herzkrankheit.

### Merke

Die Differenzialdiagnose ist gerade bei komplexen Situationen und Multimorbidität immer wieder systematisch zu hinterfragen.



## 1.5 Festlegen einer Diagnose: Diagnostischer Prozess

Die Diagnose stützt sich auf 4 entscheidende Säulen:

- Anamnese
- körperliche Untersuchung (Status)
- laborchemische und apparative Untersuchungen
- Verlaufsbeobachtung

Mittels Anamnese und klinischer Untersuchung kann in einer unklaren Krankheitssituation die Zahl der noch möglichen Diagnosen um ein Vielfaches reduziert werden. Die Zusatzuntersuchungen erlauben dann eine weitere Eingrenzung auf die wahrscheinlichste Diagnose, meist durch Ein- oder Ausschlussverfahren. Die Verlaufsbeobachtung ist eine wesentliche, kritische Kontrolle des bisherigen diagnostischen und auch des nachfolgenden therapeutischen Prozesses (► Abb. 1.4). Ein atypischer Verlauf oder ein Nichtansprechen auf eine Therapie muss dazu führen, die Diagnose zu überdenken.

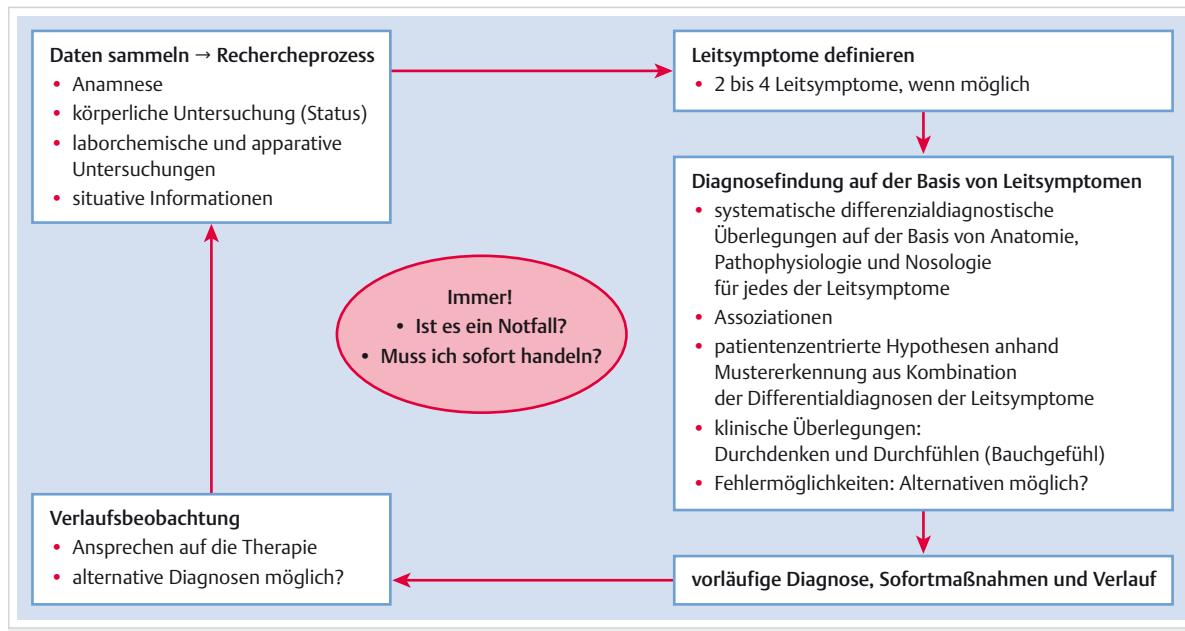


Abb. 1.4 Der diagnostische Prozess.

► **Anamnese.** Im ersten Gespräch gewinnt der Arzt ein Bild vom Patienten, dessen Persönlichkeit, vom Schweregrad und manchmal auch von der Art seines Beschwerdebildes, seiner Krankheit und seinen Erwartungen (s. Kap. 2.2).

### Merke



Die Anamnese ist nach wie vor oder gerade wegen der vielen laborchemischen und apparativen Möglichkeiten der bei Weitem wichtigste Teil der Diagnostik.

Deshalb muss die Anamnese, z.B. wenn sie unter Zeitdruck erfolgt (Notfallsituation), später detailliert nachgeholt werden. Bei wiederholter Anamneseerhebung kommen oft neue, zuvor nicht bedachte und relevante Elemente des Krankheitsbildes zum Vorschein. Im Zeitalter der elektronischen Krankengeschichte (Cave: Cut/Paste) ist es wichtig, früher erstellte Diagnoselisten kritisch zu hinterfragen und in jedem Fall das Hauptproblem („Chief Complaint“ oder „Reason for Encounter“) neu zu überdenken. Gerade bei komplexeren Krankheitsbildern und Multimorbidität ist die Anamnese der Kompass, um nachfolgende Untersuchungen und Therapien sinnvoll einzusetzen. Eine apparative Untersuchung kann z.B. eine Koronarsklerose mit Einengung des Koronargefäßes zeigen, ohne dass dies mit dem Hauptproblem Thoraxschmerz etwas zu tun hätte. So wird z.B. eine Panikattacke mit Thoraxschmerz im Rahmen einer Angststörung bei Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit besonders häufig verpasst. Die bekannte Koronarsklerose

führt zu einem „Framing“ (s. Kap. 1.3) und die Diagnose Panikattacke wird nicht erkannt. Nur die Anamnese vermag hier die Richtung auf das wesentliche Problem zu weisen.

► **Körperliche Untersuchung (Status).** Die körperliche Untersuchung des Patienten (der Status) kann auch bei schweren internistischen Leiden – im Gegensatz etwa zu dermatologischen Leiden – unauffällig sein. Eine sorgfältige Untersuchung des entkleideten Patienten in Ruhe und in Bewegung bringt trotzdem oft wichtige Informationen, denn auch Normalbefunde sind wichtig und helfen, mögliche Diagnosen zu reduzieren. Zudem entspricht die manuelle Untersuchung nach wie vor der Erwartung der meisten Patienten. Patienten mit intermittierend auftretenden Befunden (z.B. Perikardreiben, flüchtige Exantheme, Lähmungssymptome der Myasthenie im Frühstadium, paroxysmale Herzrhythmusstörungen, abendliche Knöchelödeme, nächtliches Lungenödem usw.) sollen untersucht werden, wenn entsprechende Befunde auftreten.

► **Laborchemische und apparative Untersuchung.** In den letzten Jahren tragen spezielle *Laboruntersuchungen* wie erhöhte D-Dimere (Thrombose, Lungenembolie), das Troponin (Myokardinfarkt) oder das BNP (Herzinsuffizienz) wesentlich zur Festlegung oder Zuordnung eines Symptoms zu einer definitiven Diagnose oder deren Ausschluss bei.

Trotz der großen Testpalette und erheblicher Verbeserungen bleibt die Anamnese der entscheidende Teil der Diagnosefindung. Zum Beispiel kann das BNP bei Patienten mit Sepsis erhöht sein, ohne dass eine spezifische

Herzkrankheit und -insuffizienz vorläge. Deshalb ist es wichtig, Spezifität und Sensitivität von laborchemischen Untersuchungen je nach Situation zu kennen.

Die *bildgebenden Verfahren* haben ebenfalls an Bedeutung gewonnen. Auch im Rahmen der Bildgebung ist es aber wichtig, Stärken und Grenzen einer jeweiligen apparativen Untersuchung zu kennen. Zum Beispiel schließt eine normale transthorakale Echokardiografie eine Endokarditis nicht aus.

► **Leitsymptome.** Beim differenzialdiagnostischen Denken gehen wir von einzelnen herausragenden Symptomen bzw. Symptomengruppen (Syndromen) oder von Leitsymptomen aus. Ein führendes Symptom, ein Leitsymptom, bzw. Chief Complaint oder Reason for Encounter, gibt die Richtung der Überlegungen und weiteren Untersuchungen vor. Dieses führende Symptom kann sich sowohl aus der Anamnese (z.B. Oberbauchschmerz) als auch aus dem klinischen Befund (z.B. Milzvergrößerung) wie auch aus dem Ergebnis einer Laboruntersuchung (z.B. atypische Lymphozyten) oder einer Bildgebung heraustranskristallisieren. Dieses Buch zielt darauf ab, die wichtigsten Leitsymptome der Inneren Medizin zu analysieren.

Sind mindestens 2 (Leit)Symptome vorhanden, erlaubt dies meist rasch das Einpendeln auf 2–5 mögliche Diagnosen. Zum Beispiel führt die Nennung der Kombination von Thoraxschmerz und Hämoptoe innerhalb von Sekunden zur Assoziation Lungenembolie, Lungentumor, Lungentuberkulose etc. und zur Suche weiterer Symptome und Zeichen zum Einschluss oder Ausschluss der genannten Diagnosen.

► **Diagnosefindung.** Der Weg von der unklaren Erkrankung zur Diagnose ist kein linearer Prozess, der sich darauf beschränkt, zuerst Daten zu sammeln, diese dann nach gängigen Kriterien auszuwerten, Zusatzuntersuchungen zu verordnen, nochmals alles zu beurteilen und in der Folge eine definitive Diagnose zu stellen. Erste Einengungen des Diagnosespektrums und Arbeitshypothesen werden oft schon nach einigen wenigen Sekunden aufgrund eines ersten Blicks (Blickdiagnose) oder erster klinischer Eindrücke gestellt. Diese werden nach wenigen Minuten des ärztlichen Gesprächs durch gezieltere Hypothesen ergänzt oder ersetzt. Sie steuern auch die Erhebung der weiteren Anamnese und Untersuchung in einem komplexen mehrschichtigen diagnostischen Prozess (► Abb. 1.4).

Das differenzialdiagnostische Entscheiden beinhaltet das systematische Prüfen verschiedener Optionen in einem vertretbaren Zeitrahmen (inkl. Vorbereitung der Patientenvorstellung: s. Kap. 2.3). Dieser Prozess braucht Flexibilität und keine voreiligen Entscheide, Checks, Anpassungen und Fehlerkorrekturen an Umstände, die sich ändern.

#### ► Vorläufige Diagnose, Sofortmaßnahmen und Verlauf.

Im Rahmen der ersten Begegnung mit dem Patienten entsteht eine Vorstellung vom Schweregrad der Krankheit (en) und von deren Bedeutung für den Kranken. Dieser erste Eindruck (Framing) kann zwar außerordentlich fruchtbar sein, aber in einem anderen Fall auch falsch. Die Differenzialdiagnose soll zu jedem Zeitpunkt korrigiert und permanent angepasst werden.

Unmittelbar gefährliche Krankheiten müssen unbedingt möglichst rasch erkannt und entsprechende, oft für die Prognose entscheidende Maßnahmen früh und unabhängig von genau formulierten Diagnosen eingeleitet werden (z.B. Kammerflimmern, Meningitis). Die Behandlung aufgrund einer vorläufigen Diagnose stellt die häufigste Variante in der Praxis dar.

Oft erlaubt erst der Verlauf oder die Antwort bzw. Nichtantwort auf eine Therapie eine Diagnose oder eine alternative diagnostische Hypothese.

#### Merke



Eine diagnostische Gesamtbeurteilung ist immer vorläufig, das differenzialdiagnostische Denken ein Prozess.

► **Regeln für diagnostischen Prozess.** Die folgenden wichtigen Regeln sind in jedem diagnostischen Prozess zu beachten:

- Anamnese und klinische Untersuchung sind entscheidend (Leitsymptome sind der Kompass des diagnostischen Prozesses).
- Schwere, unmittelbar bedrohliche Krankheiten müssen früh erkannt werden.
  - Ist der Patient schwer krank?
  - Ist sofort zu handeln?
- Häufige Krankheiten sind häufig (Sutton's Law), aber seltene Erkrankungen sollten nicht vergessen werden.
- Pathognomonische Symptome und Zeichen für eine spezielle Krankheit sind selten, diagnostische Rätsel sind oft häufigere Erkrankungen mit atypischem Erscheinungsbild.
- Wenn möglich alles unter einen Hut bringen (vor allem falls keine Vorkrankheiten diagnostiziert sind). Bei älteren Patienten und bei Multimorbidität oder z.B. schwer immunsupprimierten Tumorpatienten ist eine einzige Diagnose als Erklärungsmodell häufig nicht a priori möglich oder sinnvoll.
- Keine voreiligen Ausschlüsse von möglichen Diagnosen vornehmen.
- Wenige Situationen sind definitiv, immer bereit sein umzudenken: Fehler sind immer denkbar.

M!

**Merke**

- Bei neuen Beschwerden oder atypischem Verlauf muss eine Diagnose infrage gestellt und es müssen folgende prinzipielle Möglichkeiten in Betracht gezogen werden:
- Die zuerst gestellte Diagnose war falsch.
  - Die Diagnose war richtig, es ist eine definierte Komplikation hinzugegetreten.
  - Die Diagnose war richtig, es ist eine Zweiterkrankung vorhanden oder neu hinzugekommen.
  - Die Diagnose war richtig, es ist eine Nebenwirkung der Therapie aufgetreten.
  - Die Diagnose war richtig und der Verlauf ist atypisch.

► **Verlaufsbeobachtung.** Die Verlaufsbeobachtung ist ein weiterer wichtiger diagnostischer Baustein. Eine Diagnose muss immer wieder kritisch hinterfragt werden. Auch soll man sich bei jeder Konsultation bzw. Visite eines Patienten überlegen, ob die Leitsymptome identisch geblieben sind (s. Kap. 1.2 „Überprüfung der gestellten Diagnose“).

## 1.6 Fehler

Der bewusste und systematische Umgang mit Fehlern ist in der Medizin eine relativ neue Disziplin und Ausdruck einer offenen Haltung gegenüber eigenen Begrenztheiten. Der Umgang benötigt einen sehr hohen Grad an bewusster, bescheidener und doch gesetzter Professionalität jenseits von Rolle und Hierarchie. Fehler dürfen nicht verdrängt werden. Sie sind normal.

M!

**Merke**

Insgesamt ist das aus der Flugsicherheit entlehnte Akronym DESK hilfreich, um Fehler zu vermeiden:

- D – Disziplin
- E – Engagement
- S – Sozialkompetenz
- K – Kooperation im Team

► **Einteilung von Fehlern.** Das Grundprinzip von „primum nil nocere“ führt dazu, dass die Möglichkeit eines Fehlers – auch bei differenzialdiagnostischen Überlegungen – als unakzeptabel oder unangenehm gilt. Trotzdem müssen Fehler und Strategien zu deren Vermeidung so weit wie möglich bewusst gepflegt werden, damit deren Behebung möglich wird.

Bei der Einteilung der Ursachen iatrogenen Schäden werden Komplikationen von eigentlichen Fehlern und Irrtümern unterschieden. Komplikationen sind mit einer diagnostischen Methode oder einer Therapie untrennbar verbunden und nur bedingt zu vermeiden. Hierzu gehört ein Großteil der Medikamenten Nebenwirkungen.

Fehler sind folgendermaßen einzuteilen:

- etwas Richtiges falsch tun (Technical Incompetence),
- etwas der Situation nicht Angepasstes bzw. Falsches tun (Error),
- etwas tun, das nicht getan werden muss (Inappropriateness), und schließlich
- etwas unterlassen, was getan werden muss (Negligence).

► **Modelle zur Vermeidung von Fehlern.** Traditionelle Modelle zum Umgang mit Fehlern in der Medizin sind die Betonung der Ausbildung, Verlass auf Professionalität und Berufsethos, Schuldzuordnung und Bestrafung, punktuelle Inspektion, Suche nach Ausreißern, Reaktion statt Prävention, Behebung oberflächlicher Ursachen, wenig bis kein kollektiver Lerneffekt sowie der Versuch, menschliches Versagen zu eliminieren. Modernere Methoden zur Vermeidung von Fehlern und zum Umgang mit Fehlern in der Medizin sind:

- Hinterdenken und „Hinterfühlen“ von Diagnosen und Prozessen zur Vermeidung von Anchoring-, Availability-, Confirmation- und Framing-Bias z. B. durch Zweitmeinung im Team; Vermeiden eines vorzeitigen Abschaltens des Denkens (Premature Closure)
- systematische Erfassung von Beinahe-Fehlern (Critical Incident Reporting)
- prospektive Problemdefinition kritischer Prozessschritte
- systematische Überwachung von Prozessen in der medizinischen Versorgung, z. B.
  - Messung von Variation von Prozessen
  - Analyse der Varianz → Veränderung des Prozesses
- Systemanalyse und -umbau
- Suche nach Grundursachen (Root Cause Analysis: Warum ist etwas geschehen? Ist es eine Ursachenkette?)
- kollektiver Lerneffekt
- keine Negation des „Human Factor“
- keine Kultur der zu steilen oder zu flachen Hierarchie (keine „Blind Obedience“, keine fehlende Zuordnung von Verantwortlichkeiten):
  - Fehler, auch von Vorgesetzten, können durch „Untergebene“ ohne Angst vorgebracht werden.
  - Fehler führen nicht zu Bestrafung.
  - Vorgesetzte setzen Beispiele für Fehlerkultur, indem sie eigene Fehlleistungen kritisch und zu Händen des Teams benennen und hinterleuchten.
  - Es besteht Ordnung bezüglich Rollen, Inhalten, Kommunikation.

► **Systemische und systematische Fehler.** Wenn auch systemische und systematische Fehler nicht immer vorhanden sind, müssen diese zur Prävention gesucht werden:

- Brief (vor einer Aktivität: Wie will ich vorgehen?)
- Debrief (nach einer Aktivität: Wie ist es gegangen?)
- Improve (nach einer Aktivität: Was kann ich/können wir verbessern?)
- Inform (nach einer Aktivität: Muss ich jemanden informieren: Patient, Angehörige, Team)

► **Häufigste Fehlerursachen.** Die häufigsten gerichtlichen Verfahren wegen Falschbehandlung wurden in USA wegen Brustschmerzen, Wunden und Frakturen sowie Bauchschmerzen durchgeführt. Die häufigsten Gründe für Fehlleistungen sind Kommunikationsdefizite (in über 50%), eine Auftragsunklarheit und eigentliche oder vermeintliche Fehler. Rasche, authentische und offene Kommunikation ist bei der Fehleraufarbeitung extrem wichtig. Auch Patienten verstehen, dass Fehler geschehen können, akzeptieren aber Unehrlichkeit und Gleichgültigkeit in solchen Situationen nicht.

## 1.6.1 Probleme aufseiten des Arztes

► **Ungenügende Anamnese und Untersuchung.** Mit einer sorgfältigen Anamnese und klinischen Untersuchung wird eine diagnostische Treffsicherheit von ca. 70% erreicht, irreführende Resultate sind selten (< 5%). Laboranalysen und bildgebende Verfahren allein erreichen lediglich eine Sicherheit von ca. 30% und irreführende Resultate treten bei 10% der Patienten auf. Eine schlechte Anamnese und Untersuchung, sei es aus Zeitmangel, fehlendem Können oder Kommunikationschwierigkeiten, lassen sich deshalb selten durch „breites Labor“ und möglichst viele apparative Untersuchungen ausgleichen.

► **Prävalenz von Krankheitsbildern.** Sehr oft ist die einfachste Erklärung die beste, und es soll grundsätzlich immer versucht werden, neue Symptome und Befunde eines Patienten einem einzigen Krankheitsbild zuzuordnen (alles unter einen Hut bringen). Dieses Konzept muss allerdings bei multimorbidem oder potenziell multimorbidem Patienten bewusst überprüft werden. Trotzdem führt auch in dieser Patientengruppe häufig eine einzige Ursache zu dem (neuen) Beschwerdekplex. Deshalb ist es wichtig, das Leitsymptom jeweils neu und klar zu definieren (Chief Complaint).

► **Nicht verfügbares oder mangelndes Fachwissen.** Erkenntnisse, die heute Gültigkeit haben, können in wenigen Jahren veraltet oder falsch sein. Dies erfordert eine ständige Weiterbildung (Fallbesprechungen, medizinische Zeitschriften, Bücher, Fortbildungsveranstaltungen, Internet).

► **Ungenügende Urteilsbildung.** Sie ist Ausdruck eines fehlenden logischen und strukturierten Vorgehens auf dem Weg vom Symptom zur Diagnose (logisches Denken). Eine fehlende Trennung zwischen Befunden und Interpretation oder das oft unbewusste Vernachlässigen von neuen Resultaten, die nicht zur Diagnose passen (vor gefasste Meinung), sind häufige Fehler.

Eine unauffällige Echokardiografie darf z.B. nicht dazu führen, dass bei klassischer Anamnese und typischen klinischen Befunden gemäß Duke-Kriterien die Diagnose einer bakteriellen Endokarditis verworfen wird und deshalb eine entscheidende Diagnostik (Blutkulturen) und eine empirische Therapie unterbleiben.

Nicht selten verschleieren zudem vorbestehende Zweitkrankheiten Symptome sonst klassischer Diagnosen (bei einem Diabetiker fehlt Angina pectoris als Leitsymptom einer koronaren Herzkrankheit häufig). Ebenso kann eine Ersterkrankung das Auftreten einer selteneren Zweitkrankung verschleieren.

► **Fehlermöglichkeiten technischer Art.** Ärzte müssen sich dauernd neu über die Aussagekraft von Labortests, technischen Untersuchungsmöglichkeiten und deren Interpretation im klinischen Kontext informieren. Bei der Beurteilung von Testresultaten ist zudem die vermutete Prävalenz einer Krankheit immer mit zu berücksichtigen (Vorstellungswahrscheinlichkeit). Während eine leicht erhöhte, nicht spezifische alkalische Phosphatase bei einem Patienten mit Lymphom auf einen Leberbefall deuten kann, wird der gleiche Wert bei einem asymptomatischen Patienten anlässlich einer Screening-Untersuchung am ehesten als falsch positiv gewertet werden müssen.

► **Persönlichkeit des Arztes.** Jeder Arzt hat seine eigene Persönlichkeitsstruktur. Diese trägt zur Art bei, wie ein Patientenproblem angegangen wird. Es wäre eigentlich sinnvoll, diese zu kennen und zu lernen, damit umzugehen. Dies ist bisher nur bei Psychiatern üblich. Aber auch in der Inneren Medizin arbeiten wir aufgrund unserer eigenen Genetik und Erfahrungen eher ängstlich oder eher risikofreudig etc. Unsere Arbeit benötigt ein enormes Maß an Selbststeuerung. Ständiger fachlicher und persönlicher Kontakt unter Kollegen (Qualitätszirkel) ist deshalb unerlässlich. Besonders hilfreich ist die Zusammensetzung von Teams aus Ärzten mit verschiedenen Persönlichkeitsstrukturen, die sich gegenseitig ausgleichen. Dies ist aber eine Herausforderung auf der Ebene der Teamführung.

► **Bedeutung von Fehlern für Ärzte.** Die meisten Ärzte stehen und setzen sich unter einen hohen moralischen Druck (Moral Pressure). Deshalb kann ein Fehler (oder Beinahe-Fehler) bei Ärzten starke Schuldgefühle, Autoaggression und sehr viele negative Gefühle auslösen. Fehler können auch die Gesundheit von Ärzten beeinträchtigen (Schlaflosigkeit, Depression). Infolge von Fehlern nimmt die Angst bei der Ausübung des Berufs zu und die Selbstsicherheit ab. Zudem kann der Eindruck der Sinnlosigkeit der Berufsausübung entstehen und vor allem bei gravierenden, zum Tode eines Patienten führenden Fehlern zur Arbeitsunfähigkeit von Ärzten führen.

## 1.6.2 Probleme aufseiten des Patienten

► **Unrichtige, gefärbte oder ungenaue Angaben.** Teils bewusst, teils unbewusst beruhen solche Angaben u. a. auf Vergesslichkeit, Verdrängung wegen Angst vor schwerer Krankheit oder auf Angst vor Konsequenzen (Verlust von Stellung, Fahrtauglichkeit, Versicherungsrechtliches) oder dem Wunsch nach Attesten (Arbeitsunfähigkeit, Militärdiensttauglichkeit, Haftfähigkeit usw.). Sie sind auch bei Suchterkrankungen (Alkohol, Nikotin, Analgetika, Drogen) und bei Angaben zur Sexualität zu beobachten.

Ein seltenes Phänomen, das zu Fehldiagnosen führen kann, ist das *Münchhausen-Syndrom*. Münchhausen, der Lügenbaron, hat diesem Syndrom den Namen gegeben. Betroffene Patienten suchen mit mehr oder weniger glaubhaften, selbst verursachten Beschwerden (Factitia) immer wieder verschiedene Ärzte und Krankenhäuser auf und lassen diagnostische Tests und therapeutische Eingriffe wiederholt an sich durchführen.

► **Vorgefasste Meinungen.** Sie sind oft durch vorausgehende ärztliche Urteile und durch Lektüre populärmedizinischer Zeitschriften oder von Veröffentlichungen im Internet bedingt, häufig bei Patienten mit medizinischem Halbwissen zu beobachten und entsprechen einem Kausalitätsbedürfnis.

► **Inadäquates Verhalten.** Derartiges Verhalten kommt zustande durch fehlende Kooperation, übermäßige Ansprüche und Angst vor Krankheit.

► **Dissimulation und Maskierung von Symptomen und Befunden.** Hierfür kommen zahlreiche verschiedene Gründe in Betracht. Maskierungen findet man z.B. als schmerzloses akutes Abdomen bei Schizophrenen oder bedingt durch Medikamente, z. B. bei Drogensüchtigen.

## 1.6.3 Probleme seitens des Arzt-Patienten-Gesprächs

Das Arzt-Patienten-Gespräch hat eine zentrale Stellung zur Fehlervermeidung. Zur optimalen Gestaltung des Patientengesprächs s. Kap. 2.2.

## 1.7 Evidence-based Medicine

Die richtige Bewertung der erhobenen Befunde ist für die Diagnose entscheidend. Pathognomonische Symptome oder Symptomkombinationen sind selten, jedoch bei Präsenz wichtig zu erkennen. Im *klinischen Alltag* bewegen wir uns oft in permanenter Unsicherheit. Wir wählen mit den uns zur Verfügung stehenden Mitteln für unseren individuellen Patienten die wahrscheinlichste Diagnose und die momentan erfolgversprechendste Therapie. Dabei helfen uns Studien, die Abklärungsschritte und diagnostische Prozesse kritisch analysieren, und Leitlinien bzw. Guidelines, die ein Gebiet der klinischen Forschung kritisch werten und in einen Gesamtzusammenhang stellen („Critical Appraisal“).

### Definition

#### Evidence-based Medicine

Das Arbeiten mit wissenschaftlich soweit wie möglich gesicherten Diagnose- und vor allem Behandlungsrichtlinien hat sich durchgesetzt. Diese für eine optimale und rationelle Patientenbetreuung wichtigen Instrumente sind Teil der sog. „Evidence-based Medicine“ (EbM).

„Unter Evidenz-basierter Medizin (EbM) oder evidenz-basierter Praxis im engeren Sinne versteht man eine Vorgehensweise des medizinischen Handelns, individuelle Patienten auf der Basis der besten zur Verfügung stehenden Daten zu versorgen.“ (Quelle: [27]).

► **Wahrscheinlichkeitsbasierte Entscheidung.** Die Definitionen der hierfür wichtigsten Begriffe sind in ► Tab. 1.1 wiedergegeben.

Die Kurve mit den *Testresultaten* kranker Personen überlappt mit der Kurve der Gesunden (► Abb. 1.5). Deshalb finden wir je nach Wahl des Cut-off-Wertes bei den Gesunden eine Anzahl falsch positiver Resultate und andererseits bei den Kranken auch eine Zahl falsch negativer Resultate. Die Qualität eines Tests beurteilt der Arzt nun nach Sensitivität und Spezifität. Grundsätzlich verwendet man zum Screening einen möglichst sensitiven Test, wenn möglich ohne falsch negative Resultate. Will man dagegen eine vermutete Krankheit ausschließen, verwendet man einen Test mit möglichst hoher Spezifität.

Tab. 1.1 Grundbegriffe der wahrscheinlichkeitsbasierten Entscheidung.

Begriff	Ergänzung
Vortest- oder Prätestwahrscheinlichkeit	Wahrscheinlichkeit für korrekte Diagnose einer Krankheit aufgrund der patientenadaptierten epidemiologischen Daten, der Befragung und Untersuchung des Patienten sowie der Literatur, bevor Zusatzinformationen aus weiteren Maßnahmen oder Tests vorliegen
Nachtestwahrscheinlichkeit	Wahrscheinlichkeit für korrekte Diagnose nach Vorliegen der Zusatzinformationen aus weiteren Maßnahmen oder Tests
Sensitivität	Wahrscheinlichkeit eines positiven Tests bei wirklich erkrankten Patienten
Spezifität	Wahrscheinlichkeit eines negativen Tests, wenn bei einem Patienten die Krankheit nicht vorliegt

Für differenzialdiagnostische Überlegungen besonders wichtig ist die *Likelihood Ratio* (LR). Die LR quantifiziert das Verhältnis eines positiven Testresultats bei Erkrankten im Vergleich zu nicht Erkrankten (Details siehe: [31]).

In sehr vielen Situationen, insbesondere der patientenzentrierten Differenzialdiagnose, sind solche Zahlen nicht oder noch nicht verfügbar. Damit gibt es Grenzen für ein vollkommen rationales medizinisches Entscheiden (Medical Decision-making).

► „Normwerte“. Die bei gesunden Personen gefundenen Resultate eines Tests können auf einer Kurve aufgetragen werden. Dabei sind die Resultate entweder „normal“, d. h. symmetrisch (parametrisch), oder „nicht normal“, d. h. asymmetrisch (nicht parametrisch) verteilt. Der Normalbereich kann dann arbiträr mittels sog. „Cut-off-Werte“ z.B. so definiert werden, dass 95 % der Probanden darin eingeschlossen sind und 5 % Gesunde demnach entweder zu tiefe oder zu hohe Werte aufweisen (► Abb. 1.5). Diese

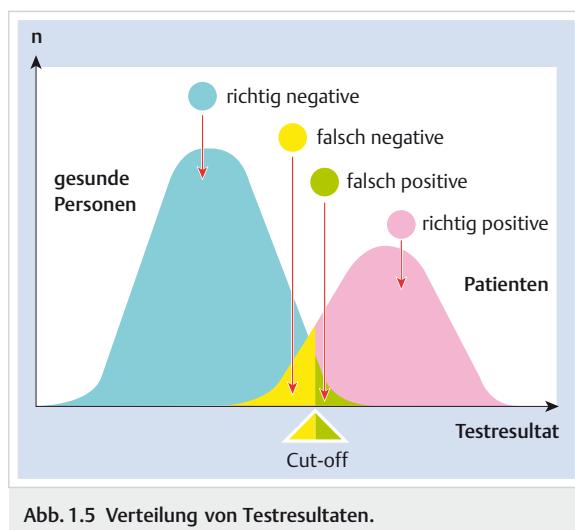


Abb. 1.5 Verteilung von Testresultaten.

Cut-off-Werte können auch vollkommen anders definiert werden.

► **Metaanalysen.** Ein besonderes Instrument der Analyse sind systematische Übersichtsarbeiten, sog. Metaanalysen. Die Resultate aus verschiedenen, aber vergleichbaren Studien werden mit besonderen statistischen Methoden zu einem „Metaresultat“ zusammengefasst, sozusagen dem Mittelwert. Dies wird als „Pooling“ oder „Pooled Estimate“ bezeichnet. Das Ziel einer Metaanalyse ist es, durch Pooling der Daten hohe Patientenzahlen zu erlangen, um genauere Aussagen über die Effektivität z.B. einer Intervention aufzuzeigen. Beim Poolen der Studien werden Größe und Streubreite der in die Metaanalyse eingehenden Einzelstudien gewichtet. Die Begriffe Metaanalyse und systematische Übersicht (Systematic Review) werden teilweise synonym verwendet.

► **Validität und Verallgemeinerbarkeit von wissenschaftlicher Evidenz.** Hinsichtlich der Beurteilung von wissenschaftlicher Evidenz oder medizinischen Maßnahmen bestehen Kriterien. Die Evidenzstufen zeigen ► Tab. 1.2; die Kriterien zur Beurteilung einer Studie oder einer Metaanalyse lauten folgendermaßen:

- Sind die Ergebnisse der Studie gültig (interne Validität)? Ist die Qualität der Studie akzeptabel? Ist die Anwendung der Methoden generell korrekt?
  - Fragestellung sinnvoll?
  - Ein- und Ausschlusskriterien detailliert aufgeführt und ohne Bias?
  - Randomisierung korrekt?
  - Verblindung korrekt?
  - Follow-up genügend vollständig?
  - Sind alle relevanten klinischen Endpunkte in der Analyse berücksichtigt?
  - Ist die Statistik korrekt?
  - Exaktheit der Ergebnisse und deren Darstellung (z.B. Vertrauensintervalle)?

Tab. 1.2 Evidenzklassen nach den Empfehlungen des AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) [23], [36].

Stufen	Ergänzung
Stufe Ia: wenigstens eine Metaanalyse auf der Basis methodisch hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien	Evidenz aufgrund mindestens einer adäquat randomisierten, kontrollierten Studie
Stufe Ib: wenigstens eine ausreichend große, methodisch hochwertige randomisierte kontrollierte Studie	Evidenz aufgrund mindestens einer adäquat randomisierten Studie
Stufe IIa: wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung	Evidenz aufgrund einer kontrollierten, nicht randomisierten Studie mit adäquatem Design
Stufe IIb: wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs quasi-experimenteller Studie	Evidenz aufgrund von Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien mit adäquatem Design, nach Möglichkeit von mehreren Forschungszentren oder Forschungsgruppen durchgeführt
Stufe III: mehr als eine methodisch hochwertige nicht experimentelle Studie wie etwa Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fall-Kontroll-Studien	Evidenz aufgrund von Vergleichsstudien, die Populationen in verschiedenen Zeitabschnitten oder an verschiedenen Orten mit oder ohne Intervention vergleichen
Stufe IV: Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung); Expertenkommisionen; beschreibende Studien	Meinungen von respektierten Experten, gemäß klinischer Erfahrung, beschreibenden Studien oder Berichten von Expertengremien

- Plausibilität der Ergebnisse?
- Besteht ein Nutzen, d. h. überwiegen die positiven Auswirkungen gegenüber den schädlichen Auswirkungen?
- Sind die Ergebnisse generalisierbar oder betreffen sie nur ein atypisches oder speziell selektioniertes Patientengut (Generalizability, externe Validität)?
- Betreffen die Ergebnisse einen meiner eigenen Patienten oder meine eigene Tätigkeit? Sind sie für mich persönlich relevant?

## Literatur

- [1] Battegay E. Navigating the geography of mortality – towards a GPS for Public Health Policy. Swiss Med Wkly 2016; 146: w14308
  - [2] Blumenthal-Barby JS, Krieger H. Cognitive biases and heuristics in medical decision making: A critical review using a systematic search strategy. Med Decis Making 2015; 35: 539–557
  - [3] Colin JA. Complexity and Medicine. The elephant in the waiting room. Nottingham: Nottingham University Press; 2010
  - [4] Gigerenzer G. Bauchentscheidungen; Die Intelligenz des Unbewussten und die Macht der Intuition. München: Goldmann; 2008
  - [5] Gutermann IK, Niggemeier V, Zimmerli LU et al. Gastrointestinal bleeding and anticoagulant or antiplatelet drugs: systematic search for clinical practice guidelines. Medicine 2015; 94: e377
  - [6] Guyatt G, Rennie D, Meade M, Cook DJ. User's Guide to the Medical Literature. A Manual for Evidence-based Clinical Practice. 2nd. ed. New York: McGraw Hill Medical; 2008
  - [7] Hunziker S, Schlaepfer M, Langewitz W et al. Open and hidden agendas of "asymptomatic" patients who request check-up exams. BMC Fam Pract 2011; 12: 22
  - [8] Jänccke L. Ist das Hirn vernünftig? Erkenntnisse eines Neuropsychologen. Bern: Hans Huber; 2015
  - [9] Kahnemann D. Schnelles Denken, langsames Denken. München: Siedler; 2011
  - [10] Kassirer JP, Wong JB. Learning clinical reasoning. 2nd. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009
  - [11] Langewitz W. Patientenzentrierte Kommunikation., In: Köhle K, Herzog W, Joraschky P, Langewitz W, Söllner W, Hrsg. Uexküll. Psychosomatische Medizin. Theoretische Modelle und klinische Praxis. 7. Aufl. München: Urban & Fischer/Elsevier; 2010: 338–347
  - [12] Markun S, Holzer BM, Rodak R et al. Therapeutic conflicts in emergency department patients with multimorbidity: a cross-sectional study. PLoS One 2014; 9: e110309
  - [13] Martina B, Bucheli B, Stotz M et al. First clinical judgment by primary care physicians distinguishes well between nonorganic and organic causes of abdominal or chest pain. J Gen Intern Med 1997; 12: 459–465
  - [14] Rosendal M, Carlsen AH, Rask TM. Symptoms as the main problem: a cross-sectional study of patient experience in primary care. BMC Fam Pract 2016; 17: 29
  - [15] Saint S, Drazen J, Solomon C. Clinical Problem-Solving. New York: McGraw Hill Medical; 2006
  - [16] Salisbury C, Procter S, Stewart K et al. The content of general practice consultations: cross-sectional study based on video recordings. Br J Gen Practice 2013; 63: e751–759
  - [17] Schneider F, Kaplan V, Rodak R et al. Prevalence of multimorbidity in medical inpatients. Swiss Med Wkly 2012; 142: w13533
  - [18] Schoenenberger RA, Perruchoud AP. Umgang mit Fehlern in der Medizin. Schweiz Rundsch Med Prax 1998; 24: 1793–1797
  - [19] Trowbridge RL, Rencic JL, Durning SJ. Teaching Clinical Reasoning. Philadelphia: American College of Physicians; 2015
  - [20] Vincent C. Patient Safety. 2nd. ed. Chichester: Wiley Blackwell, BMJ Books; 2010
  - [21] Virgini V, Meindl-Fridez C, Battegay E et al. Check-up examination: recommendations in adults. Swiss Med Wkly 2015; 145: w14075
- Websites
- [22] Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Clinical Guidelines and Recommendations. Im Internet: <http://www.ahrq.gov/cclinic/uspsfix.htm>; Stand: 26.08.2016
  - [23] Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Homepage. Im Internet: <http://www.ahrq.gov>; Stand: 26.08.2016
  - [24] Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). National Guideline Clearinghouse. Guideline Summaries, Guideline Syntheses. Im Internet: <http://www.guideline.gov>; Stand: 26.08.2016
  - [25] American College of Physicians (ACP). Clinical Guidelines and Recommendations from the American College of Physicians. Im Internet: <http://www.acponline.org/clinical-information/guidelines/>; Stand: 26.08.2016
  - [26] Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC). CTFPHC. Im Internet: <http://www.canadiantaskforce.ca/?content=pcp>; Stand: 26.08.2016
  - [27] Cochrane Deutschland. Cochrane-Glossar. Evidenz-basierte Medizin. Im Internet: <http://www.cochrane.de/de/cochrane-glossar#>; Stand: 26.08.2016
  - [28] Cochrane Schweiz. Homepage. Im Internet: <http://www.swiss.cochrane.org>; Stand: 26.08.2016
  - [29] Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Leitlinien der DEGAM. Im Internet: <http://www.degam.de/degam-leitlinien-379.html>; Stand: 26.08.2016
  - [30] Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM). Klug entscheiden – Eine Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin. Im Internet: <http://www.dgim.de/Publikationen/TFKlugentscheiden/tabid/474/Default.aspx>; Stand: 26.08.2016
  - [31] Horten-Zentrum für praxisorientierte Forschung und Wissenstransfer. Glossar. Im Internet: <http://www.evimed.ch/glossar/>; Stand: 26.08.2016
  - [32] National Institute for Health and Care Excellence. (NICE). NICE Guidance. Im Internet: <http://www.nice.org.uk>; Stand: 26.08.2016
  - [33] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Guidelines. Im Internet: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/>; Stand: 26.08.2016
  - [34] Smarter Medicine. Kluge Entscheidungsgrundlagen zum Wohle des Patienten. Im Internet: <http://www.smartermedicine.ch>; Stand: 26.08.2016
  - [35] U.S. Preventive Services Task Force. Recommendations for Primary Care Practice. Im Internet: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/recommendations>; Stand: 26.08.2016
  - [36] Wikipedia. Evidenzgrad. Im Internet: <http://de.wikipedia.org/wiki/Evidenzgrad>; Stand: 26.08.2016

## **Kapitel 2**

### **Differenzialdiagnostisches Management**

2.1	Überblick	54
2.2	Kommunikation im differenzialdiagnostischen Management	54
2.3	Patientenvorstellung	55
2.4	Faktoren, die das differenzialdiagnostische Denken beeinflussen können	56
2.5	Differenzialdiagnose nach Krankheitsgruppen	61
2.6	Der asymptomatische Patient (Check-up)	64

## 2 Differenzialdiagnostisches Management

L. Zimmerli, M. Battegay, B. Martina

### 2.1 Überblick

#### Kernpunkte

- Zu Beginn des Arzt-Patienten-Gesprächs sind dem Patienten die Rolle des Arztes und die zur Verfügung stehende Zeit zu erklären. Dabei sollten Anamnesetechniken eingesetzt werden, die dem Patienten genügend Raum verschaffen, seine Probleme darzustellen (Kap. 2.2).
- Für eine strukturierte und übersichtliche Patientenvorstellung bewährt sich die Analogie zur Buchmetapher (Titel, Autor, Inhalt des Buches) (Kap. 2.3).
- Verschiedene Faktoren beeinflussen das differenzialdiagnostische Denken: die Häufigkeit von Krankheiten, Alter, Geschlecht und Ethnie des Patienten, seine Lebens- und Essgewohnheiten, das saisonale Auftreten und die geografische Verteilung von Krankheiten sowie Beruf und Freizeitverhalten des Patienten (Kap. 2.4).
- Bei der Differenzierung eines Krankheitsbildes gelingt es initial oft nicht, die nosologische Krankheitseinheit festzulegen. In diesem Fall muss man sich – bis entsprechende Befunde vorliegen – mit der Einordnung in eine Krankheitsgruppe begnügen (Kap. 2.5).
- Der sog. Check-up beim asymptomatischen Patienten besteht aus 3 wesentlichen Elementen: dem Periodic Health Exam, dem Case Finding und dem Identifizieren einer Hidden Agenda (Kap. 2.6).



### 2.2 Kommunikation im differenzialdiagnostischen Management

#### Merke



Zeitrahmen und Agenda des Gesprächs sind zu Beginn der Konsultation mitzuteilen bzw. zu vereinbaren.

- **Gesprächsführung.** Es ist hilfreich, dem Patienten zu Beginn des Gesprächs mitzuteilen, was die eigene Rolle ist, wie viel Zeit für die Befragung bzw. Konsultation zur Verfügung steht und was der Inhalt des Gesprächs ist. Im Rahmen der Diagnosestellung und beim Abwägen möglicher Differenzialdiagnosen findet immer wieder ein Wechsel zwischen patienten- und arztzentrierter Gesprächsführung statt:
- In einer ersten, *patientenzentrierten* Phase werden Differenzialdiagnosen generiert. Hierfür sind Anamnesetechniken einzusetzen, die dem Patienten den Raum verschaffen, seine Probleme ausreichend darzustellen, wie: „Warten“ und „Wiederholen“. Mit den Techniken „Spiegeln“ und „Zusammenfassen“ sowie „Benennen von Emotionen“ soll dem Patienten gezeigt bzw. sicher gestellt werden, dass seine Erklärungen gehört und korrekt verstanden wurden (WWSZ-Techniken, ▶ Tab. 2.1). In dieser Phase soll der Arzt in den Aussagen des Patienten ein Muster erkennen und mögliche Differenzialdiagnosen aufstellen.
- Diese werden anschließend in einem *arztzentrierten* Gesprächsabschnitt weiter eingegrenzt. Hierbei helfen dem Arzt Fragen nach Zeitverlauf, Ort, Qualität und Einflussfaktoren der geschilderten Symptome (s. auch Kap. 1).

Tab. 2.1 WWSZ-Techniken in der Anamneseerhebung.

Anamnesetechnik	Erläuterung
Warten	Pausen geben dem Patienten die Chance, seine Ausführungen fortzusetzen. Damit das Warten als Einladung verstanden wird, muss die Aufmerksamkeit des Arztes auf den Patienten ausgerichtet bleiben, was sich v. a. durch Augenkontakt manifestiert. Eine zusätzliche Hilfe kann das Nicken des Zuhörers sein.
Wiederholen	Es werden die Worte des Patienten wiederholt, die er gerade geäußert hat. Dies ist sinnvoll, wenn ein stockender Redefluss wieder in Gang gebracht werden soll.
Spiegeln	Der Arzt greift etwas auf, was er vom Patienten gehört oder wahrgenommen hat. Dabei können wahrgenommene Emotionen durch den Arzt benannt werden. Ziel ist es, dem Patienten weitere Äußerungen zu erleichtern.
Zusammenfassen	Dies erlaubt es dem Arzt zu überprüfen, ob er das, was der Patient gesagt hat, korrekt verstanden hat. Hierbei geht das Rederecht auf den Arzt über. Daher sollte der Arzt das Zusammenfassen ankündigen.

Die beiden Phasen bedingen auch unterschiedliche Redestile des Patienten: freie Rede im Erzählstil auf offene Fragen seitens des Arztes in der ersten Phase und kurzer Antwortstil auf meist geschlossene Fragen in der zweiten Phase. In der Regel sollte der Arzt auf die Frage, was den Patienten zum Arztbesuch bewog, den Patienten sprechen lassen und ihn nicht bereits – was häufig vorkommt – nach wenigen Sekunden unterbrechen. Eine Herausforderung kann es darstellen, den richtigen Moment für den Wechsel von patienten- zu arztzentriertem Gesprächsabschnitt zu finden. Erst wenn der Arzt das Gefühl hat, dass er sich genügend Eindrücke von dem machen konnte, was den Patienten zu ihm führt, kann er seine Differenzialdiagnosen in der zweiten Phase weiter eingrenzen. Übernimmt der Arzt die Führung im Gespräch zu früh, so läuft er Gefahr, etwas Wesentliches zu übersehen. Wenn er sie zu spät übernimmt, so kann er sein Zeitbudget nicht einhalten und läuft Gefahr, sich in unzähligen Differenzialdiagnosen zu verlieren.

► **Auf den Patienten eingehen.** Der Arzt muss daran denken, dass es seitens des Patienten auch nicht deklarierte Beweggründe für einen Arztbesuch gibt („Hidden Agenda“, s. Kap. 2.6.3). Hierzu gehören auch Erwartungen, Gefühle und Ängste des Patienten, die dem Arzt nicht ohne Weiteres preisgegeben werden.

Generell soll der Arzt dem Patienten behilflich sein, sein Anliegen in allen Aspekten und in eigenen Worten zu formulieren. Er selber muss sich bemühen, klar und

verständlich sowie strukturiert zu sprechen und Schritte der Anamnese und/oder Informationen explizit offen zu legen, dazu gehört auch die Definition der eigenen Rolle, insbesondere als Spezialist. Wichtig ist die Empathie und positive Grundstimmung für das Arzt-Patienten-Gespräch.

## 2.3 Patientenvorstellung

Die Patientenvorstellung ist tagtäglich Bestandteil des ärztlichen Berufs. Eine übersichtliche Patientenvorstellung reflektiert sorgfältiges und klares Denken. Gerade bei multimorbidem Patienten ist es essenziell, Patientenvorstellungen übersichtlich und strukturiert zu halten, um dem Gegenüber ein differenziertes und nachvollziehbares Bild der Beschwerden, des Verlaufs sowie der Diagnosen und der Beurteilung zu erlauben.

► **Buchmetapher.** Es bewährt sich die Buchmetapher (Titel, Autor, Inhalt des Buches) als Analogie zur Patientenvorstellung.

- In einem ersten Schritt erfolgt die Nennung des Namens und Vornamens sowie des Alters (► Tab. 2.2). Dies entspricht dem *Autor* des Buches.
- Es schließt in einem „Satz“ das „Chief Complaint“ an, d. h. die Hauptbeschwerde(n), die zum Arztbesuch bzw. zur Einweisung geführt haben. Bei konsiliarischer Tätigkeit erfolgt der Grund, warum man als Konsiliararzt hinzugezogen wurde und was die Hauptfragestellung

**Tab. 2.2** Systematik der Patientenvorstellung.

Fakten	Erläuterung zum Vorgehen
1. Name, Vorname, Alter	Buchmetapher: Autor
2. Chief Complaint Beschwerde, Fragestellung, die zu Arztbesuch, Hospitalisation oder Konsil führt	Buchmetapher: Titel sehr prägnant!
3. wichtigste Grundkrankheiten oder relevante Angaben je nach Klinik	Buchmetapher: Inhalt prägnant
4. jetziges Leiden, falls Schmerzen: • wo • wann • Stärke (VAS 1–10) • Schmerzcharakter • Ausstrahlung • besser/schlechter durch folgende Begleitumstände, Begleitbeschwerden	erst jetzt Sätze
5. persönliche Anamnese	
6. Medikamente, Nahrung, Allergien	
7. Sozial- und Familienanamnese	
8. Status	
9. Labor, EKG, Röntgen-Thorax, andere Befunde	
10. Beurteilung	mit Differenzialdiagnose und Wahrscheinlichkeiten, ggf. begründet
11. diagnostisches Prozedere	
12. therapeutisches Prozedere	
EKG: Elektrokardiogramm, VAS: visuelle Analogskala	

ist. Dies soll maximal 30 s dauern, eher kürzer, entsprechend einem *Buchtitel*.

- Im Sinne des *Inhaltsverzeichnisses* werden wichtigste Grundkrankheiten (z. B. Diabetes mellitus, Hypertonie, Z. n. Stammzelltransplantation etc.) angegeben, insbesondere Krankheiten, die auf die aktuelle Krankheit differenzialdiagnostische Auswirkungen haben könnten. Auch hier ist Prägnanz essenziell. Diese Angaben über weitere Grundkrankheiten können je nach Klinik genannt werden, wenn sie sehr häufig vorkommen (z. B. Risikofaktoren bei Herz-Kreislauf-Krankheiten).

► **Weitere Schritte.** Erst jetzt erfolgt die Beschreibung des momentanen Leidens und erst jetzt werden eigentliche Sätze formuliert. Da der Kollege nun bereits über wichtige Informationen verfügt, kann er das jetzige Leiden mit der Landkarte der Symptome, z. B. Schmerzen, besser einordnen und reflektieren. Es folgen die persönliche Anamnese, Medikamenten-, Nahrungsmittelallergieanamnese sowie die Sozial- und Familienanamnese.

Im Weiteren wird der Status ausgehend vom Allgemeinzustand mit Nennung der Vitalzeichen sowie des Bewusstseinszustandes berichtet, um ein generelles Bild zu vermitteln. Dann soll auf pathologische Befunde fokussiert werden. Schließlich kommt die weitere Diagnostik hinzu.

Abgeschlossen wird die Patientenvorstellung mit der Beurteilung, wobei hier eine Interpretation erfolgen soll, sowie mit der Differenzialdiagnose und Wahrscheinlichkeiten einzelner Diagnosen. Die Patientenvorstellung endet mit der Beschreibung des diagnostischen und therapeutischen Prozederes.

► **Häufige Fehler.** Folgende Fehler bei der Fallvorstellung sind häufig: Unklarheiten hinsichtlich der Beschwerden des Patienten oder wichtiger klinischer Fragen. Wichtige Informationen fehlen, z. B. die Landkarte der Symptome oder wichtige diagnostische Resultate. Ein häufiger Fehler sind blumige Angaben, z. B. „eindrücklich“, „schön“, „schlimm“, anstelle genauer Beschreibungen in Zentimeter, Farbe, Konsistenz. Weitere Fehler sind eine unorganisierte Präsentation (Reihenfolge), eine Beurteilung, die mehr eine Auflistung als eine gewertete Differenzialdiagnose darstellt oder eine vom eigentlichen Patienten völlig losgelöste Differenzialdiagnose ohne Gewichtung. Letztlich zeigen sich bei einer Patientenvorstellung das Engagement und die Empathie gegenüber dem betreuten Patienten.

Weitere Informationen finden sich auf der Website des Unispital Basel (Link s. [8]).

## 2.4 Faktoren, die das differenzialdiagnostische Denken beeinflussen können

### 2.4.1 Häufigkeit der Krankheiten



#### Merke

Häufige Krankheiten sind häufig, seltene sind selten.

### Häufigste Symptome in der allgemeininternistischen Praxis

In der allgemeininternistischen Praxis kommen Symptome wie Bauchschmerzen, Thoraxschmerzen, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Husten und katarrhalische Symptome sowie Beinschmerzen, Hautsymptome und Schwindel am häufigsten vor. Ähnliche Daten finden sich für europäische Polikliniken, wo Bauch-, Thorax- und Rückenschmerzen die häufigsten Beschwerden sind, die einen Arztbesuch zur Folge haben. Insbesondere bei Notfällen muss das Setting berücksichtigt werden (Arztpraxis vs. Krankenhaus), da die Vortestwahrscheinlichkeit von Erkrankungen unterschiedlich ist: So sind beispielsweise Thoraxschmerzen in der Hausarztpraxis meist musculoskelettaler Natur, in der Notaufnahme eines zentralen Krankenhauses jedoch bis zur Hälfte der Fälle kardialer Genese.

### Unspezifische Symptome

► **Klinische Erstbeurteilung.** Unspezifische Symptome sind ausgesprochen häufig. Die klinische Erstbeurteilung soll möglichst zuverlässig die Art eines Symptoms – vielleicht sogar die exakte Diagnose –, die weitere Abklärungs- und Behandlungsbedürftigkeit, Dringlichkeit und Prognose bestimmen. Die klinische Erstbeurteilung gelingt besser, wenn vom Patienten eine Zuwendung und Zuneigung verspürt wird. Es gibt einige Hinweise darauf, dass Anamnese und physikalische Untersuchung ausreichen, um bei vielen Patienten mit unspezifischen Symptomen eine Diagnose zu stellen. Die Anamnese trägt wesentlich mehr zur Unterscheidung zwischen organischen und nicht organischen Symptomen bei als die physikalische Untersuchung. Unnötige diagnostische Untersuchungen sind nicht nur kostspielig, sondern verunsichern Patienten häufig oder führen zu Fehldiagnosen, weil ein identifizierter Befund fälschlicherweise mit den Symptomen in einen Zusammenhang gebracht wird.

► **Einordnung der Beschwerden.** Die Vorhersagekraft für nicht organische Abdominal- und Brustschmerzen in einer Erstkonsultation alleine auf Basis der Anamnese und der physikalischen Untersuchung betrug 93 bzw.

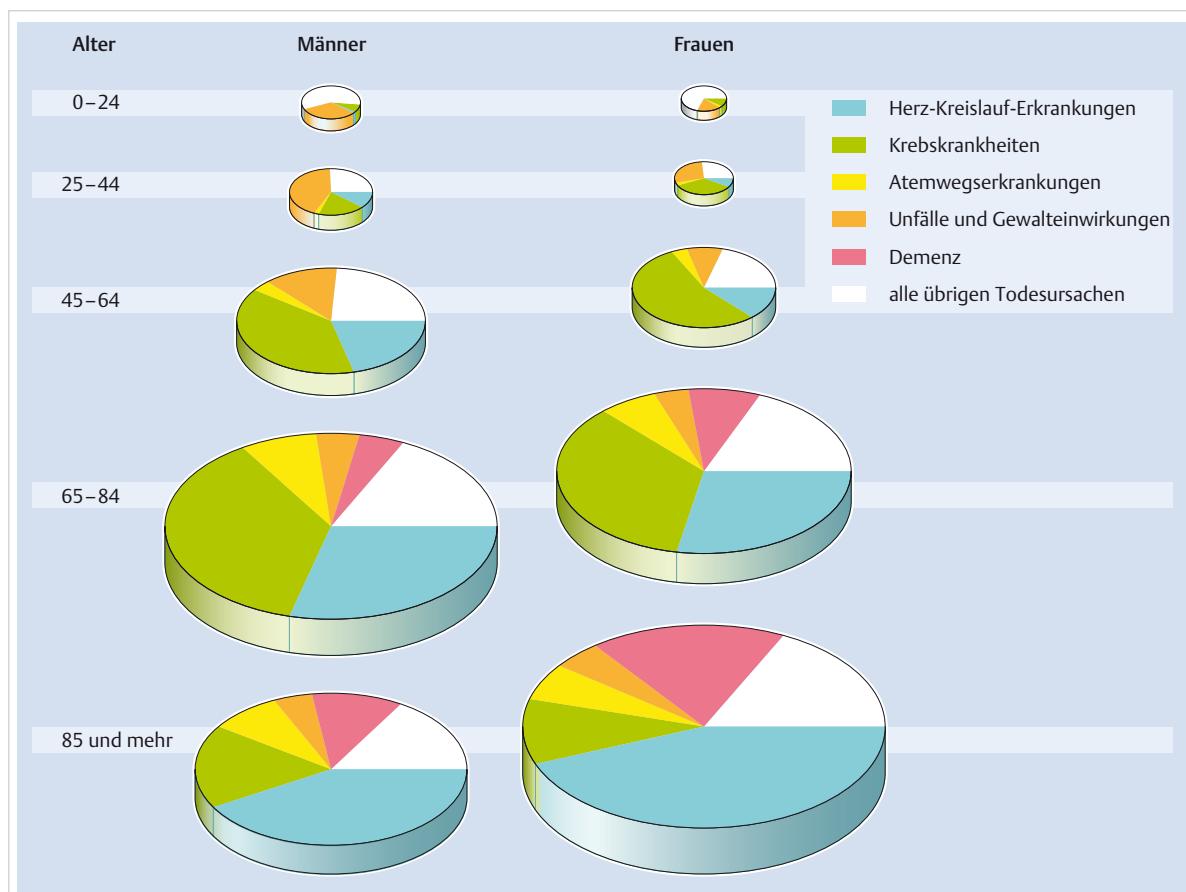
98%, wenn sich der Arzt in seiner Beurteilung intuitiv sicher fühlte. Waren sich die Ärzte ihrer Sache also aufgrund von Anamnese und physikalischer Untersuchung sicher, wurden nicht organische und wichtige organische Ursachen von Beschwerden fast nie übersehen bzw. falsch positiv vorausgesagt. Typische psychovegetative Beschwerden sind in ▶ Tab. 2.3 gezeigt.

## Morbidität und Mortalität

Es ist wichtig, zwischen Morbidität, Letalität und Mortalität zu unterscheiden. Die Mehrzahl der Todesfälle lässt sich wenigen Todesursachen zuordnen: Herz-Kreislauf-Krankheiten, Krebskrankungen, Krankheiten der Atmungsorgane, Unfälle und andere Gewalteinwirkungen sowie Demenz. Die Reihenfolge dieser Ursachen unterscheidet sich in den einzelnen Lebensabschnitten stark (▶ Abb. 2.1).

**Tab. 2.3** Typische Beschwerden bei psychovegetativen Syndromen.

psychovegetatives Syndrom	Beschwerden
funktionelle Kopfschmerzen	Kopfschmerzen bis zur Migräne, Schwindel, Leeregefühl im Kopf, Konzentrationsschwäche (Cephalea vasomotorica)
funktionelle Herz- und Kreislaufbeschwerden	Herzrhythmusstörungen, hyper- und hypotone Regulationsstörungen, präkordiale Schmerzen und Palpitationen (Effort-Syndrom, Da-Costa-Syndrom, Soldier's Heart)
funktionelle Atembeschwerden	Hyperventilation (Hyperventilationstetanie), Atembeklemmung, Dyspnoe, Korsettatmung, Nicht-durchatmen-können, Seufzeratmung, Reizhusten
funktionelle Magen-Darm-Beschwerden	uncharakteristische Oberbauschmerzen, Nausea, Obstipation, Diarröhö, Tenesmen, Meteorismus, Flatulenz (Reizdarm)
wechselnde funktionelle Beschwerden	Wetterföhligkeit, Parästhesien, Schlafstörungen, Müdigkeit, Temperaturregulationsstörungen, Pruritus, Schwitzen, Hyperreflexie, Dermografismus, Beschwerden im Bereich des Bewegungsapparates, Störungen der Sexualfunktion



**Abb. 2.1** Anteile der wichtigsten Todesursachen in verschiedenen Altersklassen (2013). Die Größe der Kreise entspricht der absoluten Zahl der Todesfälle pro Altersklasse. Zahlen des Schweizerischen Bundesamtes für Statistik BFS, Neuchâtel (Quelle: [7]).

## 2.4.2 Alter

### Altersverteilung

Die Kenntnis der Altersverteilung gibt uns wertvolle Hinweise für die Diagnose. Die Diagnose multiple Sklerose ist nach dem 45. Lebensjahr nur mit großer Zurückhaltung zu stellen, und umgekehrt ist die perniziöse Anämie eine Krankheit, die in der Regel erst um das 5.–6. Lebensjahrzehnt auftritt. Die Polymyalgia rheumatica wird meist erst nach dem 5. Lebensjahrzehnt beobachtet.

Zu internistischen Krankheiten, die sich im Alter häufen, gehören auch die atherosklerotisch bedingten Herz- und Gefäßkrankheiten, die chronisch obstruktive Lungenkrankung (COPD), maligne Tumoren und Infektionen, die besonders schwer verlaufen (z.B. Pneumonie oder Harnwegsinfekte). Auch die Arthrosen spielen eine große Rolle.

### Geriatrische Aspekte

#### Merke



Geriatrische Aspekte spielen in der heutigen Medizin eine zunehmend wichtige Rolle.

Um 1900 lebten in der Schweiz ca. 3,3 Mio. Menschen. Heute sind es über 8 Mio. Innerhalb dieser Zeitspanne hat sich der Anteil der über 65-Jährigen mehr als verdoppelt. Bald jeder 6. Mensch in der Schweiz ist älter als 65 Jahre. Ähnliches gilt für andere europäische Länder. So werden demenzielle Entwicklungen – und damit assoziiert in Notfallsituationen Verwirrungszustände (Delirium) – zunehmend häufig, was die Anamnese und Diagnosestellung erschweren kann.

## 2.4.3 Geschlecht

Von besonderer Bedeutung für die Diagnose ist das Geschlecht. Manche Krankheiten sind beim männlichen, andere dagegen beim weiblichen Geschlecht häufiger (► Tab. 2.4).

Bestimmte Berufskrankheiten (► Tab. 2.5) bzw. Krankheiten, die durch Rauchen (Bronchialkarzinom, chronische Bronchitis, koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder Alkohol (Leberzirrhose) ausgelöst werden, treten häufiger bei Männern auf. Frauen neigen aufgrund der anatomischen Verhältnisse zu rezidivierenden Harnwegsinfektionen, Pyelonephritiden und wegen der Menstruation zu Eisenmangelanämien. Das toxische Schocksyndrom ist heute selten, tritt aber vorwiegend bei jungen Frauen auf. Es handelt sich um eine durch Staphylokokkentoxine verursachte, meist schwere Erkrankung, bei der die Vermehrung von Staphylokokken in Tampons oder Wunden eine ursächliche Rolle spielt.

**Tab. 2.4** Sterbefälle und wichtige Todesursachen nach Geschlecht in der Schweiz 2013 (Quelle: [7]).

Todesursachen	Sterbefälle Männer	Sterbefälle Frauen
alle Todesursachen	31 257	33 704
infektiöse Krankheiten	352	415
Krebskrankheiten insgesamt	9 200	7 475
• Dickdarm	584	583
• Lunge	1960	1208
• Brust	5	1329
Diabetes mellitus	615	700
Demenz	1797	4 110
Kreislaufsystem	9 719	11 793
• Herzkrankheiten insgesamt	7 663	8 984
• ischämische Herzkrankheiten	4 097	3 628
• Hirngefäßkrankheiten	1465	2238
Atmungsorgane insgesamt	2167	1949
alkoholische Leberzirrhose	319	121
Unfälle und Gewalteinwirkung	2177	1642
• Unfälle	1312	1285
• Suizid	786	284

## 2.4.4 Lebensgewohnheiten

Die Art zu leben, d.h. der Lifestyle, hat in unserer Zeit eine wichtige Bedeutung. Hier sind positive Gewohnheiten zu nennen, z.B. eine gesunde Ernährung (wie mediterranes Essen) und Fitness, andererseits schädigende Gewohnheiten und Suchtverhalten.

► **Alkohol.** Der Einfluss des Alkohols, u.a. auf Leber und Nervensystem, ist seit Langem bekannt. Schwere Alkoholiker zeigen zudem gehäuft eine Hypertonie und Infekte.

► **Rauchen.** Das Rauchen, das vor allem bei Jugendlichen und Frauen eine starke Zunahme verzeichnet, ist für die Entstehung von Gefäßkrankheiten (koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Morbus Buerger) und auch pulmonale Erkrankungen (Bronchialkarzinom, chronische Bronchitis, Lungenemphysem) verantwortlich. 90 % der an einem Bronchialkarzinom verstorbenen Männer sind Raucher. Neben dem Bronchialkarzinom wird auch ein Großteil der Malignome in Mundhöhle, Larynx und Ösophagus durch das Rauchen zumindest mitverursacht. Tumoren der Harnblase, der Nieren und des Pankreas sind bei Rauchern häufiger.

► **Phenacetinabusus.** In der Anamnese von Patienten mit chronisch-interstitieller Nephritis ist oft ein Jahrzehntelanger Phenacetinabusus nachweisbar. Bei diesen Patienten treten gehäuft Nierenbecken- und Ureterkarzinome auf.

► **Promiskuität.** Man beobachtet heute vermehrt Zervixkarzinome bei jungen, sexuell aktiven Frauen mit hoher Promiskuität (humanes Papillomavirus, HPV) und frühem Beginn des Geschlechtsverkehrs. Die Impfung gegen HPV sollte diesen Trend umkehren. Menschen mit hoher Promiskuität haben ein höheres Risiko für sexuell übertragene Infektionen wie HIV, Lues, Gonorrhö sowie virale Hepatitiden. Bei Drogensüchtigen ist vor allem die Hepatitis-B- und -C-Infektion stark gehäuft.

## 2.4.5 Essgewohnheiten

Essgewohnheiten sind für viele Erkrankungen zumindest mitverantwortlich.

► **Adipositas.** Die Adipositas ist in hohem Ausmaß mit Folgeerkrankungen vergesellschaftet. Diabetes mellitus Typ 2, Arthrosen und Hypertonie sind bei adipösen Menschen gehäuft. Zudem ist die Adipositas einer der Risikofaktoren für die Entwicklung der Arteriosklerose mit allen ihren Folgeerscheinungen. Auch bei Malignomen wird der Einfluss von Essgewohnheiten diskutiert. Patientinnen mit Übergewicht haben beispielsweise eine 2- bis 4-fach höhere Erkrankungswahrscheinlichkeit für ein Uteruskarzinom.

► **Kolonkarzinom.** Das Kolonkarzinom ist in Ländern mit einem hohen Fleischkonsum (Neuseeland, USA) viel häufiger als bei vegetarischer Lebensweise. Es wird ganz allgemein bei schlackenarmer und auch bei fettreicher Ernährung häufiger beobachtet.

## 2.4.6 Jahreszeit und Witterung, Tageszeit

Bei verschiedenen Erkrankungen besteht eine eindeutige Abhängigkeit von der Jahreszeit:

- Besonders oral übertragene Infektionskrankheiten, z. B. Salmonellose, kommen in den warmen Jahreszeiten gehäuft vor.
- Das saisonale Auftreten des Heuschnupfens ist vom Pollenflug (Frühjahr/Sommer) abhängig.
- Respiratorische Infekte treten in den Wintermonaten häufiger auf und weisen vor allem bei feuchtem Klima und plötzlichen Wetterwechseln bei der älteren Bevölkerung eine hohe Morbidität und Mortalität auf (Influenza, Respiratory Syncytial Virus [RSV]).

► **Zirkadiane Rhythmus.** Eine Krankheit mit einem deutlichen zirkadianen Rhythmus ist die chronische Polyarthritides mit einem Krankheitsaktivitätsmaximum am frühen Morgen und einem Minimum am Nachmittag. Dabei kann ein Zusammenhang mit der zirkadianen Kortisonausschüttung und der Neutrophilenzahl nachgewiesen werden.

## 2.4.7 Geografische Verteilung

► **Tropenkrankheiten, Tourismus.** Die geografische Verteilung von Krankheiten ist oftmals in Erwägung zu ziehen. Bei Infektionskrankheiten ist dies besonders deutlich (Tropenkrankheiten), wobei neben klimatischen auch hygienische Verhältnisse einen Einfluss haben. Die ausgesprochene Mobilität der Bevölkerung (Tourismus) verpflichtet den Arzt, bei entsprechender Reiseanamnese auch „fremdartige“ Krankheiten in die Differenzialdiagnose mit einzubeziehen. Dazu kommt, dass selbst bei gleichartigen Krankheitsbildern (z. B. Malaria tropica) je nach Land mit einem anders verlaufenden Krankheitsbild zu rechnen ist (unterschiedliche Resistzenzen).

► **Krankheitsprävalenzen.** Unklar ist zum Teil die Häufung oder das Fehlen gewisser Krankheiten in speziellen Gebieten (Häufung des Magenkarzinoms bzw. Fehlen der perniziösen Anämie in Japan). Wahrscheinlich spielen neben Umwelt und Ernährung erbliche Faktoren eine Rolle. So ist auch die Tumorhäufigkeit regional recht unterschiedlich.

## 2.4.8 Ethnische Gruppen

Die Zugehörigkeit zu einer ethnischen Gruppe kann für die Diagnose von Bedeutung sein. Die Thalassämie kommt in erster Linie bei der Bevölkerung des Mittelmeerraumes oder in Asien vor. Die Sichelzellanämie findet sich fast ausschließlich in der schwarzen Bevölkerung. Einige weitere wichtige Krankheiten des Mittelmeerraumes sind der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel und das Mittelmeerfeieber, bei Ashkenazi-Juden Morbus Gaucher, Tay-Sachs-Syndrom, Niemann-Pick-Krankheit, Abetalipoproteinämie und Faktor-XI-Mangel sowie bei Eskimos adrenogenitales Syndrom und Pseudocholinesterasemangel.

## 2.4.9 Beruf und Freizeit

► **Berufskrankheiten.** Der Beruf der Kranken mag ebenfalls diagnostische Anhaltspunkte geben (► Tab. 2.5). Bei den eigentlichen Berufskrankheiten sind die Zusammenhänge zwischen beruflicher Tätigkeit und Krankheit offensichtlich. Davon zu unterscheiden sind arbeitsbedingte Erkrankungen. Als Letztere werden Krankheiten bezeichnet, deren Entstehung, Verschlimmerung oder Wiederauftreten durch den Beruf begünstigt werden.

► **Freizeitaktivitäten.** Neben Berufskrankheiten muss aber auch an Freizeitkrankheiten gedacht werden. Sie werden heute im Rahmen sportlicher Aktivitäten oftmals beobachtet, z. B. beim Jogging Arthrosen, Anämien als Folge renaler und enteraler Blutverluste. In diesem Rahmen ist auch die sog. Whirlpool-Dermatitis als neue epidemische Freizeitdermatose zu erwähnen. Sie tritt nach

## Differenzialdiagnostisches Management

**Tab. 2.5** Berufe, die zu Berufskrankheiten prädisponieren (nach Angabe der Abteilung Arbeitsmedizin der Schweizerischen Unfallversicherungsanstalt).

Beruf/Arbeitsplatz	gesundheitliche Schäden
Akkumulatorenfabrik (Autobatterien)	Bleivergiftungen
Aluminiumindustrie	Fluorose (frühere hohe Fluoridbelastung)
frühere Asbestfeinstaubexposition	Asbestose, Pleuraplaques, Pleuraschwarten, Pleura- und Peritonealmesotheliom, Bronchialkarzinom
Bäcker/Konditor, Müller	Rhinitis, Asthma bronchiale (Mehlstaub, Backzusätze), Proteinkontaktdermatitis, Ekzem
Baugewerbe	Ekzem (Zement, Epoxidharze), vibrationsinduziertes vasospastisches Syndrom, Knochen- und Gelenkerkrankungen durch Vibrationen und Pressluftwerkzeuge, Lärmschwerhörigkeit
Baumwollindustrie/Spinnereien	Byssinose, Lärmschwerhörigkeit
Bergbau, Untertagebau (Tunnel, Stollen), Kieswerke, Steinindustrie	Silikose, Lärmschwerhörigkeit, Hitzeerkrankungen
chemische Industrie	Kontaktekzem, irritativ-toxisches Asthma bronchiale
Druckerei	allergisches Kontaktekzem, toxische Kontaktdermatitis (organische Lösungsmittel), Berufsasthma (Gummi arabicum)
Forstwirtschaft	Vibrationsschäden (vibrationsbedingtes vasospastisches Syndrom, Knochen- und Gelenkerkrankungen), Lärmschwerhörigkeit, Infektionen durch Zeckenbiss (Borreliose, Frühsommer-Meningoenzephalitis)
Friseure/Friseusen	allergische und toxisch-irritative Kontaktdermatitis, Asthma bronchiale (Persulfate)
Galvanik	Berufsdermatosen, Asthma bronchiale, Zyanidintoxikation
Gärtner/Floristen	Rhinitis allergica/Asthma bronchiale, Kontaktekzem
Gesundheitswesen (Ärzte, Pflege-, Labor- und Reinigungspersonal)	Infektionskrankheiten (insbesondere blutübertragbare Infektionskrankheiten wie Hepatitis B und C, HIV-Infektion), Latexallergie (Kontakturtikaria, Rhinitis/Asthma, anaphylaktische Reaktionen), allergische und toxisch-irritative Kontaktdermatitiden
Gießereien	Metallrauchfieber (Gießerfieber), Bronchitis, Mischstaubpneumokoniose, asbestbedingte Erkrankungen, vibrationsbedingte Erkrankungen
Gummiindustrie	allergisches Kontaktekzem, Latexallergie; bei weit zurückliegender Exposition Tumoren der ableitenden Harnwege (2-Naphthylamin)
Hartmetallherstellung/-bearbeitung	Asthma bronchiale, Alveolitis/riesenzellreiche interstitielle Pneumonitis (Cobalt)
Holzbearbeitung, Schreinereien	Asthma bronchiale (Holzstaub, Isocyanate, Lacke), Kontaktekzem, Nasennebenhöhlenkarzinome (Buchen- und Eichenholzstaub), Lärmschwerhörigkeit
Isolierarbeiten mit Asbest (Bau, Waggon-Fabrik, Sanitärrinstallation, Elektroinstallation)	frühere Asbestfeinstaubexpositionen s. oben
Isolierarbeiten (mit Isolierschäumen oder Dämmstoffen)	Asthma bronchiale (Isocyanate), Glasfaserdermatitis
Käser	Asthma bronchiale, exogen-allergische Alveolitis (Käseswascherlunge), irritative Dermatitis
Kunststoffindustrie	Asthma bronchiale, exogen-allergische Alveolitis (Isocyanate, Säureanhydride), allergisches Kontaktekzem (Epoxide), Styrolintoxikation (Polyester)
Landwirtschaft	Asthma bronchiale, exogen-allergische Alveolitis („farmer lung“), chronische Bronchitis, Inhalationsfieber („organic dust toxic-syndrome“); Silofüllerkrankheit (Stickoxide); Infektionskrankheiten (Brucellose, Erysipeloid, Leptospirose, Maul- und Klauenseuche, Ornithose); allergisches und toxisch-irritatives Ekzem
Lederindustrie/Gerbereien	Asthma bronchiale (Tierhaare, Farbstoffe), Kontaktekzem (Chromat), Anthrax
Maler/Lackierer	Asthma bronchiale (Isocyanate), allergisches Kontaktekzem/toxische Kontaktdermatitis, akute Lösungsmittelintoxikation
Metallindustrie	allergisches Kontaktekzem/toxische Kontaktdermatitis (Kühlschmiermittelemulsionen), Metallrauchfieber (Zinkoxid), akute Intoxikation durch organische Lösungsmittel, Schweißblende (Keratoconjunctivitis photoelectrica), Lärmschwerhörigkeit
Metzger	toxische und allergische Kontaktdermatitis, Infektionskrankheiten (Brucellose, Erysipeloid)
Porzellanindustrie/Keramik	Silikose
Schweißer	Keratoconjunctivitis photoelectrica (Schweißblende), Metallrauchfieber (Zinkoxid)
Sprengstoffindustrie	Angina pectoris (Nitroglykole, Nitroglycerin), Kontaktekzem
Straßenbau	aktinische Hautschäden, fototoxische Reaktionen
Taucher, Arbeiten in Druckluft	Dekompressionskrankheit (Caisson-Krankheit), Barotrauma
Tastaturbedienung (Schreibmaschine, PC)	Tendoperiostosen/Sehnenscheidenentzündungen

einer Inkubationszeit von 8–48 Stunden nach einem Bad in bakteriell verunreinigtem Wasser, vorwiegend in Whirlpools, auf. Dieses Krankheitsbild ist durch ein juckendes makulopapulöses, teils auch pustulöses Exanthem, aber auch Allgemeinsymptome wie Fieber, Pharyngitis, Konjunktivitis und Lymphadenopathie gekennzeichnet. Bakteriologisch lässt sich aus den Effloreszenzen *Pseudomonas aeruginosa* kultivieren.

Die Häufigkeit des malignen Melanoms nimmt weltweit zu. Besonders häufig tritt das maligne Melanom in Ländern mit intensiver Sonneneinstrahlung auf (z. B. Australien).

## 2.5 Differenzialdiagnose nach Krankheitsgruppen

Oft gelingt es bei der Differenzierung eines Krankheitsbildes anfänglich nicht, die eigentliche Diagnose, also die nosologische Krankheitseinheit, festzulegen. Man wird sich daher, bis die entsprechenden Befunde vorliegen – und nur allzu oft überhaupt –, mit der Einordnung in eine Krankheitsgruppe begnügen müssen. Bei allen unklaren Fällen werden Erwägungen dieser Art fast immer am Beginn der differenzialdiagnostischen Überlegungen stehen. Ein Akronym, das helfen soll, an möglichst alle Krankheitsgruppen zu denken, stellt „VINDICATE“ (von „to vindicate“ = sich rechtfertigen) dar, ergänzt durch M wie „metabolisch“ (► Tab. 2.6).

### 2.5.1 Degenerative Zustände

Sie sind charakterisiert durch langsam fortschreitende irreversible Veränderungen der Blutgefäße und des Bindegewebes. Die Arteriosklerose und die dadurch verursachten Organschäden (Herz, Gehirn, Nieren, periphere Arterien) und arthrotische Beschwerden sind in der heutigen ärztlichen Praxis die am häufigsten beobachteten Krankheitsbilder, vor allem bei älteren Menschen.

Tab. 2.6 Akronym „VINDICATE‘M“.

Buchstabe	Bedeutung	Übersetzung
V	vascular	vaskulär
I	inflammatory	entzündlich
N	neoplastic	tumorös
D	degenerative/ Deficiency	degenerativ/Mangel
I	idiopathic/ Intoxication	idiopathisch/Intoxikation
C	congenital	angeboren
A	autoimmune/allergic	autoimmun/allergisch
T	traumatic	traumatisch
E	endocrine	endokrin
M	metabolic	metabolisch

### 2.5.2 Infektionen

Die klassische chirurgische Charakterisierung von Rubor, Calor, Tumor, Functio laesa und Dolor ist bei den internistischen entzündlichen Krankheiten naturgemäß oft nicht nachweisbar, sei es wegen der Lokalisation der Erkrankungen (z. B. Lungenabszess) oder der nur geringfügigen entzündlichen Veränderungen, die aber aufgrund ihres Sitzes in lebenswichtigen Organen doch zu einschneidenden klinischen Erscheinungen führen können (z. B. Myokard, Gehirn, Leber).



#### Merke

Internistischerseits sind für die Diagnose Entzündung daher die humoralen Antworten führend: Fieber, Blutbild, erhöhtes C-reaktives Protein, Prokalzitonin, erhöhte Blutsenkungsreaktion.

Es darf aber nie vergessen werden, dass das Fehlen dieser Symptome eine Entzündung nicht ausschließt (z. B. Virus-erkrankung).

### 2.5.3 Erkrankungen mit Immunpathogenese

Diese Erkrankungen sind durch eine besondere Form der Entzündung charakterisiert:

- In der Pathogenese spielen *Immunkomplexe*, wobei die Antigene unterschiedlicher Art sein können (Bakterien, Viren, körpereigene Substanzen wie DNS, Ribonukleoproteine und Medikamente), eine entscheidende, bis heute aber nicht ganz geklärte Rolle.
- *Kollagenosen* bzw. *Vaskulitiden* werden zu dieser Krankheitsgruppe gezählt (systemischer Lupus erythematoses, Dermatomyositis, Sklerodermie, Polymyositis, Periarteriitis nodosa, Wegener-Granulomatose, allergische Vaskulitiden usw.).
- Klinisch sind diese Erkrankungen durch einen gleichzeitigen *Befall mehrerer Organe* gekennzeichnet, Hauteffloreszenzen und Gelenkbeschwerden sind oft die klinischen Leitsymptome. Gleichzeitig sind Veränderungen an Nieren, Lungen, Muskeln und Herz feststellbar.
- *Laborchemisch* gehen sie meist mit einer mäßig erhöhten Blutsenkungsreaktion, einer Anämie und anderen hämatologischen Veränderungen einher.
- Bei praktisch allen Erkrankungen dieser Gruppe lassen sich *antinukleäre Antikörper* nachweisen.

Verschiedene Krankheiten, bei denen Autoantikörper eine wichtige Rolle spielen, sind in ► Tab. 2.7 aufgeführt.

**Tab. 2.7** Beispiele von Autoimmunkrankheiten.

betroffene Organe	Krankheitsbild
Gastrointestinaltrakt	perniziöse Anämie, Zöliakie/Sprue, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn
Blut	Immunthrombopenie (ITP), thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), autoimmunhämolytische Anämie, paroxysmale Kältehämoglobinurie, sekundäre Kryoglobulinämien
Nieren	postinfektiöse Glomerulonephritis, IgA-Nephritis, Goodpasture-Syndrom, Purpura-Arthritis-Nephritis-Syndrom, Periarteritis nodosa
endokrine Organe	Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto), Morbus Basedow, Morbus Addison, Diabetes mellitus (Typ 1), idiopathischer Hypoparathyreoidismus, polyglanduläre Insuffizienz (Schmidt-Syndrom), antikörpervermittelte Infertilität, verfrühte Ovarialinsuffizienz
Zentralnervensystem	Myasthenia gravis, Mononeuritis multiplex, multiple Sklerose (?), Guillain-Barré-Syndrom, amyotrophe Lateralsklerose, Uveitis
Gelenke, Muskeln, Bindegewebe	chronische Polyarthritis, viszeraler Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom, Sklerodermie (inkl. CREST), Thrombangiitis obliterans, Morbus Bechterew, Morbus Behcet, Polymyalgia rheumatica, Arteritis temporalis
Haut	kutaner Lupus erythematoses, chronisch-diskoider Lupus erythematoses, Alopecia areata, Vitiligo, Pemphigus vulgaris, Dermatitis herpetiformis Duhring, Purpura Schoenlein-Henoch
Lungen	Wegener-Granulomatose, Churg-Strauss-Syndrom
Leber	Autoimmunhepatitis, primär biliäre Zirrhose, sklerosierende Cholangitis

## 2.5.4 Tumoren

► **Tumorverdacht.** Klinisch ist jede Erkrankung mit schlechendem Beginn, Müdigkeit, unklarem Gewichtsverlust und diffusen Allgemeinsymptomen in mittlerem und höherem Alter tumorverdächtig. Lokalsymptome können lange Zeit fehlen. Es ist wichtig, die unterschiedliche Häufigkeit der Tumoren bei den Geschlechtern zu kennen.

Die Körpertemperatur kann im subfebrilen Bereich liegen. Eine Anämie und eine erhöhte Thrombozytenzahl kommen vor. Von entscheidender Bedeutung sind die Bildgebung, die Probeexzision oder zytologische Untersuchung von Knochenmark, Punktionsflüssigkeiten, Organveränderungen und Sputum. Beweisend ist der Tumorzellnachweis.

► **Tumormarker.** Tumormarker eignen sich wegen zu geringer Sensitivität und Spezifität oft nicht als Tumorsuchtests. So ist auch das breite Screening für Prostatakarzinom mittels prostataspezifischen Antigens (PSA) umstritten. Kein Tumormarker hat sich bisher als Screening-Parameter für Krebs durchgesetzt. Einige Marker werden jedoch zur Verlaufskontrolle nach Therapien und zur Stadieneinteilung verwendet.

► **Paraneoplastische Syndrome.** Okkulte Tumoren sind durch häufig unklare Mechanismen für spezielle Krankheitsbilder und Zustände verantwortlich. Eine wichtige Untergruppe dieser sog. paraneoplastischen Syndrome stellen die paraendokrinen Syndrome dar. Dabei wird Tumorgewebe, das nicht aus endokrinen Organen stammt, hormonell aktiv. Typischerweise unterliegt eine derartige Hormonproduktion keinem physiologischen Regelmechanismus und verschwindet erst nach Entfernung des Tumors.

### M! Merke

Paraneoplastische Syndrome können dem klinisch fassbaren Tumor vorausgehen und bedürfen einer genauen Abklärung.

## 2.5.5 Stoffwechselerkrankungen

Bei verschiedenen Krankheiten gelingt es, pathologische Stoffwechselprodukte oder abnorme Mengen physiologischer Substanzen im Blut, Urin oder Körperfuge nachzuweisen (Porphyrine bei Porphyrie, Homogentisinsäure bei Ochronose, Harnsäure bei Gicht, Cholesterin und Triglyceride bei Hyperlipoproteinämien).

► **Genetisch bedingte Enzymopathien.** Heute sind Hunderte von Krankheiten mit vererbten Enzymstörungen (Enzymopathien) bekannt. Man spricht auch von einem „inborn error of metabolism“. Die meisten werden autosomal-rezessiv vererbt. Durch ein mutiertes Gen werden indirekt enzymatische und nichtenzymatische Proteine nicht oder ungenügend gebildet. Die Enzyme sind in wichtigen Stoffwechselzellschritten der Biosynthese oder des Katabolismus integriert. Zum Teil werden die Stoffwechselhauptketten blockiert und deshalb Nebenketten (Alternate Pathway) beansprucht, die wegen der geringen Kapazität einen Stoffwechselengpass oft nicht verhindern können.

Bei den Enzymopathien lassen sich anhand der Auswirkungen verschiedene Mechanismen erkennen:

- Bei einigen Krankheiten werden zu geringe Mengen biologisch wichtiger Stoffe gebildet, z. B. fehlende Melaninproduktion beim Albinismus infolge Tyrosinasemangel, Diabetes mellitus Typ 1 bedingt durch Insulinmangel.

- **Pathologische Produkte**, die sich wegen eines fehlenden enzymatischen Abbaus anstauen, werden renal ausgeschieden und führen u. U. zu Nierensteinen, z. B. Oxalurie, Xanthinurie und Zystinurie.
- **Abnorme Stoffwechselprodukte** werden eingelagert, z. B. Glykogenspeicherkrankheiten, Mukopolysaccharidosen und Galaktosämie.
- Eine **toxische Wirkung** entsteht durch Anhäufung von Zwischenprodukten, z. B. Homogentisinsäure bei der Alkaptonurie oder Galaktose-1-phosphat bei der Galaktosämie.
- **Normale Stoffwechselsterioide** häufen sich beim adrenogenitalen Syndrom infolge 17-Hydroxylase-Mangels an.
- **Funktionsstörungen im Kollagenaufbau** bewirken z. B., dass das normal gebildete Kollagen beim Ehlers-Danlos-Syndrom instabil wird.

## 2.5.6 Funktionsstörungen des endokrinen Systems

Bei den Krankheiten der Organe mit innerer Sekretion ist das klinische Bild oft nicht durch das erkrankte Organ selbst, sondern durch die Störung der endokrinen Funktion gekennzeichnet.

## 2.5.7 Psychische Störungen

Die Beurteilung der Psyche gehört zu jeder ärztlichen diagnostischen Tätigkeit. Somatische Krankheiten können sich beispielsweise in psychischen Symptomen äußern. So erlaubt das Erkennen typischer psychopathologischer Syndrome zum Teil Rückschlüsse auf körperliche Erkrankungen (z. B. Delirium tremens und Korsakow-Syndrom bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit im Rahmen von unerwarteten Hospitalisationen und daraus folgendem ungeplantem Alkoholentzug). Andererseits können sich psychische Störungen in somatischen Symptomen manifestieren.

► **Organische und symptomatische Störungen.** In diesem Kontext bedeutet organisch, dass das so klassifizierte psychische Syndrom einer unabhängig davon diagnostizierbaren zerebralen oder systemischen Krankheit zugeschrieben werden kann. Symptomatisch wird in diesem Kontext für organische psychische Störungen mit mittelbarer zerebraler Beteiligung aufgrund einer extrazerebralen somatischen Krankheit verwendet.

Solche psychischen Syndrome können sich mit unterschiedlichen Kombinationen aus Symptomen der gesamten Bandbreite der Psychopathologie präsentieren:

- Störungen des Bewusstseins, der Aufmerksamkeit oder des Gedächtnisses (z. B. Somnolenz, Störung des Kurzzeitgedächtnisses)
- Störungen der Wahrnehmung und des Denkens (z. B. Halluzinationen, Wahn)
- Störungen der Psychomotorik (z. B. Agitation, Apathie)

- Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus (z. B. Schlafstörungen, Tag-Nacht-Umkehr)
- Störungen der Affektivität (z. B. Depression, Reizbarkeit)
- Störungen des Verhaltens (z. B. Aggression, Selbstgefährdung)

► **Funktionelle vegetative Beschwerden.** Funktionellen vegetativen Symptomen ist gemein, dass sich kein ursächliches somatisches Korrelat finden lässt. Sie stellen in der internistischen Praxis die größte Gruppe psychischer Störungen dar, sei es als eigenständige Störung (somatoforme Störung) oder als Folge anderer Leiden (z. B. Angststörungen). Sie sind charakterisiert durch einen chronischen Verlauf, der therapeutisch oft schwer zu beeinflussen ist, und durch Auslösbarkeit und Verstärkung durch Stresssituationen. Die funktionellen Symptome können sich auf jedes Organ System beziehen und dieses auch häufig wechseln. Oft äußern sie sich als ängstliche oder gar katastrophisierende Interpretationen von Körperwahrnehmungen (z. B. im Rahmen einer Panikstörung) oder als kaum beeinflussbare Schmerzen in unterschiedlichen Körpergegenden (somatoforme Schmerzstörung).

## 2.5.8 Chromosomenaberrationen

Der menschliche Chromosomensatz besteht aus 22 Autosomenpaaren und 2 Geschlechtschromosomen. Es wird zwischen numerischen und strukturellen Aberrationen unterschieden.

## 2.5.9 Allergien

Allergien zeichnen sich durch eine abnorme Reaktionsbereitschaft des Körpers auf Stoffe (Allergene) aus, die beim Gesunden keine derartigen Veränderungen hervorrufen. Man unterscheidet humorale Allergien durch zirkulierende Antikörper (Typ I, II, III) und zelluläre Allergien (Typ IV).

► **Typ-I-Allergie.** Dramatisch äußern sich oft die allergisch-anaphylaktischen Erkrankungen, die sog. Typ-I-Allergien. Sie sind charakterisiert durch das Auftreten von Symptomen wenige Minuten bis evtl. Stunden nach der Allergenaufnahme (inhalativ, oral, per injectionem, percutan). Neben Pruritus, Urtikaria und einem Angioödem kann es zu Dyspnoe sowie zu Durchfällen, Koliken und zu einer schweren Schocksymptomatik kommen.

Durch ein spezifisches Antigen (Protein, Polysaccharid, Hapten) setzen IgE-sensibilisierte Mastzellen biologisch aktive Stoffe, wie z. B. Histamin, SRS-A (Slow-reacting Substance of Anaphylaxis), frei. Diese und andere Mediatoren führen dann schnell zu den erwähnten Symptomen. Oftmals, aber nicht immer, lässt sich ein zeitlicher Zusammenhang mit einer Antigenexposition (Nahrungsmittel, Medikamente, Insektенstich usw.) herstellen.

**Tab. 2.8** Toxidrome: Symptom- und Befundkomplexe bei intoxizierten Patienten [5].

	Halluzinogene	Sedativa/Narkotika	Cholinergika	Anticholinergika	Sympathomimetika
Leitbild	„delirant und kardiopulmonal aktiviert“	„zerebral und kardiopulmonal aktiviert“	„tränen und abdominelle Beschwerden“	„heiß und trocken“	„heiß und feucht“
Verhalten	delirant, Halluzinationen	Dysarthrie, Vigilanz herabgesetzt, stuporös-komatös	Unruhe, Verwirrtheit, Ängstlichkeit, Vigilanz herabgesetzt	Agitiertheit, Halluzinationen	Agitiertheit, Unruhe, Logorrhö
Haut	warm	warm oder kühl	feucht	heiß, trocken, Flush	heiß, feucht, Flush
Pupillen	variabel	variabel	variabel	Mydriasis	Mydriasis
Vitalzeichen (Puls, RR, Atemfrequenz)	Puls und RR erhöht, Atemfrequenz variabel	alle erniedrigt	Puls: Bradykardie als Frühsymptom, Tachykardie bei Substanzen mit potenzieller Spättoxizität; RR variabel, Atemfrequenz erhöht	Puls und Atemfrequenz erhöht, RR variabel	alle erhöht
Temperatur	erhöht	erniedrigt	eher erniedrigt	erhöht	erhöht
Spezielles	Nystagmus, Depersonalisation, Wahrnehmungsstörungen	Sprachartikulation herabgesetzt, Hyperreflexie, Einstichstellen, Miose bei Opiaten	Tränen, Bronchorrhö, Diarröhö, Inkontinenz, Sehstörungen	Tremor, Krampfanfälle, Darmperistaltik herabgesetzt, Urinretention	Arrhythmien, Myokardischämie, Hyperreflexie, Kopfschmerzen
Substanzbeispiele	Cannabinoide, GHB, LSD, Mescalin, Psilocybe (Spitzkegeliger Kahlkopf)	Opiate (Heroin), Alkohole, Barbiturate, Benzodiazepine, Antihistaminika	Cholinesterase-Inhibitoren (Pestizide), azethylcholinerge Rezeptorstimulatoren (Knollenblätterpilz)	zyklische Antidepressiva, Spasmolytika, Antihistaminika, Atropine	Amphetamine (Ecstasy), Ephedrine, GHB, Kokain, MAO-Hemmer

GHB:  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure, LSD: Lysergsäurediethylamid, MAO: Monoaminoxidase, RR: Blutdruck

► **Typ-II-Allergie.** Bei der Typ-II-Allergie können zirkulierende Antikörper zur Zytolyse von Zellen führen (allergische hämolytische Anämien, Transfusionsreaktionen).

► **Typ-III-Allergie.** Die Typ-III-Allergien umfassen die sog. Immunkomplexerkrankungen. Verschiedene Antigene (Medikamente, Bakterien, Viren, Tumorzellen, evtl. körpereigenes Gewebe) bilden mit den entsprechenden Antikörpern zirkulierende Immunkomplexe und können in den Basalmembranen von Blutgefäßen und Glomeruli abgelagert werden. Die betroffenen Patienten zeigen meist ein relativ gleichartiges Krankheitsbild, das vor allem durch Arthralgien, verschiedenartige Hautveränderungen und Glomerulonephritiden gekennzeichnet ist. Seltener sind Pleuritiden, Perikarditiden und allergische Alveolitiden. Beispiele für Immunkomplexerkrankungen sind: Farmerlunge, Poststreptokokken-Glomerulonephritis, Glomerulonephritiden bei Endokarditis und bei verschiedenen Tumoren wie Kolonkarzinom, Bronchustumoren und Hypernephrom.

► **Typ-IV-Allergie.** Bei der Typ-IV-Allergie können sensibilisierte T-Lymphozyten zu allergischen Veränderungen vor allem an der Haut führen, z.B. Kontaktzekzem und Exanthemen. Die Reaktionszeit vom Allergenkontakt bis zum Auftreten von Symptomen kann bis zu 10 Tage betragen.

## 2.5.10 Intoxikationen

Oft ist die Ursache akuter Intoxikationen nicht völlig klar. Fremdanamnese, bekannte Begleitumstände (psychiatrische Erkrankung, persönliche Anamnese) oder Umgebungsabklärung (Fundort des Patienten, Medikamentenpackungen) können wichtige Hinweise liefern. Bei intoxizierten Patienten ist das Erkennen von Symptom- und Befundkomplexen, sog. „Toxidrome“, differenzialdiagnostisch von hohem Wert (► Tab. 2.8). Zudem erlauben sie einen raschen Therapiebeginn, da ähnliche Vergiftungsmechanismen dieselben therapeutischen Maßnahmen nach sich ziehen. Allerdings gilt es zu bedenken, dass Misshandelsintoxikationen das Bild verändern und verwirren können.

## 2.6 Der asymptomatiche Patient (Check-up)

► **Nutzen und Kosten.** Die periodische medizinische Untersuchung (Periodic Health Exam) und der medizinische Check-up sind häufige Konsultationsgründe mit eigener Differenzialdiagnose. Hierbei handelt es sich streng genommen um die Untersuchung von gesunden Personen. Deshalb muss bei einer sinnvollen Handhabung von Prävention der Nutzen gegenüber den Kosten überwiegen,

und beide müssen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Die individuelle Risikobeurteilung ist Bestandteil jeder Check-up-Untersuchung und wird als „Case Finding“ bezeichnet. Sie ist auch eine differenzialdiagnostische Überlegung.

► **Vor- und Nachteile.** Vorteile von Prävention und Screening sollen die Reduktion von Mortalität oder eine Verbesserung der Lebensqualität sein. Die Risikoreduktion hängt vom jeweiligen Risikoprofil ab. Nachteile von Prävention und Screening sind Komplikationen bei Untersuchungen sowie die Stigmatisierung von gesunden Personen. So kann es durch (falsch) positive Resultate, durch die Identifizierung prinzipiell harmloser Befunde, kontrollbedürftiger Befunde, scheinbar therapiebedürftiger oder nicht therapierbarer Risikofaktoren oder bei identifizierten oligosymptomatischen, langsam fortschreitenden Erkrankungen zu Ängsten, Verunsicherungen sowie unnötigen Nebenwirkungen und Kosten durch nicht zwingend indizierte Untersuchungen oder Therapien kommen.

Personen mit einem höheren Risikoprofil für eine Erkrankung, z. B. ältere Personen, die eine höhere Mortalität und in der Regel eine niedrigere Lebenserwartung aufweisen, profitieren bezüglich der Reduktion des absoluten Risikos mehr von einer geeigneten Präventionsuntersuchung oder Screening-Intervention. Allerdings gewinnen jüngere Personen bei sinnvoller Prävention trotz des geringeren altersbedingten absoluten Risikos mehr Quality adjusted Life Years (QALY) als ältere Personen. Bei genetischen Vorbelastungen für spezifische Erkrankungen kann ein Screening ebenfalls sinnvoll sein. Schließlich muss aber auch unbedingt die Kosteneffektivität eines Screening-Programms abgeschätzt werden.

► **Versteckte Agenda.** Nicht selten bewegen Symptome oder präzise Motivationen Patienten dazu, sich einem Check-up zu unterziehen. Das Erfragen des persönlichen Motivs zur Check-up-Untersuchung ist daher wichtig. Häufig wird der eigentliche Beweggrund für eine Check-up-Untersuchung nicht primär angesprochen. Dies wird als „Hidden Agenda“ (versteckte Agenda) bezeichnet (s. Kap. 2.6.3). Meist handelt es sich dabei um psychosoziale Probleme und Belastungssituationen oder Ängste, z. B. vor Krebs aufgrund unspezifischer Symptome, einer posi-

tiven Familienanamnese oder des Auftretens von Krebs im persönlichen Umfeld oder vor einer HIV-Infektion wegen eines Risikoverhaltens. Eine breite Differenzialdiagnose und vor allem das Erfragen von primär vielleicht nicht angesprochenen Motiven und Ängsten sind bei der Check-up-Untersuchung entscheidend.



### Merke

Ob eine Agenda versteckt bleibt, hängt auch vom ärztlichen Verhalten ab. Eine patientenzentrierte Kommunikation und lange Pausen geben dem Patienten Raum, seine Konzepte und wirklichen Beweggründe für eine Konsultation zu offenbaren.

## 2.6.1 Prävention von Erkrankungen beim Gesunden

Die wichtigsten präventiven Maßnahmen sind Beratung, Aufklärung und Impfen. Diese sollten bei allen Patienten durchgeführt werden. Vor der Beratung ist ein entsprechendes Risikoprofil zu erheben (► Tab. 2.9).

### Impfungen

Bei Erwachsenen werden Impfungen häufig vernachlässigt, obwohl Erkrankungen, die durch Impfungen verhindert werden könnten, vorwiegend bei Erwachsenen auftreten. Bei jedem Check-up sollte der Impfstatus überprüft werden und nicht durchgeführte oder unvollständige Impfungen sollten vervollständigt werden, zudem bedürfen gewisse Impfungen einer Auffrischung (z. B. Teta-nus). Darüber hinaus kann durch Influenza- und Pneumokokkenimpfung eine signifikante Reduktion an Todesfällen erzielt werden. Insbesondere über 65-jährige Personen (Influenza) und solche mit chronischen Erkrankungen (Influenza und Pneumokokken) sollten geimpft werden. Bei Mädchen zwischen dem 11. und 14. Lebensjahr wird die HPV-Impfung zur Verhütung von Zervixkarzinomen empfohlen, mittlerweile wird in vielen Ländern die HPV-Impfung auch bei jugendlichen Männern angeraten, da sich damit ein Teil der Anal- und Peniskarzinome verhindern lässt.

Tab. 2.9 Prävention von Erkrankungen beim Gesunden.

Risikoprofil	Beratung
Rauchen	Rauchentwöhnung
ungesunde Essgewohnheiten bei Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren	gesunde Ernährung
risikohafte Sexualverhalten bei Jugendlichen und Erwachsenen	sicheres Sexualverhalten zur Vermeidung der Übertragung von Geschlechtskrankheiten
Alkoholüberkonsum (CAGE-Fragebogen) bei Erwachsenen und Schwangeren	Entwöhnungsprogramme

## 2.6.2 Screening und differenzial-diagnostische Überlegungen bei scheinbar Gesunden

### Periodic Health Exams

Unter Periodic Health Exams versteht man regelmäßige, auf Evidenz beruhende Vorsorgeuntersuchungen. Überlegungen hinsichtlich der Vorsorgeuntersuchungen sollten bei jeder ärztlichen Konsultation – egal aus welchem Grund diese stattfindet – erfolgen. Für die meisten Screening-Untersuchungen ist die Evidenz heute noch immer nicht vollständig. Vor allem bei asymptomatischen Personen muss das persönliche Risikoprofil gut eingegrenzt werden. Eine Übersicht der Empfehlungen – je nach Geschlecht – findet sich in ▶ Abb. 2.2a (Männer) und ▶ Abb. 2.2b (Frauen). Für die folgenden Screening-Empfehlungen besteht gute Evidenz (gemäß U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF):

- ▶ **Adipositas.** Regelmäßige Gewichtskontrollen mit Bestimmung des Body Mass Index (BMI, in kg/m<sup>2</sup>) sind bei allen Kindern und Erwachsenen indiziert. Außerdem sollte eine Beratung zur Gewichtsreduktion (Diät, körperliche Aktivität, evtl. Verhaltenstherapie, Motivation) bei adipösen Patienten ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) erfolgen.
- ▶ **Arterielle Hypertonie.** Empfohlen ist mindestens 2-jährlich eine Blutdruckmessung für alle Personen ab dem 18. Lebensjahr. Bei einer neu entdeckten arteriellen Hypertonie sollten die Patienten außerdem im Rahmen einer ärztlichen Beratung zur Gewichtsreduktion, zu regelmäßiger körperlicher Betätigung, angemessenem Salz- und Alkoholkonsum sowie zur Nikotinentwöhnung motiviert werden. Auch sollte eine Aufklärung und Beratung bezüglich anderer möglicher kardiovaskulärer Risikofaktoren und Endorganschäden erfolgen.
- ▶ **Dyslipidämie.** Bei Personen ohne andere Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit wird bei Männern ab dem 35. Lebensjahr und bei Frauen ab 45 Jahren eine 5-jährliche Kontrolle der Cholesterinwerte empfohlen. Eine Screening-Untersuchung auf Dyslipidämien sollte bei jüngeren Erwachsenen durchgeführt werden, falls sie andere kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen.
- ▶ **Abdominales Aortenaneurysma.** Männer im Alter zwischen 65 und 75 Jahren, die rauchen oder geraucht haben, sollten mittels Ultraschalluntersuchung auf ein abdominales Aortenaneurysma gescreent werden.
- ▶ **Osteoporose.** Screening auf Osteoporose mittels Knochendichtheitsmessung wird für alle Frauen über 65 Jahre maximal 2-jährlich empfohlen.

▶ **Depression.** Alle Patienten sollten von ihrem Grundversorger auf Depression hin befragt werden.

▶ **Kolorektalkarzinom.** Ein Screening wird ab dem 50. bis zum 75. Lebensjahr empfohlen. Methodisch kommen die jährliche Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl und alle 10 Jahre die Koloskopie zum Einsatz.

▶ **Zervixkarzinom.** Ein Screening bezüglich Zervixkarzinom mit Papanicolaou-Abstrich ist bei allen sexuell aktiven Frauen alle 3 Jahre empfohlen, wobei spätestens 3 Jahre nach Beginn der sexuellen Aktivität oder ab dem 21. Lebensjahr damit angefangen werden sollte. Ein Routine-Screening wird ab dem 65. Lebensjahr nicht mehr empfohlen, sofern frühere PAP-Abstriche normal waren und kein erhöhtes Risiko für ein Zervixkarzinom besteht.

### Case Finding

Unter Case Finding versteht man das Identifizieren der Risikofaktoren, die den jeweiligen Patienten besonders bedrohen. Indikatoren hierfür sind das Vorhandensein anderer Risikofaktoren, Begleiterkrankungen oder einer positiven Familienanamnese (z.B. prämature koronare Herzkrankheit bei einem erstgradigen Verwandten).

Folgende Screening-Empfehlungen sollten je nach individueller Risikokonstellation des Patienten durchgeführt werden:

- ▶ **Diabetes mellitus.** Bei Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten sollte ein Screening auf Diabetes mellitus mittels Nüchternnglukosemessung (Norm < 5,6 mmol/l) oder Bestimmung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes (Norm < 5,7 %) erfolgen.
- ▶ **Koronare Herzkrankheit.** Eine routinemäßige Screening-Untersuchung mittels EKG, Ergometrie oder bildgebender Verfahren bezüglich Koronarstenosen oder koronarer Herzkrankheit wird bei Personen ohne oder mit nur niedrigem koronarem Risiko nicht empfohlen und ist der traditionellen Risikokalkulation (z.B. Procam-oder Framingham-Score) nicht überlegen.
- ▶ **Schilddrüsenerkrankungen.** Eine Kosteneffizienz des Screenings konnte bislang nicht gezeigt werden und wird demnach von der USPSTF nicht empfohlen.
- ▶ **Lungenkarzinom.** Gemäß USPSTF werden jährliche Low-Dose-CT-Untersuchungen empfohlen bei Patienten zwischen 55 und 80 Jahren mit einer Raucheranamnese von 30 Pack Years, die aktuell rauchen oder in den letzten 15 Jahren mit dem Rauchen aufgehört haben. Bei Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung oder Patienten mit Kontraindikationen für eine potenziell kurative Lungenchirurgie sollte bewusst auf ein Screening verzichtet werden.

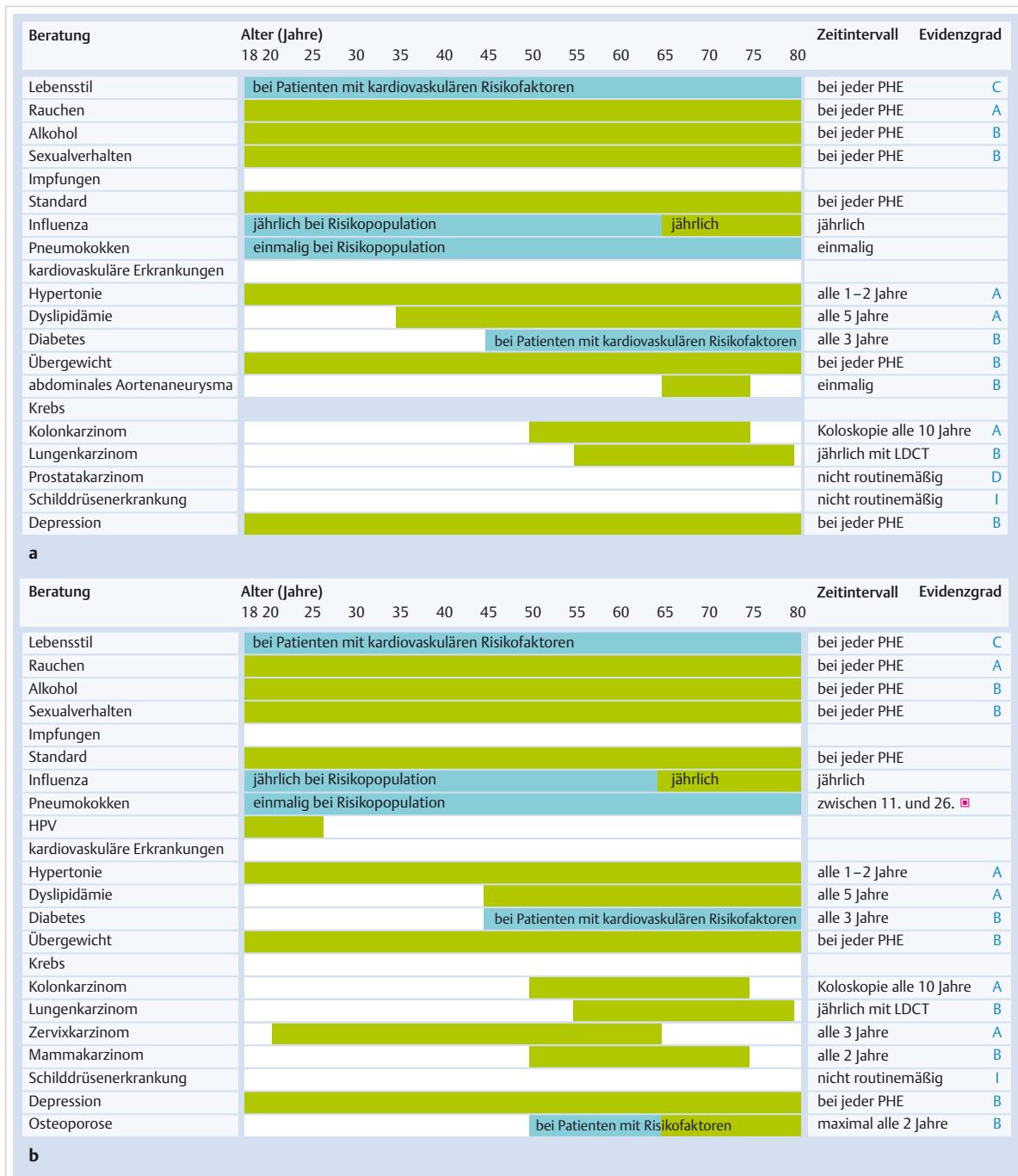


Abb. 2.2 Empfehlungen zur Primärprävention gemäß U.S. Preventive Service Task Force. HPV: humanes Papillomavirus, L: Jahre, LDCT: Low-Dose-Computertomografie, Lj: Lebensjahr, PHE: Periodic Health Exam.

a Bei Männern.

b Bei Frauen.

► **Mammakarzinom.** Die USPSTF empfiehlt 2-jährliche Vorsorgeuntersuchungen mittels Mammografie für alle Frauen zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr. Es gibt unterschiedliche nationale Empfehlungen, insbesondere vor dem Hintergrund, dass viele Studien nur eine limitierte

Reduktion der Mortalität durch Mammografie-Screening zeigen und falsch positive Testresultate die Patientinnen psychologisch belasten und zu unnötigen Operationen führen können.

► **Prostatakarzinom.** Die USPSTF hat sich gegen ein systematisches Screening auf Prostatakarzinom mittels Messung des prostataspezifischen Antigens (PSA) ausgesprochen. Die Vor- und Nachteile des Screenings müssen mit den Männern individuell diskutiert und abgesprochen werden.

## 2.6.3 Hidden Agenda (Versteckte Agenda)

► **Abweichende Motivation.** Der sog. Check-up wird häufig von Patienten als Konsultationsgrund angegeben, obwohl ihre eigentliche Motivation eine andere ist. Ein nicht deklarierter Beweggrund für einen Arztbesuch wird als „Hidden Agenda“ bezeichnet. Hierzu gehören auch unterschwellige Symptome, Erwartungen, Gefühle und Ängste des Patienten, die dem Arzt nicht ohne Weiteres offenbart werden. Die Hidden Agenda schließt Störungen wie Depression oder Angststörung sowie eine psychosoziale Belastungssituation mit ein. Die Ursache für eine Check-up-Untersuchung muss demnach mit der Absicht einer Screening-Untersuchung aus ärztlicher Sicht nicht in jedem Fall übereinstimmen. Für die Patientenzufriedenheit und eine optimale Betreuung ist es wichtig, dass dies vom Arzt erkannt wird. Patienten brauchen zur Offenlegung ihrer Beschwerden und von ggf. vorhandenen Erklärungs- bzw. Krankheitsmodellen durchschnittlich lediglich etwa 90 s. Ärzte unterbrechen den Gedankenfluss von Patienten im Durchschnitt aber leider viel früher. Dem Patienten bei der initialen Schilderung des Konsultationsgrundes ausreichend Zeit einzuräumen und später gelegentlich Sprechpausen einzulegen, wird von Patienten als positive Zuwendung des Arztes erlebt.

► **Hinweise für „Hidden Agenda“.** Von den Patienten, die sich im Rahmen eines Check-ups vorstellen, wissen meist nur wenige über die Konzepte der Screening-Untersuchungen aus ärztlicher Perspektive zur Früherkennung von noch asymptomatischen Krankheiten Bescheid.

### Merke

Mehr als die Hälfte der Check-up-Patienten hat spezifische Anliegen oder Fragen und weist bei genauerem Befragen spezifische Ängste, Befürchtungen oder körperliche Symptome auf. Deshalb sind auch beim Check-up-Patienten differenzialdiagnostische Überlegungen wichtig.



Mögliche Hinweise für eine noch nicht entdeckte „Hidden Agenda“ sind:

- häufiger Arztwechsel
- häufige Konsultationen ohne Veränderung des klinischen Status
- übertriebene Beeinträchtigung durch Symptomatik
- Unzufriedenheit über die medizinische Versorgung
- Andeutungen und Hinweise, die auf den eigentlichen Konsultationsgrund hindeuten (Beispiel: „Check-up“ bei einem Raucher, dessen naher Verwandter kürzlich an einem Lungenkarzinom verstorben ist)

► **Identifizierung.** Die Identifizierung einer „Hidden Agenda“ kann unnötige Abklärungen verhindern und die Zufriedenheit der Patienten verbessern. So lassen sich unnötige falsch positive Resultate und Diagnosen vermeiden, die oft weitere potenziell schädliche Abklärungen und Verunsicherungen zur Folge haben.

## Literatur

### ► Übersichts- und Originalarbeiten

- [1] Hunziker S, Schläpfer M, Langewitz W et al. Open and hidden agendas of „asymptomatic“ patients who request check-up exams. BMC Fam Pract 2011; 12: 22
- [2] Langewitz W. Patientenzentrierte Kommunikation. In: Adler RH, Herzog W, Joraschky P, Köhle K, Langewitz W, Söllner W, Weslack W, Hrsg. Uexküll – Psychosomatische Medizin – Theoretische Modelle und klinische Praxis. 7. Aufl. München: Urban und Fischer, Elsevier; 2010
- [3] Martina B, Bucheli B, Stotz M et al. First clinical judgement by primary care physicians distinguishes well between nonorganic and organic causes of abdominal or chest pain. J Gen Intern Med 1997; 12: 459–465
- [4] Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften. Kommunikation im Medizinischen Alltag – Ein Leitfaden für die Praxis. Basel: SAMW; 2013. Im Internet: <http://www.samw.ch/de/Aktuell/News/News-Archiv-2013.html>; Stand: 14.01.2016
- [5] Sieber RS. Leitsymptome und Toxidrome als diagnostische Hilfe bei Intoxikationen. Schweiz Med Forum 2001; 16: 406–409. Im Internet: <http://www.medicalforum.ch/docs/smf/archiv/de/2001/2001-16/2001-16-052.pdf>; Stand: 14.01.2016
- [6] Virgini V, Meindl-Fridetz C, Battegay E et al. Check-up examination: recommendations in adults. Swiss Med Wkly 2015; 145: w14075
- [7] Bundesamt für Statistik Schweiz. Kapitel 14: Gesundheit. Im Internet: [www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/02/04/key/01.html#parsys\\_60885](http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/02/04/key/01.html#parsys_60885); Stand: 14.01.2016
- [8] Clinical Reasoning: Die Patientenvorstellung und allgemeine diagnostische Überlegungen. Im Internet: [www.unispital-basel.ch/das-universitaetsspital/bereiche/medizin/kliniken-institute-abteilungen/infeziologie-spitalhygiene/lehre-forschung/lehre/clinical-reasoning/](http://www.unispital-basel.ch/das-universitaetsspital/bereiche/medizin/kliniken-institute-abteilungen/infeziologie-spitalhygiene/lehre-forschung/lehre/clinical-reasoning/); Stand: 14.01.2016
- [9] U.S. Preventive Services Task Force. Im Internet: [www.uspreventiveservicestaskforce.org/BrowseRec/Index/browse-recommendations](http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/BrowseRec/Index/browse-recommendations); Stand: 14.01.2016

### ► Internetlinks

## **Kapitel 3**

### **Notfall und Triage**

3.1	Überblick und Einteilung	70
3.2	Triage und Triagesysteme	72
3.3	Differenzialdiagnostisches Management in der medizinischen Notfallstation	75
3.4	Intensivmedizinische Therapie	85
3.5	Zusammenarbeit auf der Notfallstation: Teamwork und Kommunikation	88



# 3 Notfall und Triage

C. Meindl-Fridez, E. Battegay

## 3.1 Überblick und Einteilung

### Kernpunkte

- Der Begriff Notfall beinhaltet im Allgemeinen unerwartete medizinische Situationen, in denen eine ärztliche Abklärung indiziert ist.
- Dringliche Notfälle sind lebensbedrohlich oder können zum Verlust eines Organs oder wichtiger Körperteile führen oder starke Schmerz- und psychische Ausnahmestände beinhalten.
- Notfälle werden anhand ihrer Dringlichkeit und Schweregrade eingeteilt – daneben werden prä- und innerklinische Notfallsituationen voneinander unterschieden.
- Die Ursache der Zunahme von Konsultationen auf Notfallstationen in den industrialisierten Ländern während der letzten Jahrzehnte hat einerseits epidemiologische und kulturelle Hintergründe, beruht aber andererseits auf der Weiterentwicklung der medizinischen Versorgung und der Notfallmedizin.
- Crowding entsteht durch eine hohe Patientenlast, welche die personellen und apparativen Ressourcen einer Notfallstation überbeansprucht, was in erhöhter Krankenhausmortalität resultiert. Um dem entgegenzuwirken, sind validierte Triage-systeme entwickelt worden. Das Ziel ist eine Koordination und zeitliche Staffelung der Patientenströme durch Kategorisierung anhand der Leitsymptome, Festlegung der Behandlungspriorität und des Behandlungsortes.
- Auf der Notfallstation soll der Erstkontakt möglichst frühzeitig und zusammen mit der betreuenden Pflegefachperson (interdisziplinär) erfolgen, um den Prozess der Patientenversorgung zu optimieren und zu beschleunigen.
- Leitsymptome können anhand ihrer typischen Warnzeichen (Red Flags) und Zusatzsymptome Differenzialdiagnosen zugeordnet werden. Unter Nutzung der Vor-testwahrscheinlichkeit kann bei Anwendung entsprechender diagnostischer Mittel eine Verdachtsdiagnose bestätigt oder ausgeschlossen werden.
- Absolute Behandlungspriorität haben akute kardiopulmonale und zentral-neurologische Notfälle sowie Schockzustände, da diese innerhalb kurzer Zeit irreparable Schäden mit Tod zur Folge haben können.
- Bei Herz-Kreislauf-Stillstand gilt Therapie (Reanimation) vor Diagnostik. Die Reanimation erfolgt gemäß der Rettungskette: Basismaßnahmen (Basic Life Support:



Erkennen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes, Hilfe anfordern, mechanische und ggf. elektrische Reanimation) mit fließendem Übergang zu erweiterten medizinischen Maßnahmen, sobald ein professionell geschultes Reanimations-Team (Professionals) die Reanimation übernimmt (Advanced [cardiac] Life Support: medikamentös, elektrisch, Intubation/Ventilation und interdisziplinäre Versorgung nach Wiedereinsetzen der Herz-Kreislauf-Funktion). Wichtige Eckpunkte einer Reanimation sind eine zügige und hochwertige Herzdruckmassage mit möglichst kurzen Unterbrechungen sowie eine frühzeitige Defibrillation.

- Die intensivmedizinische Versorgung erlaubt die kontinuierliche Überwachung mit der Möglichkeit umgehender lebensrettender Maßnahmen.
- Die Arbeit auf einer Notfallstation ist anspruchsvoll, da aufgrund diverser Stressoren (Zeitdruck, paralleles Arbeiten, schwierige Patienten und komplexe Diagnosen, interdisziplinäre Zusammenarbeit) Reibungspunkte entstehen können. Daher ist eine gute Zusammenarbeit im Team essenziell. Diese kann durch eine gute Kommunikation, Problemlösestrategien und Entwicklung einer Zusammengehörigkeit wesentlich gefördert werden.



### 3.1.1 Definition und Einteilung

#### Definition

Unter dem Begriff „medizinischer Notfall“ kann ein „akuter, vital bedrohlicher klinischer Zustand durch Störung der Vitalfunktionen oder Gefahr plötzlich eintretender, irreversibler Organschädigung infolge Trauma, akuter Erkrankung oder Intoxikation“ verstanden werden (Psychrembel 2015). Berücksichtigt man nur den Aspekt der Lebensgefahr, werden akut behandlungsbedürftige Erkrankungen außer Acht gelassen wie beispielsweise ein akutes Engwinkelglaukom oder eine Hodentorsion – beide Erkrankungen gelten in ihrem jeweiligen Fachgebiet (Ophthalmologie, Urologie) als absolute Notfälle, da mit einem Verlust des jeweiligen Organs zu rechnen ist. Daher ist es unabdingbar, auch unvorhergesehene, irreversible Schädigungen eines Organs als Notfall zu definieren.

Daneben muss bedacht werden, aus wessen Perspektive (z.B. Notarzt, Hausarzt, Patient) eine Situation als notfallmäßig interpretiert wird und wann und wo (Apotheke, hausärztliche Praxis, Krankenhaus) eine Abklärung/Therapie erfolgen muss. So kann in einer hausärztlichen Praxis auch jede außerplanmäßige Konsultation als „Notfallkonsultation“ bezeichnet werden. Leichtere Notfälle werden im Normalfall ambulant (idealerweise beim niedergelassenen Arzt) abgeklärt, schwerwiegender Notfälle im Allgemeinen im Krankenhaus. Die Definition des Begriffes „Notfall“ ist somit uneinheitlich, da eine medizinische Notsituation und ihre Behandlungsbedürftigkeit subjektiv und situativ eingeschätzt werden muss.

Zusammenfassend sind medizinische Notfälle Ereignisse, die unerwartet eintreten und ohne unverzügliche Behandlung zu einem Verlust eines (fakultativ lebenswichtigen) Organs oder wichtiger Körperteile führen. Zusätzlich sind auch starke Schmerzen (beispielsweise bei einer Urolithiasis) oder ein akuter psychischer Ausnahmezustand (z.B. Suizidalität) aufgrund der dringenden Behandlungsbedürftigkeit als Notfälle einzustufen. Zu diffe-

renzieren sind die in den folgenden Kapiteln beschriebenen medizinischen von den chirurgischen, pädiatrischen, gynäkologischen und psychiatrischen Notfällen, auf die nicht näher eingegangen wird.

► **Notfallstation.** Die Notfallstation eines Krankenhauses repräsentiert in der Regel die erste Anlaufstelle für Notfälle. Hier erfolgt der Wechsel von der prä- zur innerklinischen Versorgung. Die meisten Notfallstationen verfügen über einen 24-Stunden-Betrieb, sodass kontinuierliche Diagnostik und Therapie möglich sind.

Neben lebensbedrohlichen Notfällen sollte in einer Notfallstation jeder Patient niederschwellig beurteilt werden, insbesondere da erst nach professioneller Beurteilung und Abklärung retrospektiv Aussagen über die Dringlichkeit der Situation gemacht werden können.

► **Einteilung.** Eine Einteilung medizinischer Notfälle kann örtlich, zeitlich oder nach Schweregrad erfolgen (► Tab. 3.1).

**Tab. 3.1** Einteilung medizinischer Notfälle.

Kriterium	Einteilung	Erläuterung
<b>örtlich:</b> Wo ist der Notfall eingetreten?	präklinisch: erschwerte Bedingungen: meist ungünstige Prognose bzgl. Überleben im Falle einer lebensbedrohenden Situation wegen Zeitverzögerung und limitierter Versorgungsmöglichkeit	d. h. außerhalb einer medizinischen Institution, z.B. zu Hause: hier Hilfe primär durch medizinische Laien bis zum Eintreffen des Rettungsdienstes
	innerklinisch: bei beobachtetem Kreislaufstillstand unverzügliche Hilfe/Erhalt der Herz-Kreislauf-Funktion durch medizinische Fachkräfte: meist etwas bessere Prognose bzgl. Überleben	innerhalb einer medizinischen Institution, in welcher unverzüglich eine korrekte medizinische Hilfe und erweiterte Diagnostik gewährleistet werden kann
<b>zeitlich:</b> Wann ist die Notfallsituation eingetreten bzw. wie lange besteht das Leiden schon?	perakut akut subakut chronisch	innerhalb von Sekunden bis Minuten Minuten bis mehrere Stunden Tage bis Wochen Monate oder Jahre
<b>Schweregrad</b>	lebensbedrohlich: primär Therapie vor Abklärung  schwer: <i>gleichzeitiges</i> Abklären und Therapieren  mittelschwer: Diagnostik vor Therapie (eine Therapie ist notwendig, um Komplikationen zu verhindern)  leicht: Diagnostik vor Therapie (Linderung der Beschwerden, die Therapie kann fakultativ sein)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• z. B. Reanimation im Falle eines Atem- oder Kreislaufstillstandes</li> <li>• z. B. bakterielle Meningitis: Volumen- (Steroid-) und Antibiotikagabe mit gleichzeitiger Abnahme von Blutkulturen, CT Schädel und Liquorpunktion</li> <li>• z. B. transmuraler Myokardinfarkt: pektanginöse Beschwerden und ST-Hebungen im EKG, umgehend Antikoagulation/Revaskularisation – vor Erhalt der Herzenzyme</li> <li>• z. B. akute Cholezystitis: Diagnosesicherung (durch Anamnese, positives Murphy-Zeichen, Entzündungswerte, Sonografie) vor Therapie (antibiotisch oder operativ)</li> <li>• z. B. symptomatische Therapie von Erkältungssymptomen</li> </ul>

CT: Computertomografie, EKG: Elektrokardiogramm

## 3.1.2 Epidemiologie und häufigste Konsultationsgründe auf einer Notfallstation

### Epidemiologie

Weltweit häufen sich in den letzten Jahrzehnten Konsultationen auf Notfallstationen.

#### Wissenswertes

##### Entwicklung

Im Jahr 2011 belief sich die Zahl der Fälle in Schweizer Notfallstationen auf 1,619 Mio. bzw. auf 4 400 Konsultationen pro Tag. Dies entspricht einer Zunahme von 26 % gegenüber 2007. Das stärkste Wachstum verzeichnete mit + 32 % die Altersgruppe der 86-Jährigen und Älteren.

In den letzten beiden Jahrzehnten nahmen sowohl die Hospitalisierungen (je nach Quelle um 16 %) wie auch die ambulanten Behandlungen auf den Notfallstationen (im Zeitraum zwischen 2007 und 2011 um + 32 %) zu. Gemäß der schweizerischen Erhebung H+ ist jeder 8. Einwohner einmal pro Jahr im Spital oder in einer Klinik (Stand 2013).

In verschiedenen europäischen Ländern (Deutschland, Italien, Niederlande) sowie Australien und Kanada ist in den letzten Jahren ein Patientenzuwachs um 2–8 % zu verzeichnen. Frankreich zählt gar einen Zuwachs von 64 % zwischen 1995 und 2005. In den USA erhöhte sich die Anzahl an Patientenvorstellungen von 90,3 Mio. in den 1990er-Jahren auf 113,9 Mio. im Jahr 2003.

## Häufigste Konsultationsgründe auf der Notfallstation

Internistische Hauptgründe für eine Vorstellung auf der Notfallstation sind Allgemeinsymptome, Abdominalbeschwerden und Probleme mit den Atemwegen. ► Tab. 3.2 zeigt die häufigsten Konsultationsgründe auf Notfallstationen. Zwischen 30 und 50 % aller Konsultationen sind nicht als dringlich einzustufen.

## 3.2 Triage und Triagesysteme

### 3.2.1 Crowding

Die wachsende Zahl von Konsultationen auf den Notfallstationen in den letzten Jahren führt zu einer nicht vorausplanbaren Ansammlung von Patienten, welche die personellen und apparativ-logistischen Ressourcen überbeansprucht, zu einem sog. „Crowding“. Dies kann zu erhöhter Komplikationsrate und Mortalität sowie Verzögerungen im Ablauf der Patientenversorgung führen (längere Wartezeiten mit Kumulation von Patienten, längeres Zeitintervall bis zum Erstkontakt mit dem medizinischen Personal, Verzögerung in der Diagnostik und Therapie sowie mehr Behandlungsfehler). Crowding wurde 2006 durch das Institute of Medicine als ein wichtiges Problem erkannt.

Tab. 3.2 Die 10 Hauptgründe für Notfallkonsultationen in den USA 2011 [18].

Alter der Patienten	weiblich	männlich
15–64 Jahre	Magen- und Abdominalschmerzen/Krämpfe	Magen- und Abdominalschmerzen/Krämpfe
	Thoraxschmerzen/-beschwerden	Thoraxschmerzen/-beschwerden
	Kopfschmerzen	Rückenbeschwerden
	Rückenbeschwerden	Kopfschmerzen
	Schwangerschaftsprobleme	unspezifische Schmerzen
	unspezifische Schmerzen	(Schnitt-)Verletzung obere Extremitäten
	Kurzatmigkeit	Kurzatmigkeit
	Beschwerden im Bereich des Halses	Zahn- und Zahnfleischbeschwerden
	Husten	Husten
	Zahn- und Zahnfleischbeschwerden	Beinbeschwerden
über 64 Jahre	Kurzatmigkeit	Thoraxschmerzen/-beschwerden
	Thoraxschmerzen/-beschwerden	Kurzatmigkeit
	Magen- und Abdominalschmerzen/Krämpfe	Magen- und Abdominalschmerzen/Krämpfe
	generelle Schwäche	Schwindel
	Rückenbeschwerden	generelle Schwäche
	Hüftbeschwerden	Beinbeschwerden
	Unfall, nicht näher bezeichnet	Unfall, nicht näher bezeichnet
	Beinbeschwerden	(Schnitt-)Verletzung obere Extremitäten
	Schwindel	unspezifische Schmerzen
	Kopfschmerzen	Dysfunktion der Harnorgane

## 3.2.2 Triage

Um eine gestaffelte Versorgung von Patienten geordnet zu ermöglichen, sind Triagesysteme zur Koordination und Optimierung der Patientenströme entwickelt worden. Diese Systeme erlauben, medizinische Notfälle innerhalb kurzer Zeit nach dem Schweregrad ihres Krankheitsbildes einzuschätzen (Ersteinschätzung), zu priorisieren oder posteriorisieren und in die entsprechende Örtlichkeit mit den jeweiligen Ressourcen (Praxisräumlichkeiten bzw. sog. Fast Tracks oder Notfallstation bzw. Schockraum) weiter zu verlegen. Angepasste Triagesysteme werden für die präklinische Versorgung am Ort eines Massenanfalls (z.B. bei großen Verkehrsunfällen) und in Notfallstationen verwendet. In der präklinischen Triage kann im Extremfall (z.B. bei moribunden Personen) ein Behandlungsausschluss resultieren, während innerklinische Triagesysteme die Behandlung sämtlicher Patienten berücksichtigen. Im Folgenden werden nur die innerklinischen Triagesysteme näher erläutert.



### Merke

Aufgrund der Crowding-Situation gilt das Prinzip „first in – first out“ in der Notaufnahme nicht. Triagesysteme für Notfälle haben die Aufgabe, die Beschwerden der Patienten in Kategorien einzuteilen, die Behandlungsriorität festzulegen und die Patienten dem richtigen Behandlungsort zuzuweisen. Das Triageziel ist, lebensbedrohlich Erkrankte zeitnah zu erkennen und zu therapieren.

## 3.2.3 Triagesysteme

Auf internationaler Ebene werden hauptsächlich 4 validierte Triagesysteme angewendet: die Australasian Triage Scale (ATS, Australien/Neuseeland), das Manchester Triage System (MTS, Großbritannien), die Canadian Triage and Acuity Scale (CTAS, Kanada) und der Emergency Severity Index (ESI, USA). Ziel der Triagesysteme ist primär die Reduktion der Krankenhausmortalität, die Verkürzung der Wartezeit bis zur Behandlung sowie die Reduktion der Krankenhausverweildauer und des Ressourcenverbrauchs. Die Triage mittels MTS und ESI kann durch speziell ausgebildetes nicht ärztliches Personal erfolgen und wird in weiten Teilen Europas wie auch in den USA eingesetzt. Allen Triagesystemen ist eine 5-stufige Kategorisierung der Behandlungsdringlichkeit gemeinsam.

► **ATS.** Der ATS findet hauptsächlich in Australien und Neuseeland Verwendung und ermöglicht anhand einer definierten Liste von klinischen Zeichen und Symptomen, den sog. klinischen Deskriptoren, eine Kategorisierung. So erhält z.B. ein systolischer Blutdruck < 80 mmHg die höchste Dringlichkeitsstufe (Kategorie 1, unmittelbare

Beurteilung und Therapie erforderlich), während leichte Beschwerden oder Symptome einer stabilen Erkrankung der Kategorie 5 angehören (hier bis 120 min Wartezeit).

► **CTAS.** Der in Kanada gebräuchliche CTAS basiert auf ATS, enthält aber Verdachtsdiagnosen. Da diese jedoch in vielen Ländern (z.B. in Deutschland) nur durch Ärzte gestellt werden, wird der CTAS dort nicht benutzt.

► **MTS.** Im MTS wird aus einer Liste von 52 (Originalversion) bzw. 50 (deutsche, nicht validierte Version) definierten Leitsymptomen (wie z.B. Bauchschmerzen oder Allergie) eines ausgewählt und anschließend nach Dringlichkeit (von lebensgefährlich bis nicht dringend) triagiert. Diese Dringlichkeit umfasst 5 Kategorien (farblich und mit dem maximalen Zeitintervall bis zum ärztlichen Erstkontakt angegeben): rot: sofort (0 min), orange: sehr dringend (10 min), gelb: dringend (30 min), grün: normal (90 min), blau: nicht dringend (120 min). Neben generellen Indikatoren wie Lebensgefahr, Schmerzen, Blutverlust, Bewusstsein, Temperatur und Krankheitsdauer werden auch spezifische (nur beim jeweiligen Hauptsymptom) Indikatoren verwendet (► Tab. 3.3).

Der Nachteil der 3 genannten Systeme ist, dass keine Angaben über die erforderlichen Ressourcen gemacht werden – im Gegensatz zum ESI.

► **ESI.** Der ESI (► Abb. 3.1) schließt primär akut lebensbedrohliche oder schwere Krankheitsbilder aus und kategorisiert dann nach zu erwartendem Ressourcenbedarf. Dieser Index umfasst 4 der Reihe nach folgende Entscheidungspunkte von A bis D:

- A: Werden umgehend lebensrettende Maßnahmen benötigt?
- B: Kann der Patient warten?
- C: Anzahl benötigter Ressourcen?
- D: Vitalzeichen des Patienten?

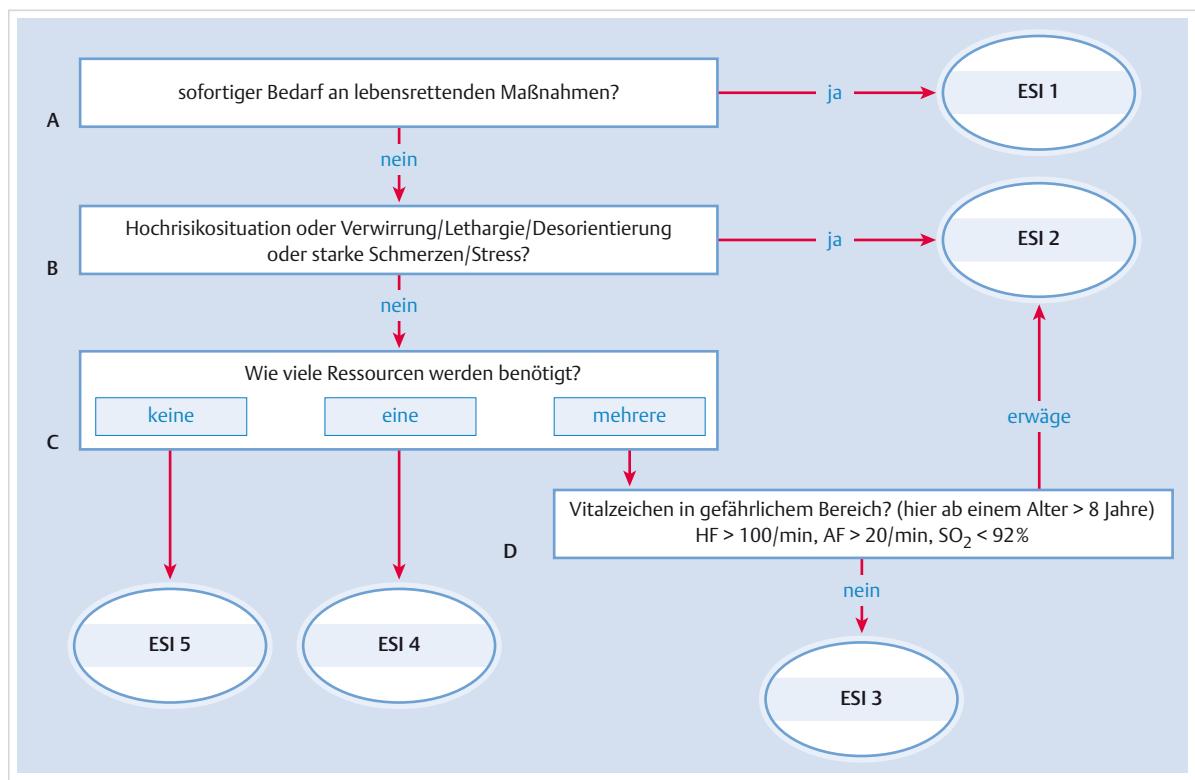
Die Schweregrade werden hierbei – auch anhand der erforderlichen Ressourcen – von 1 (lebensgefährlich) bis 5 (leichter Notfall) kategorisiert. Als einzelne Ressourcen werden beispielsweise eine Blutentnahme, ein EKG oder eine bildgebende Untersuchung bezeichnet. Des Weiteren wird als eine Ressource die intravenöse oder intramuskuläre Gabe von einem Medikament verstanden. Die Erhebung der Anamnese oder des Status wird nicht als Resource definiert.

Im deutschsprachigen Raum werden MTS (► Tab. 3.3) und ESI (► Abb. 3.1) am häufigsten verwendet.

## Notfall und Triage

**Tab. 3.3** Triage mittels MTS am Beispiel des Leitsymptoms „Abdominelle Schmerzen bei Erwachsenen“ [16].

Triagekategorie	Zeit bis Erstkontakt mit Arzt (Minuten)	spezifischer Indikator
sofort	0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gefährdeter Atemweg</li> <li>• unzureichende Atmung</li> <li>• Schock</li> </ul>
sehr dringend	10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzausstrahlung in den Rücken</li> <li>• Erbrechen von Blut</li> <li>• akuter frisch- oder altblutiger Stuhlgang</li> <li>• vaginaler Blutverlust in der zweiten Schwangerschaftshälfte</li> <li>• sehr heißer Erwachsener</li> <li>• stärkster Schmerz</li> </ul>
dringend	30	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaft möglich</li> <li>• Schmerzausstrahlung in die Schulter</li> <li>• Teerstuhl</li> <li>• Blutaufklagerungen im Stuhl</li> <li>• akutes Erbrechen von Blut</li> <li>• anhaltendes Erbrechen</li> <li>• heißer Erwachsener</li> <li>• mäßiger Schmerz</li> </ul>
normal	90	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erbrechen</li> <li>• seit Kurzem bestehendes Problem</li> <li>• seit Kurzem bestehender leichter Schmerz</li> </ul>
nicht dringend	120	keiner der obigen Indikatoren vorhanden



**Abb. 3.1** Emergency Severity Index. A–D: Entscheidungspunkte, HF: Herzfrequenz, AF: Atemfrequenz, SO<sub>2</sub>: periphere Sauerstoffsättigung [9].

## 3.3 Differenzialdiagnostisches Management in der medizinischen Notfallstation

### 3.3.1 Praktisches Vorgehen

#### Chronologische Abfolge, Interprofessionalität

Im Aufnahmehbereich einer Notfallstation (Leitstelle) wird die Abklärungs- und Behandlungspriorität festgelegt. Danach werden Patienten an die entsprechende Örtlichkeit weitergeleitet. Notfallstationen größerer Krankenhäuser verfügen dabei meist über mindestens 3 voneinander getrennte Bereiche gemäß Triagesystem (z. B. ESI 1: Schockraum, ESI 2 und 3: eigentliche Notfallstation, ESI 4 und 5: Behandlung in einer Notfallpraxis oder einem sog. Fast Track).

► **Behandlungskette.** Patienten der Kategorie ESI 1 werden in der Regel direkt im Schockraum von einem interdisziplinären Team aus Pflegern und Ärzten der Anästhesie und Inneren Medizin bzw. Chirurgie entgegengenommen. Per Rettungswagen eingelieferte Patienten werden vor Ankunft im Krankenhaus bereits vortriagiert. Die Zeitdauer bis zum ersten Arztkontakt ist beim MTS klar vorgegeben, wohingegen beim ESI keine klaren Definiciones existieren.

Durch wiederholtes, detaillierteres Erheben des aktuellen Leidens und Untersuchung der Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur und periphere Sättigung) wird in der Folge durch weitere Pflegefachpersonen in der Behandlungskette eine Retriage durchgeführt. Anamnese und klinische Untersuchung erlauben eine differenzialdiagnostische Eingrenzung, möglichst abgestimmt mit Erhebungen der zuständigen Ärzte. Ziel ist das Einleiten notwendiger, aber auch das Vermeiden unnötiger und verzögernder Maßnahmen. Zum Beispiel kann die unnötige Messung erhöhter D-Dimere ohne Lungenembolie- oder Thromboseverdacht bei einem Patienten in einer Entzündungssituation zu Verunsicherung führen und weitere, eigentlich unnötige Abklärungen (Ausschluss Lungenembolie mittels CT, Duplexsonografie zum Ausschluss von Venenthrombosen) führen. Die CT mit Kontrastmittel sorgt zwar für einen sicheren Ausschluss einer Lungenembolie als Ursache unklar erhöhter D-Dimere, ist jedoch mit einer unnötigen Strahlenbelastung und dem Risiko einer Kontrastmittelnephropathie oder -allergie verbunden. Dazu kommen Verunsicherung von Patient und betreuendem Team, zeitliche Verzögerung und unnötige Kosten.

► **Erste Differenzialdiagnose.** Die durch Ärzte und Pflegefachpersonen bereits zu Beginn gemeinsam überlegte Festlegung mehrerer Schritte in Diagnostik und Therapie

erfordert eine erste Differenzialdiagnose. So könnte bei Fieber, Husten und auskultatorisch verminderter Atemgeräusch die Verdachtsdiagnose Pneumonie gestellt werden. Der Arzt verordnet das entsprechende Labor und die Bildgebung, sorgt für das Legen eines intravenösen Zugangs und verschreibt, falls nötig, eine analgetisch-antipyretische Therapie. Die anwesende Pflegefachperson trifft erste Vorkehrungen (Vorbereiten des Infusionsmaterials und der korrekten Medikamente inklusive Abgabe an den Patienten, Anmeldung an die Radiologie). Vielleicht kann man schon frühzeitig die Entscheidung zur Hospitalisation treffen (ambulant vs. stationär), um diesbezüglich weitere Schritte einzuleiten.

► **Interprofessionelles Vorgehen.** Ein antizipativer Arbeitsprozess, basierend auf einer guten Differenzialdiagnose und Beurteilung der Situation, nützt allen und setzt Ressourcen frei, z. B. für eingehendere Befragung und Untersuchung des Patienten, die zeitgerechte Information von Patient und Angehörigen, die Betreuung weiterer Patienten und das Führen der Dokumentation.

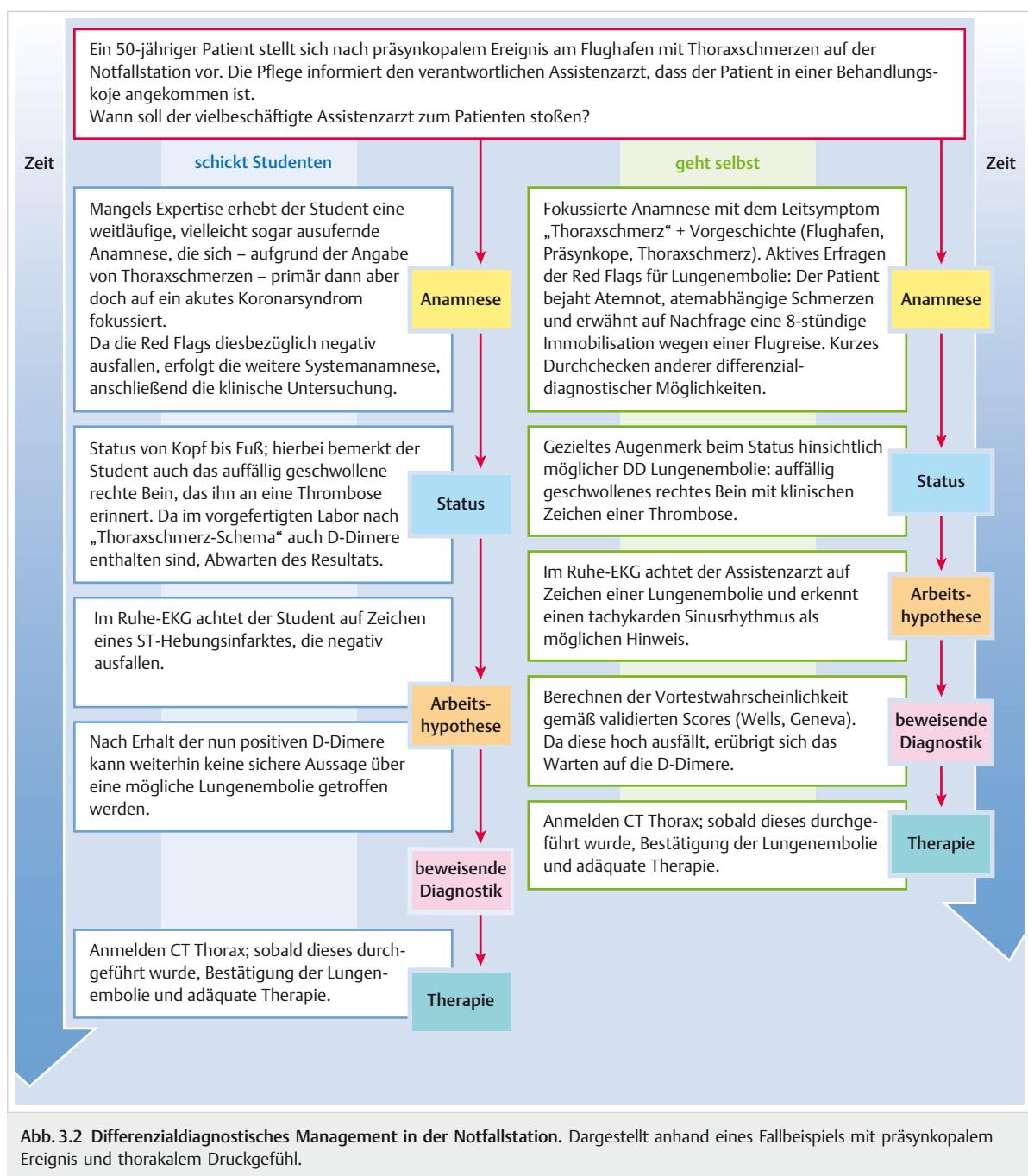
#### Merke



Der Erstkontakt auf der Notfallstation sollte nach Möglichkeit immer interprofessionell (d. h. Pflegefachperson gemeinsam mit Arzt) erfolgen, denn so wird mittels direkter Kommunikation Missverständnissen vorbeugegt und eine unverzügliche und adäquate Primärdiagnostik mit ersten Therapieschritten gewährleistet.

Durch ein gutes Teamwork (speziell: interprofessionelle Kommunikation) können somit die einzelnen Prozesse der Patientenversorgung kontinuierlich ausgetauscht und antizipiert werden, was Zeitverzögerungen und Kosten erspart und die Patientensicherheit und -zufriedenheit erhöht.

► **Fallbeispiel.** ► Abb. 3.2 beleuchtet anhand eines typischen Fallbeispiels zwei mögliche und klassische Abläufe der Patientenversorgung aus ärztlicher Perspektive auf der Notfallstation. Der durch den verantwortlichen Arzt zum Patienten vorgesetzte Student verordnet bereits ein (zu) weitgehendes Labor mit Herzenzymen und D-Dimeren aufgrund des Leitsymptoms „Thoraxschmerz“ (► Abb. 3.2 links). Rechts auf der ► Abb. 3.2 investiert der verantwortliche Arzt selbst einige wenige Minuten, um einen Eindruck zu gewinnen und in Absprache Maßnahmen einzuleiten. Die Übernahme von Führungsverantwortung durch verantwortliche Ärzte von Beginn an ist wesentlich für das Resultat (Outcome) und die Effizienz der Betreuung, nicht zuletzt auch für die Patienten- und Angehörigenzufriedenheit sowie die Kohärenz des betreuenden Teams.



## Patientenvorstellung und Patienten-übergabe

Bei der Patientenübergabe hat der bisherige, vorstellende Arzt die Aufgabe, die Epikrise innerhalb kurzer Zeit konzis, aber auch präzise und prägnant vorzustellen. Dabei sind wichtige Diagnose- und Therapieschritte wie auch der aktuelle Stand mit einem Vorschlag zum Prozedere und zu erwartende Probleme zu nennen sowie der organisatorische Rahmen (► Tab. 3.4) zu bestimmen.

## Häufige Leitsymptome, differenzial-diagnostische Überlegungen und Diagnosestrategien

► Tab. 3.5 gibt eine (unvollständige) Übersicht über die häufigsten Leitsymptome auf einer Notfallstation, deren Warnzeichen und die adäquat-beweisende Diagnostik für entsprechende Erkrankungen. In den in der Spalte Leitsymptome genannten Kapiteln dieses Buches werden die näheren Details erläutert.

**Tab. 3.4** Beispiel einer Patientenübergabe.

Punkte	Informationen/Erläuterung	konkretes Beispiel
Patient	Identifikation: Name, Geschlecht, Alter/Jahrgang	<ul style="list-style-type: none"> <li>Frau Müller, 1961 geboren</li> </ul>
prägnantes Merkmal	Gibt es Attribute der Wiedererkennung?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Richterin</li> </ul>
Art der Vorstellung	Wie ist der Patient gekommen? Selbstvorstellung, ärztliche Zuweisung oder Rettungsdienst?	<ul style="list-style-type: none"> <li>durch den Hausarzt, Dr. Meier, zugewiesen</li> </ul>
Vorstellungsgrund mit wichtigsten Hauptbeschwerden	Welches ist das Leitsymptom? Welches sind weitere Symptome oder Befunde?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verdacht auf Appendizitis bei initial epigastrischen, dann nach rechts in den Unterbauch gewanderten akuten Schmerzen</li> </ul>
bisher erfolgte Diagnostik	Welche Verdachtsdiagnosen wurden bestätigt oder ausgeschlossen?	<ul style="list-style-type: none"> <li>klinisch positiver McBurney</li> <li>laborchemisch erhöhte Entzündungszeichen</li> <li>sonografisch verdickter Appendix</li> </ul>
Prozedere	Wie ist die weitere Vorgehensweise?	<ul style="list-style-type: none"> <li>muss über stationäre Aufnahme und den Verdacht auf Appendizitis aufgeklärt werden</li> <li>wartet auf das Chirurgie-Konsil</li> </ul>
mögliche Komplikationen/Besonderheiten	Sind besondere Vorkehrungen zu treffen? z. B. Isolation, Maßnahmen bei Suizidalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>Allergie auf Penizillin (cave perioperative Antibiotikagabe)</li> </ul>
Organisation	Wie ist alles organisiert?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chirurg und Anästhesist sind informiert und werden die Patientin übernehmen</li> </ul>
Kommunikation	Wer ist informiert? Wer muss noch informiert werden?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patientin über die Vorgehensweise informiert</li> <li>Einverständnis muss noch eingeholt werden</li> <li>alle Involvierten sollten über Operation und Allergie informiert werden</li> </ul>

**Tab. 3.5** Red Flags der häufigsten Leitsymptome, differenzialdiagnostische Überlegungen und adäquate diagnostische Methoden auf der Notfallstation.

Leitsymptom	Differenzialdiagnose	Red Flags dazu	Modalität, wie Ausschluss/Beweis geführt wird
Thoraxschmerzen (s. Kap. 32)	Myokardinfarkt (► Abb. 3.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Symptomatik: typisch pektanginös</li> <li>positive kardiovaskuläre Risikofaktoren</li> <li>positives Levine-Zeichen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EKG-Veränderungen</li> <li>positive Herzenzyme bzw. Dynamik der Herzenzyme in der seriellen Bestimmung</li> <li>Koronarangiografie</li> </ul>
	Aortendissektion bzw. -ruptur (► Abb. 3.4 und ► Abb. 3.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>reißend, schneidend, perakut</li> <li>ausstrahlend in Rücken/interskapulär/Abdomen</li> <li>ggf. Blutdruckdifferenz Arme</li> </ul>	CT der Aorta
	Perikarditis	<ul style="list-style-type: none"> <li>stechende Schmerzen, lageabhängig (im Liegen verstärkt)</li> <li>evtl. vorausgegangener Myokardinfarkt/kardialer Eingriff (Dressler-Syndrom) oder Virusinfekt</li> </ul>	transthorakale Echokardiografie
	Pleuritis	<ul style="list-style-type: none"> <li>stechende Schmerzen/bei Inspiration verstärkt</li> <li>meist Husten</li> <li>evtl. Klinik für Pleuraerguss: verminderter Atemgeräusch und gedämpfte Perkussion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>konventionell-radiologische Bildgebung: Pleuraerguss (ab 50 ml Erguss im lateralen Bild)</li> <li>Pleurasonografie</li> </ul>
	muskuloskelettal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trauma</li> <li>punktuel/lokalisierbarer und auf Druck auslösbarer Schmerz</li> </ul>	bei größerem Trauma: Thorax-Röntgen, CT Thorax
Dyspnoe (s. Kap. 6)	Lungenembolie	<ul style="list-style-type: none"> <li>zusätzlich atemabhängige Thoraxschmerzen</li> <li>erhöhte Risikofaktoren (Geneva-Score, Wells-Score)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bei niedriger und mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit: Ausschluss mittels negativer D-Dimere</li> <li>bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit: CT Thorax oder Ventilations-Perfusions-Szintigramm</li> </ul>

Tab. 3.5 Fortsetzung

Leitsymptom	Differenzialdiagnose	Red Flags dazu	Modalität, wie Ausschluss/Beweis geführt wird
	Pneumothorax (► Abb. 3.6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zusätzlich akut einsetzende, atem-abhängige, unilaterale Thoraxschmerzen</li> <li>• fehlendes/vermindertes Atemgeräusch</li> <li>• oft bei jungen schlanken Männern oder bei pneumologischen Erkrankungen (z. B. Emphysem)</li> </ul>	Thorax-Röntgen (beim Spannungspneumothorax Therapie vor Diagnostik, s. ► Tab. 3.6)
	Herzinsuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kardiale Vorerkrankung (ischämisch, Klappenvitium, rhythmogen, hypertensiv)</li> <li>• Dys-, Orthopnoe, Nykturie</li> <li>• 3. Herztön, Rasselgeräusche basal pulmonal, Knöchelödeme</li> <li>• erhöhtes pro-BNP</li> </ul>	transthorakale Echokardiografie
	Pneumonie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber und Husten</li> <li>• erhöhte Entzündungsparameter</li> <li>• ggf. vermindertes Atemgeräusch</li> </ul>	Thorax-Röntgen (Infiltrat bei Lobär-pneumonie)
	exazerbierte COPD/Asthmaattacke	<p>akute Dyspnoe oder vermehrt Husten bei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• COPD: zusätzlich: Husten und Sputumproduktion über mind. 3 Monate in jedem von 2 aufeinanderfolgenden Jahren sowie entsprechende Risikofaktoren (Nikotin, berufsbedingte Exposition von Staub und Chemikalien, <math>\alpha_1</math>-Antitrypsin-Mangel), Alter &gt; 40 Jahre</li> <li>• Asthma: frühes Auftreten (meist in Kindheit) und tägliche Schwankungen der Symptomintensität (Verschlechterung meist in der Nacht oder frühe Morgenstunden)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bekannte COPD/Asthma mit nun aktuellen Symptomen</li> <li>• Spirometrie</li> <li>• CO-Diffusion (Hinweise auf Vorhandensein eines Emphysems)</li> </ul>
	Anämie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• blasses Hautkolorit/blasse Konjunktiven</li> <li>• verminderte Substrataufnahme (z. B. Veganer)</li> <li>• evtl. Hinweise auf Blutungsquelle</li> </ul>	Blutbild (Hämoglobin, Erythrozyten, Hämatokrit, Retikulozyten)
Abdominal-schmerzen (s. Kap. 33)	Harnwegsinfekt	Dysurie, Pollakisurie	pathologischer Urinstatus (Mikroorganismen, Leukozyten, evtl. mit Hämaturie)
	Appendizitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• meist jüngere Patienten</li> <li>• epigastrische/periumbilikale Schmerzen, die innerhalb von Stunden in den rechten Unterbauch wandern</li> <li>• positiver McBurney- oder Lanz-Punkt</li> <li>• Entzündungszeichen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sonografie Abdomen, CT Abdomen, falls Appendix sonografisch nicht einsehbar</li> <li>• Laparoskopie</li> </ul>
	Sigmadivertikulitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• meist ältere Patienten</li> <li>• linksseitige Unterbauchschmerzen</li> <li>• Entzündungszeichen</li> </ul>	CT Abdomen
	mechanischer Ileus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• meist voroperiertes Abdomen (Risiko für Verwachsungen)</li> <li>• Stuhl/Windverhalt; bei hohem Ileus: Erbrechen</li> <li>• hochgestellte Darmgeräusche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CT Abdomen</li> <li>• Laparoskopie/-tomie</li> </ul>
	akute Darmischämie (arterielle Embolie oder venöse Thrombosierung) (► Abb. 3.7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• perakut einsetzende Bauchschmerzen</li> <li>• Schockzustand und akutes Abdomen</li> <li>• (blutige) Diarröhö</li> <li>• Anamnese: bei arterieller Ischämie: bereits pAVK oder KHK oder CVI bekannt? Bei venöser Ischämie: thromboembolische Ereignisse in der Vergangenheit, Gerinnungsstörung bekannt?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• erhöhtes Laktat (hinweisend)</li> <li>• Angio-CT der Abdominalgefäße (mit arterieller und venöser Phase)</li> <li>• diagnostische Laparotomie</li> </ul>

Tab. 3.5 Fortsetzung

Leitsymptom	Differenzialdiagnose	Red Flags dazu	Modalität, wie Ausschluss/Beweis geführt wird
	Choledocholithiasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>entsprechende Risikofaktoren (6F: fat, fertile, female, fair, forty, family)</li> <li>postprandiale Koliken im rechten Oberbauch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>erhöhte Cholestaseparameter (<math>\gamma</math>-GT, alkalische Phosphatase, ggf. erhöhtes Bilirubin und Transaminasen) als Hinweis</li> <li>Sonografie Gallenwege</li> </ul>
	Gastritis	<ul style="list-style-type: none"> <li>dyspeptische Beschwerden</li> <li>etw. NSAR-Einnahme</li> </ul>	Gastroskopie
	Hepatopathie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Risiko für Hepatitis: Alkohol? Toxische Substanzen?</li> <li>unspezifische Symptome wie Übelkeit, rechtsseitige Oberbauchscherzen</li> <li>Ikterus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>erhöhte Transaminasen, ggf. Cholestase, erhöhtes Bilirubin (hinweisend)</li> <li>erniedrigte Lebersyntheseparameter (Albumin, Gerinnungsfaktoren)</li> <li>Sonografie (Fibroscan)/MRT Leber und Biopsie</li> </ul>
Rückenschmerzen (s. Kap. 36)	Metastase/Tumor	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter &gt; 50 Jahre</li> <li>Vorgeschichte bzgl. Tumor bzw. B-Symptome?</li> <li>Ruheschmerzen</li> </ul>	Röntgen oder CT Wirbelsäule
	Diskushernie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schmerzen oder Sensibilitäts-/motorische Defizite radikalär</li> <li>Cauda-equina-Sympтомatik (neurochirurgischer Notfall!) bzw. neurologische Befunde</li> </ul>	MRT
	muskuloskelettal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Muskelhartspann, fehlende neurologische/radikuläre Zeichen, Schmerzen auf Druck/Bewegung auslösbar</li> <li>kein Risiko für Immunsuppression/Infekt oder Osteoporose</li> </ul>	keine Bildgebung
	Pyelonephritis	<ul style="list-style-type: none"> <li>primär Hinweise auf Harnwegsinfekt (s. oben)</li> <li>Fieber und Klopfschmerz Nierenloge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Urinstatus, Entzündungszeichen</li> <li>Sonografie Nieren und ableitende Harnwege (Hinweise auf Komplikationen?)</li> </ul>

BNP: Brain natriuretic Peptide, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CT: Computertomografie, CVI: zerebrovaskulärer Insult, EKG: Elektrokardiogramm, INR: International normalized Ratio, KHK: koronare Herzkrankheit, MRT: Magnetresonanztomografie, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

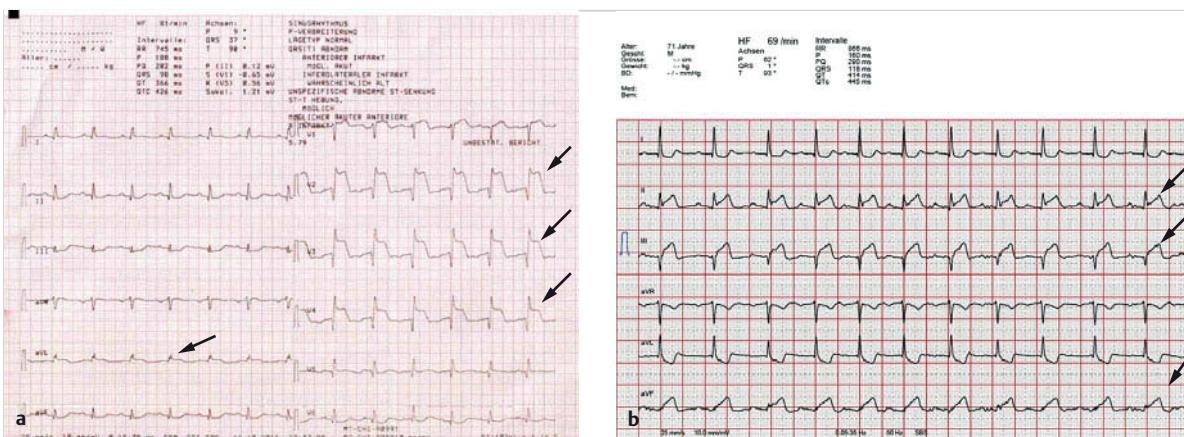


Abb. 3.3 Akute ST-Hebungsinfarkte.

- a Akuter ST-Hebungsinfarkt der Vorderwand (Pfeile in V<sub>2</sub>-V<sub>4</sub>) und lateral (Pfeil in aVL), entsprechend einem proximalen Verschluss des R. interventricularis anterior.
- b Akuter ST-Hebungsinfarkt der Hinterwand (Pfeile), entsprechend einem proximalen Verschluss der Arteria coronaria dextra.

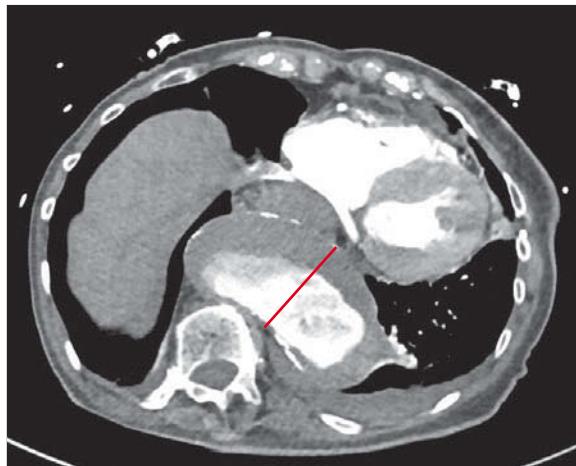


Abb. 3.4 Teilthrombosiertes thorakales Aortenaneurysma.  
Die Linie bezeichnet den Gesamtdurchmesser.



Abb. 3.5 Akute Ruptur der thorakalen Aorta descendens.  
Pfeil: Blutungsquelle, Keil: linksseitiger Hämatothorax.

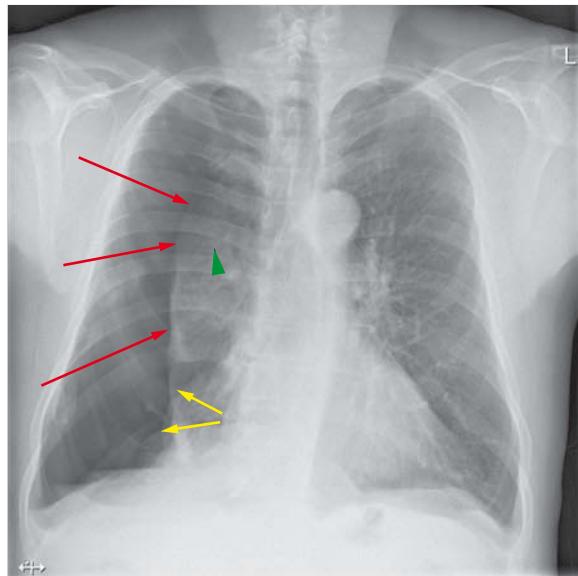


Abb. 3.6 Großer Pneumothorax rechts. Rote Pfeile: Pleura viseralis, grüner Keil: kollabierte rechte Lunge, gelbe Pfeile: rechter Herzschatten (rechter Vorhof)



Abb. 3.7 Akute Darmischämie. Hämorrhagisch infarzierter Dünndarm bei thrombotischem Verschluss der V. mesenterica superior.

## Stationäre versus ambulante Behandlung

Bereits bei der initialen Triage kann oft vorausgesagt werden, ob ein Patient ambulant oder stationär betreut werden muss. Eher junge, immunkompetente Patienten mit einer gut behandelbaren Erkrankung können oft ambulant behandelt werden. Ältere, immunsupprimierte und/oder multimorbide Patienten oder vital bedrohte Patienten müssen meist stationär aufgenommen werden.

### 3.3.2 Medizinische Zustandsbilder, die einer unmittelbaren Handlung bedürfen

► **Absolute Behandlungspriorität.** Absolute Behandlungspriorität haben akute Erkrankungen und Organdysfunktionen von Herz und Gehirn, da irreparable Schäden dieser lebenswichtigen Organe drohen und eine vitale Gefährdung besteht. Bei einer Unterbrechung der Sauer-

stoffzufuhr von wenigen Minuten treten aufgrund von Anoxie irreversible neuronale Funktionsausfälle ein. So mit ist primär eine kontinuierliche Sauerstoffzufuhr zu diesen Organen zu gewährleisten, die durch Erhaltung der Kreislauffunktion (Sichern einer kontinuierlichen Blutzufuhr für die Organe durch mechanische und ggf. elektrische Reanimation) und durch Sauerstoffzufuhr von extern (Oxygenation) in einem ersten Schritt gesichert werden sollte (Basic Life Support, BLS).

**Merke****M!**

Bei drohendem Ausfall der Hirn- und Herz-Kreislauf-Funktion gilt: unverzügliche Therapie vor Diagnostik.  
„Time is brain! Time is muscle!“

## Herz-Kreislauf-Stillstand und Reanimation beim Erwachsenen

Ein Herz-Kreislauf-Stillstand führt ohne unverzügliche kardiopulmonale Reanimation (CPR) unweigerlich zum Tod. Bereits 1960 erkannten Kouwenhoven et al. [15] die Wichtigkeit einer CPR und betonten, dass diese durch jedermann und überall durchgeführt werden könne – es braucht einfach zwei Hände.

► **Abfolge C-A-B.** Amerikanische (American Heart Association, AHA) und europäische (European Resuscitation Council, ERC) Richtlinien unterscheiden sich nicht wesentlich voneinander. Eine qualitativ hochstehende, suffiziente und möglichst kontinuierliche Herzdruckmassage (Compression, C) ist Kernpunkt der Reanimation. Das Freimachen der Atemwege (Airway, A) wie auch die Beatmung (Verabreichung von 2 Atemhüben, Breathing, B) sind ebenfalls von hoher Bedeutung, rücken jedoch angesichts der Herzdruckmassage in den Hintergrund. Daher lautet die zeitliche Abfolge seit 2010 in der Regel C-A-B, da bis zum Überprüfen und Freimachen der Atemwege sowie der Suche nach möglichen Beatmungshilfen wertvolle Zeit bis zur Herzdruckmassage verstreicht. Zudem wurde die medikamentöse Reanimation in den letzten Jahren vereinfacht.

► **Defibrillation.** Eine weitere wichtige Erkenntnis ist die signifikante Verbesserung des Überlebens durch die frühe Defibrillation (möglichst innerhalb 3 min) bei einem entsprechenden Rhythmus (Kammerflimmern, pulslose Kammertachykardie). Somit kommt auch dem Defibrillator (an öffentlichen Plätzen meist ein automatischer externer Defibrillator, AED) eine zentrale Rolle bei der Reanimation zu.

Bei einem im Krankenhaus eingetretenen Herzstillstand werden bis zu ca. 20 % der Patienten überleben und keine bis minimale Folgeschäden haben, sodass eine Rückkehr nach Hause möglich ist.

► **Reanimationsablauf.** Der Ablauf einer Reanimation folgt einer definierten Rettungskette:

1. Erkennen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes
2. Hilfe anfordern (und AED suchen lassen)
3. CPR leisten
4. frühe Defibrillation (bei defibrillierbarem Rhythmus)
5. Übergang zu erweiterten Maßnahmen von BLS zu ALS (bzw. ACLS laut American Heart Association)
6. differenzialdiagnostische Überlegungen, Diagnostik und Therapie in entsprechender Einrichtung nach „Return of spontaneous Circulation“ (ROSC)

### ► Erläuterungen zum Ablauf.

1. Bewusstloser Patient, der nicht normal atmet. Ein fehlender Karotispuls ist ein unsicheres Zeichen. Für die Erkennung eines Herz-Kreislauf-Stillstandes sollte man nicht mehr als 10 s benötigen. Falls ein Puls tastbar ist, der Patient jedoch nicht atmet (respiratorischer Arrest), sollte der Patient beatmet werden und der Puls alle 10 Atemzüge erneut überprüft werden.
2. In den EU-Ländern und der Schweiz Telefon 112. Wenn der Kreislaufstillstand in einem Krankenhaus eintritt, sollte die lokale Nummer des Reanimations-Teams bekannt oder ein REA-Knopf in der Nähe sein. Die mediane Zeit zwischen einem Notruf und Ankunft von Professionals liegt bei 5–8 min bzw. bis zu einer ersten Schockabgabe bei 8–11 min. Im Schnitt reduziert jede Minute Verzögerung bis zur Defibrillation die Überlebenswahrscheinlichkeit um 10–12 %.
3. Mittels CPR werden beim Erwachsenen in einem Verhältnis von 30 : 2 jeweils 30 Thoraxkompressionen (100–120/min, mindestens 5 cm Tiefe und vollständige Erholung dazwischen) zu 2 Atemstößen (diese jeweils eine Sekunde andauernd) durchgeführt. Um den Herz-Kreislauf möglichst aufrechtzuerhalten, sollte für die Beatmung keine Unterbrechung der Thoraxkompression > 10 s stattfinden.
4. Der Defibrillator hat neben der Schockabgabe die Funktion, den Herzrhythmus zu analysieren. Bei Pulslosigkeit zeigt die Analyse 2 Möglichkeiten auf: zum einen defibrillierbare elektrische Aktivität, d. h. pulslose Kammerflimmern oder Kammerflattern, oder zum anderen nicht defibrillierbarer Rhythmus, d. h. pulslose elektrische Aktivität (PEA) oder Asystolie. Bei einem defibrillierbaren Rhythmus kann eine zügige Defibrillation innerhalb von 3–5 min nach dem Zusammenbruch ein Überleben von 50–70 % bedingen. Vor der Defibrillation (Laden der notwendigen Energie) und unmittelbar danach sollte die CPR wiederaufgenommen werden. Die nächste Rhythmusanalyse (zur Kontrolle des Defibrillationserfolges) erfolgt zu einem späteren Zeitpunkt.
5. Bei Eintreffen der Professionals (d. h. in der Reanimation geübte Personen wie Rettungsdienst, Ärzte, Pflegefachpersonen, die das notwendige medizinische Equipment für intravenösen/intraossären Zugang sowie hierüber applizierbare Medikamente bei sich haben, einen Defibrillator mit erweiterter Funktion wie Kardioversion oder Pacing sowie Material zur Intubation und Beatmung) findet in der Regel der *Übergang vom BLS zum ALS* (gemäß ERC: ALS; gemäß AHA: ACLS) statt: erweiterte Reanimationsmaßnahmen mit intravenöser oder intraossärer Gabe von Medikamenten. Als erstes wird immer intravenöses Adrenalin verabreicht. Nach 5 Zyklen (5 × 30 : 2) erfolgt jeweils eine Reevaluation des Rhythmus/Puls und weitere Gabe von Adrenalin (alle 3–5 min, 1 mg). Die Gabe von Amiodaron (Cordarone) ist nach dreimaliger Defibrillation indiziert.

Des Weiteren kann der Beatmungsmodus auf *Intubation* gewechselt werden, wobei diese die Defibrillation nicht verzögern darf: Jetzt gilt der 30 : 2-Zyklus nicht mehr, sondern es wird kontinuierlich alle 6 s ein Atemstoß abgegeben und weiterhin eine nun durchgehende Herzdruckmassage durchgeführt. Diese sollte nur noch zur Rhythmusanalyse bzw. zur Defibrillation unterbrochen werden. Die Reanimation kann dann unterbrochen werden, wenn ein Puls tastbar ist oder der Patient sich zu wehren beginnt, also bis zum Erreichen eines spontanen Kreislaufs (ROSC). Weitere Erläuterungen finden sich in den entsprechenden Algorithmen der ERC oder der AHA.

6. Während der Reanimation sollten potenziell behandelbare Ursachen des Herz-Kreislauf-Stillstandes gesucht werden. ► Tab. 3.6 gibt diesbezüglich eine Übersicht.

► **Reanimationsdauer.** Die Reanimationsdauer ist individuell unterschiedlich (je nach den klinischen Umständen und der vermuteten Prognose). Es empfiehlt sich, die Reanimation fortzuführen, solange ein defibrillierbarer Rhythmus oder eine potenziell reversible und behandelbare Ursache besteht. Während beim Kammerflimmern häufig ein kardiales Ereignis (insbesondere Koronarischämie) zugrunde liegt, die einer unverzüglichen Revaskularisation bedarf, gilt es bei einer pulslosen elektrischen Aktivität (PEA), aber auch beim Kammerflimmern in ► Tab. 3.6 dargestellte, potenziell reversible Ursachen zu suchen. Eine Reanimation sollte dann nicht erfolgen, wenn bekannt ist, dass der Patient sich zuvor gegen eine solche ausgesprochen hat (Patientenwille/-verfügung) oder wenn es unwahrscheinlich ist, dass der Herzstillstand trotz CPR überlebt wird.

**Tab. 3.6** Konstellation dringender Notfälle mit Leitsymptom „Herz-Kreislauf-Stillstand“ und ihre Abklärungen [1], [8], [17].

Herz-Kreislauf-Stillstand plus ...	Überlegungen/Anamnese/Status	diagnostische Methoden (Schockraum)	primäre Therapie
Hypovolämie	Risiko: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Risiko für arterielle Einblutung oder Dehydratation?</li> <li>• Einnahme von Blutverdünnern?</li> <li>• vorangegangenes Trauma?</li> <li>• Hinweise für gastrointestinale Blutung?</li> </ul> Status: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulsus parvus et celer</li> <li>• leere Halsvenen</li> <li>• arterielle Hypotonie, Tachykardie</li> <li>• Zentralisation, kühle Peripherie</li> <li>• Blässe und Kaltschweißigkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aBGA (Hämoglobin)</li> <li>• Blutbild, Gerinnung</li> <li>• eFAST: Hinweise auf abdominelle Blutung? Aortenaneurysma?</li> <li>• CT-Angio Thorax/Abdomen: Blutungsquelle?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volumengabe</li> <li>• ggf. Korrektur der Gerinnung, Transfusionen</li> </ul>
Hypoxie	Risiko: <ul style="list-style-type: none"> <li>• vorangegangene Atemnot?</li> <li>• Aspiration?</li> <li>• bekannte Lungenerkrankung?</li> </ul> Status: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zyanose</li> <li>• minderbelüftete Lunge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• arterielle Blutgase</li> <li>• Thorax-Röntgen</li> <li>• CT Thorax</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherung der Atemwege, Oxygenation, Intubation und Ventilation</li> <li>• beim Intubierten: Tubuslage überprüfen, <math>\text{etCO}_2</math></li> </ul>
Azidose	Anamnese: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes?</li> <li>• Niereninsuffizienz?</li> <li>• gastrointestinaler Bikarbonatverlust?</li> <li>• Intoxikation?</li> <li>• Liegetrauma (Rhabdomyolyse)?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• arterielle Blutgase (pH, Bikarbonat)</li> <li>• erweitertes Labor: CK, Kreatinin, Elektrolyte, Urin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung des Grundproblems</li> <li>• Ventilation, evtl. Natriumbikarbonat</li> <li>• Hämodialyse</li> </ul>
Hypo- oder Hyperkalämie	Hypokaliämie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• forcierte Diurese?</li> <li>• intestinaler Kaliumverlust?</li> </ul> Hyperkalämie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niereninsuffizienz inkl. Dialyse?</li> <li>• Kaliumsubstitution?</li> </ul>	aBGA <ul style="list-style-type: none"> <li>• EKG: hohe und spitze T-Wellen, breite QRS-Komplexe</li> <li>• aBGA</li> </ul>	Kaliumsubstitution (evtl. zusammen mit Magnesium) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glukose-Insulin-Infusion</li> <li>• Kalziumglukonat</li> <li>• Natriumbikarbonat (wenn zusätzlich metabolische Azidose)</li> <li>• Dialyse</li> </ul>
Hypothermie	Fremdanamnese: <ul style="list-style-type: none"> <li>• z. B. Bewusstloser im Freien</li> </ul>	Temperatur messen	Wärmen (extern oder von intern)

Tab. 3.6 Fortsetzung

Herz-Kreislauf-Stillstand plus ...	Überlegungen/Anamnese/Status	diagnostische Methoden (Schockraum)	primäre Therapie
Toxine/Intoxikationen	Fremdanamnese: <ul style="list-style-type: none"><li>• Medikamenten/Drogenkonsum bekannt?</li><li>• Zeugen?</li><li>• Suizidalität? Abschiedsbrief?</li><li>• leere Medikamentenblister?</li></ul> Status: <ul style="list-style-type: none"><li>• Pupillenreaktion</li><li>• Bewusstseins- und Orientierungsgrad</li><li>• Agitation, Krampfanfall, Koma</li><li>• Tachykardie/Bradykardie</li><li>• Tachypnoe/Bradypnoe</li><li>• hyper-/hypotherm</li><li>• Haut feucht/trocken</li></ul>	Screening im Urin/Blut	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sicherung der Atmung (Intubation)</li><li>• Gabe von Antidot</li><li>• Dialyse</li></ul>
Herzbeuteltamponade	vor Kreislaufstillstand: <ul style="list-style-type: none"><li>• gestaute Halsvenen, Pulsus parvus und arterielle Hypotonie</li><li>• vorangegangenes Thoraxtrauma?</li></ul>	transthorakale Echokardiografie	Perikardpunktion
Spannungspneumothorax	Status: <ul style="list-style-type: none"><li>• gestaute Halsvenen</li><li>• Dyspnoe</li><li>• verminderter/fehlendes Atemgeräusch unilateral</li></ul>	Klinik (und bei hohem Verdacht, direkt Therapie vor möglicher Zeitverzögerung wegen Thorax-Röntgen/Sonografie)	Punktion mit großlumiger Hohlnadel im 2. ICR parasternal der betroffenen Seite
Thrombose koronar (Myokardinfarkt)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Thoraxschmerzen</li><li>• kardiovaskuläre Risikofaktoren</li><li>• EKG-Veränderungen</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 12-Ableitungs-EKG</li><li>• transthorakale Echokardiografie</li><li>• Koronarangiografie</li></ul>	medikamentöse/interventionelle koronare Reperfusion
Thrombose pulmonal (Lungenembolie)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dyspnoe</li><li>• Risikofaktoren für LE</li><li>• Tachykardie</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• CT Thorax (Herzenzyme und D-Dimere sind sekundär)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lyse bzw. Vollheparinisierung</li><li>• Thrombektomie</li></ul>
Hypoglykämie	<ul style="list-style-type: none"><li>• Verwirrung</li><li>• bekannter insulinpflichtiger Diabetes</li></ul>	peripherer Blutzucker, Blutgase	Glukoseinfusion
Trauma	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fremdanamnese</li><li>• äußerliche Verletzungen?</li></ul>	CT	chirurgische Intervention

aBGA: arterielle Blutgasanalyse, CK: Kreatinkinase, CT: Computertomografie, eFAST: Extended focused Assessment with Sonography for Trauma, EKG: Elektrokardiogramm, etCO<sub>2</sub>: end-tidal carbon dioxide (Kapnometrie), ICR: Interkostalraum, LE: Lungenembolie

## Wissenswertes

### 4 H und 4 T – potenziell reversible Ursachen

Potenziell reversible Ursachen müssen bei einem Kreislaufstillstand immer bedacht werden. Zur Vereinfachung dienen die 4 H und 4 T:

- Hypoxie
- Hypovolämie (suche die schwere Blutung: Trauma? gastrointestinale Blutung? Aortenaneurysmaruptur? ▶ Abb. 3.5)
- Hypo- oder Hyperkaliämie, Hypokalzämie, Hydrogen-Ion (Azidose) und andere metabolische Ursachen
- Hypothermie
- Thrombose
  - koronar: akutes Koronarsyndrom (▶ Abb. 3.3), ischämische Herzerkrankung
  - pulmonal: massive Lungenembolie

- Tension-Pneumothorax (Spannungspneumothorax)
- Tamponade (Herzbeuteltamponade)
- Toxine (Medikamente, Drogen, weitere Substanzen)

Daneben gibt es noch seltene Ursachen wie

- Elektrounfälle (Kammerflimmern)
- zentral-neurologische Ereignisse (S. 84) (Häufigkeit in absteigender Reihenfolge): subarachnoidale oder intrazerebrale Blutungen (▶ Abb. 3.8), Status epilepticus, zerebrale Ischämie

## Merke

Mittels arterieller Blutgase, Sonografie/Echokardiografie (eFAST) und EKG können die meisten Ursachen für einen Herz-Kreislauf-Stillstand rasch ermittelt werden.



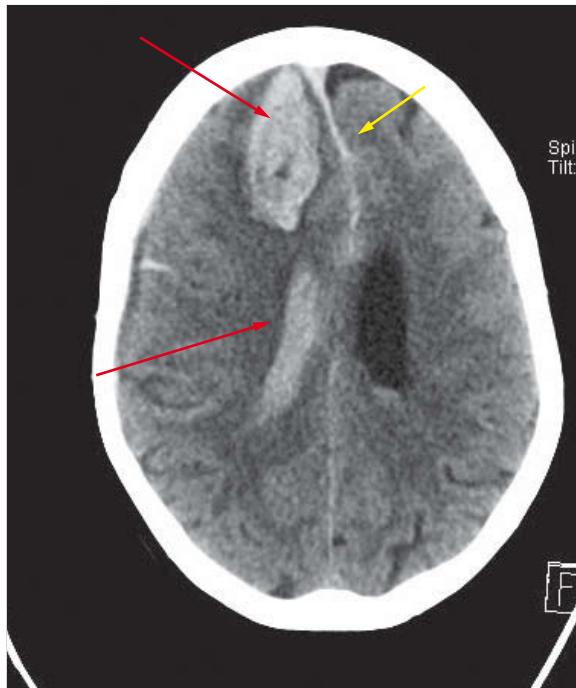


Abb. 3.8 Intrakranielle Blutung rechts. Rote Pfeile: Subaraknoidalblutung mit Ventrikeleinbruch rechts, gelber Pfeil: Mittellinienverlagerung (der Falx cerebri nach links), grüner Keil: linker Seitenventrikel

## Komatöse Zustandsbilder

Das Koma und andere Zustände mit Bewusstseinsalterationen sind Zeichen einer schweren Störung der zerebralen Funktion. Die Ursachen können entweder strukturell (anatomisch) oder auch nichtstrukturell (toxisch-metabolisch oder epileptisch) bedingt sein. Das Bewusstsein kann quantitativ (Wachheit) und/oder qualitativ (u. a. kognitive und affektive Funktionen betreffend wie beispielsweise Orientierung, Gedächtnis, Motivation) eingeschränkt sein. Das Koma ist gekennzeichnet durch ein Fehlen von Erweckbarkeit und Bewusstsein und dauert mindestens 1 h (im Gegensatz zur Synkope). Kap. 21 „Quantitative und qualitative Bewusstseinsstörungen“ befasst sich mit der Differenzialdiagnostik; hier wird primär das Management auf der Notfallstation anhand ▶ Abb. 3.9 beschrieben.

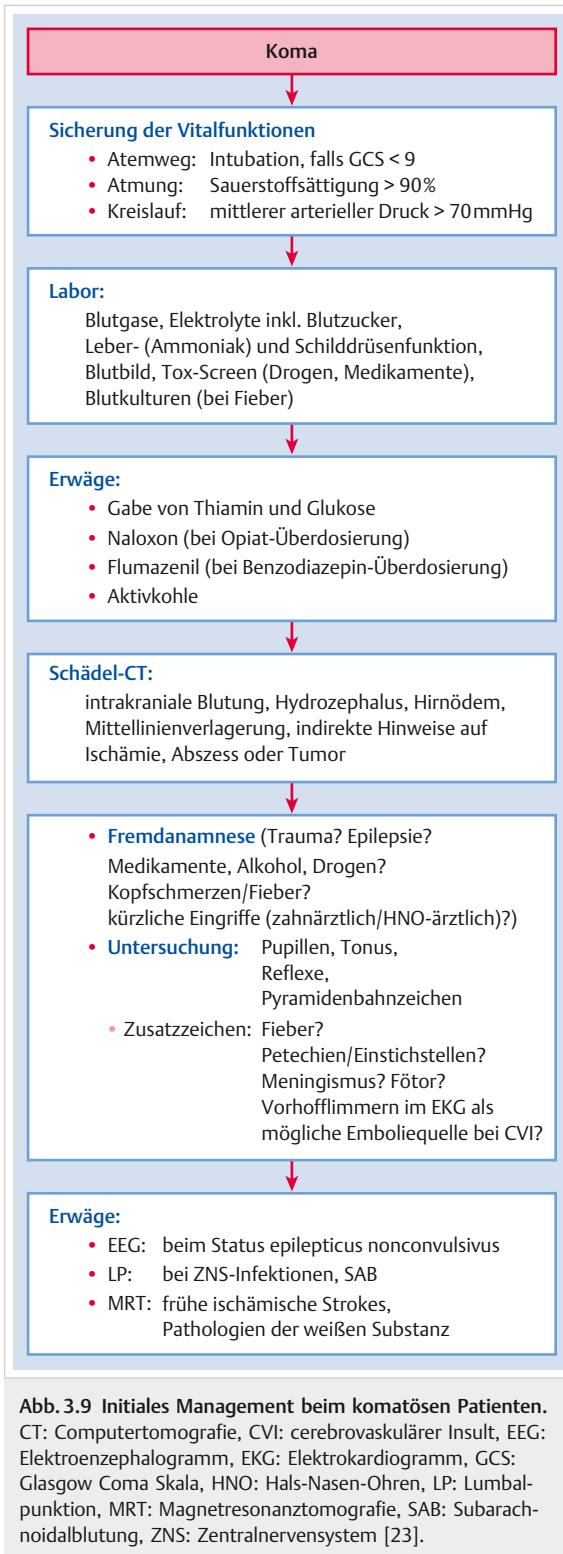


Abb. 3.9 Initiales Management beim komatösen Patienten. CT: Computertomografie, CVI: cerebrovaskulärer Insult, EEG: Elektroenzephalogramm, EKG: Elektrokardiogramm, GCS: Glasgow Coma Skala, HNO: Hals-Nasen-Ohren, LP: Lumbalpunktion, MRT: Magnetresonanztomografie, SAB: Subaraknoidalblutung, ZNS: Zentralnervensystem [23].

**Tab. 3.7** Übersicht und Präsentation der Schockformen [5].

Schockform	Mechanismus	Inzidenz, falls vorhanden
hypovolämischer Schock	verminderter venöser Rückfluss wegen Volumenmangels durch • Blutverlust intern: durch gastrointestinale Blutung • Blutverlust extern: nach Verletzungen • Flüssigkeitsverlust bei Verbrennungen • Flüssigkeitsmangel bei Dehydratation	
kardiogener Schock	eingeschränkte Pumpfunktion des Herzens • aufgrund eines Kontraktilitätsverlustes oder einer Arrhythmie (z. B. ventrikuläre Tachykardie oder hochgradiger AV-Block) • sekundär durch Obstruktion aufgrund von Lungenembolie, Spannungspneumothorax oder Herzbeuteltamponade	6–9 % der Patienten mit Myokardinfarkt
distributiver Schock • septischer Schock • anaphylaktischer Schock • spinaler Schock	vaskulärer Tonusverlust mit Umverteilung des Blutflusses • z. B. bei Entzündungen, Allergien oder spinalen Traumata	6,3–14,7 % (septischer Schock, Patienten auf der Intensivstation)

## Schockzustände

Der Schock ist ein lebensbedrohlicher Zustand. Das Versagen der Blutzirkulation resultiert in eingeschränkter zellulärer Sauerstoffversorgung und damit dem Gesamtbild des Schocks. Daraus ergibt sich ein hypoxischer Gewebeschaden und in der Folge ein Multiorganversagen, das unbehandelt letal endet. ► Tab. 3.7 zeigt die verschiedenen Schockformen und ihre Entstehungsmechanismen.

### Merke



Die frühzeitige Erkennung eines Schockzustandes ist essenziell. Dabei ist eine fokussierte klinische Untersuchung unabdingbar.

► **Vorgehen.** In der klinischen Untersuchung sollte bei vermutetem Schockzustand das Augenmerk auf 3 Organsysteme gerichtet sein, da diese Hinweise auf eine gestörte Perfusion liefern können:

- Gehirn: somnolent/soporös/komatös?
- Haut:
  - kalt-feucht und blass (Zentralisation bei hypovolämem/kardiogenem Schock)
  - warm (beim distributiven Schock)
- Nieren: verminderte Urinausscheidung (<0,5 ml Urin/kg/h)

## 3.4 Intensivmedizinische Therapie

► **Intensivstation und IMC.** Die intensivmedizinische Versorgung bietet die Möglichkeit einer kontinuierlichen Überwachung, u. a. des invasiven Monitorings der Hämodynamik, Metabolik und Oxygenierung sowie der kontinuierlichen elektrischen Ableitung des Herzrhythmus.

Bei einer akuten kritischen Situation kann umgehend eingegriffen werden (Reanimation). Des Weiteren kann anhand intensivmedizinischer Maßnahmen Leben „künstlich“ erhalten werden (mechanische Beatmung, Kreislaufstabilisierung durch vasoaktive Substanzen, parenterale Ernährung, Hämofiltration, Korrektur der Gerinnung etc.). ► Abb. 3.10 und ► Abb. 3.11 listen Erkrankungen/Zustände auf, die üblicherweise eine intensivmedizinische Therapie benötigen.

Abzugrenzen von den Intensivstationen sind sog. Intermediate-Care-Stationen (IMC) oder Aufwachräume, die ebenfalls eine intensivere Überwachung (in der Regel nichtinvasive Blutdruckmessung, kontinuierliche EKG-Ableitung, Blutgasanalysen) ermöglichen. Die Betreuungsintensität, Expertise und apparative Versorgung ist jedoch limitiert. So werden in der Regel beispielsweise keine intubierten Patienten betreut.

► **Probleme und Ressourcen.** Ein Aufenthalt auf der Intensivstation stellt für den Patienten eine große Belastung dar. Die invasiven Maßnahmen wie auch die längere Immobilisation führen zu Komplikationen wie Infektionen oder der „Critical Illness Polyneuropathy“. Das Delirium ist eine gefürchtete Komplikation, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht. Bei Überlebenden einer schweren Erkrankung kommt es nach Entlassung aus der Klinik zu erhöhter Inzidenz psychischer (posttraumatische Belastungs- oder Angststörung und Depression) oder somatischer Erkrankungen.

Zudem beansprucht eine intensivmedizinische Betreuung außerordentliche Ressourcen (speziell ausgebildetes Personal, oft 1:1-Betreuung, teure Apparaturen, tägliche Blutentnahmen und Gabe von teuren Medikamenten). Der Bedarf an intensivmedizinischen Maßnahmen ist weltweit angestiegen, sodass es nicht selten zu Kapazitätsengpässen auf den Intensivstationen kommt.

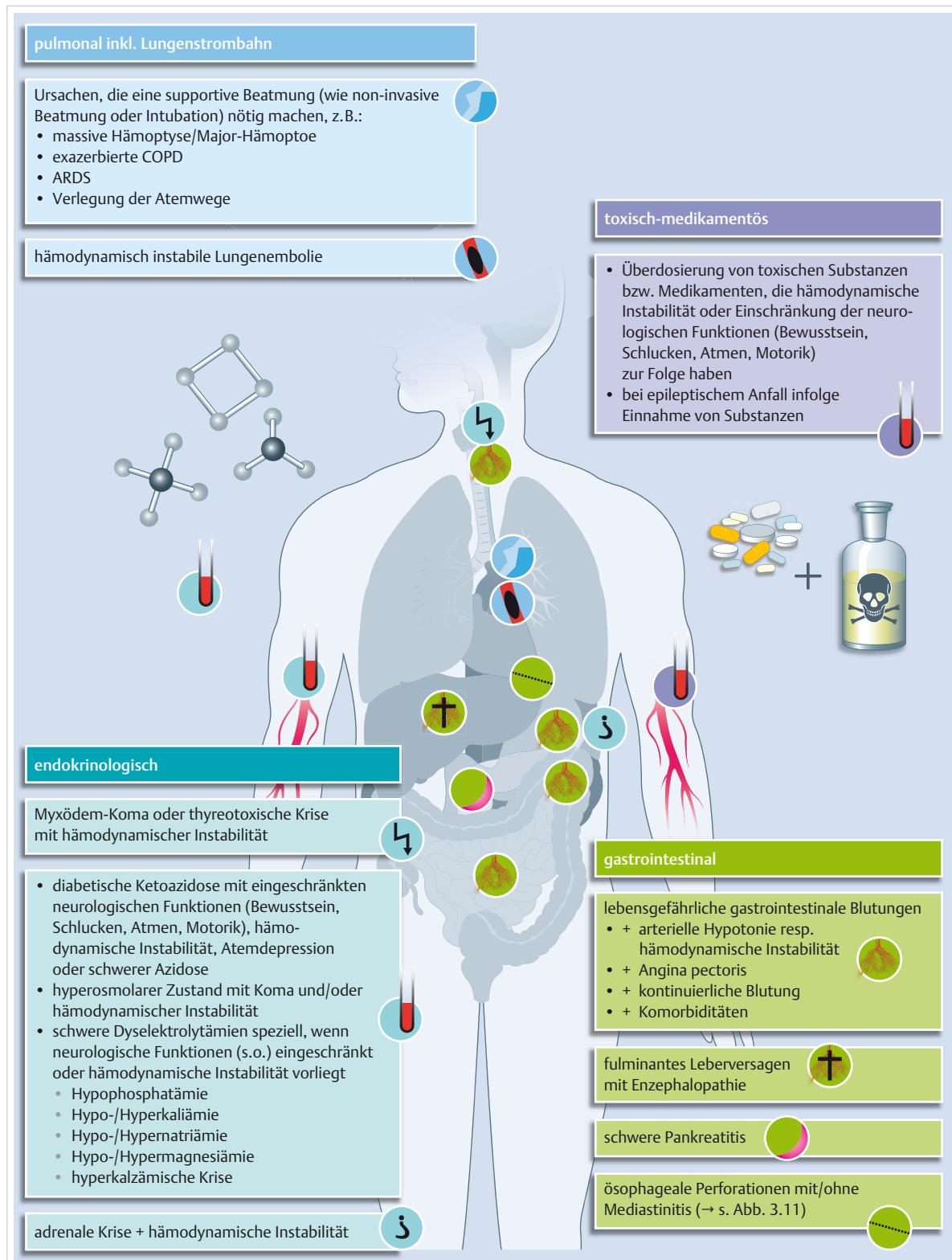


Abb. 3.10 Klassische Krankheitsbilder, die eine intensivmedizinische (oder in einigen Fällen auch IMC) Betreuung erfordern [24]. ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, EKV: Elektrokardioversion.

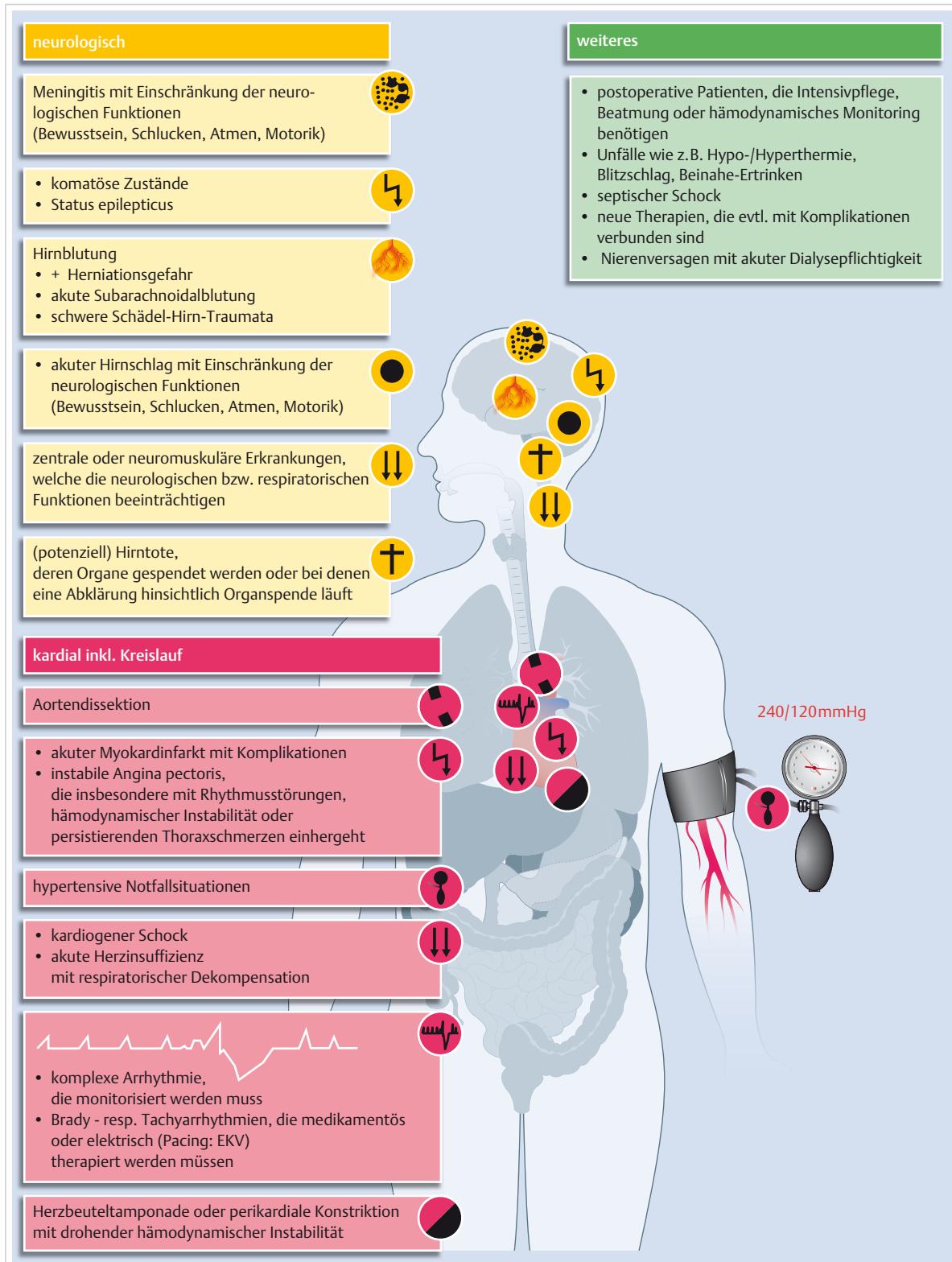
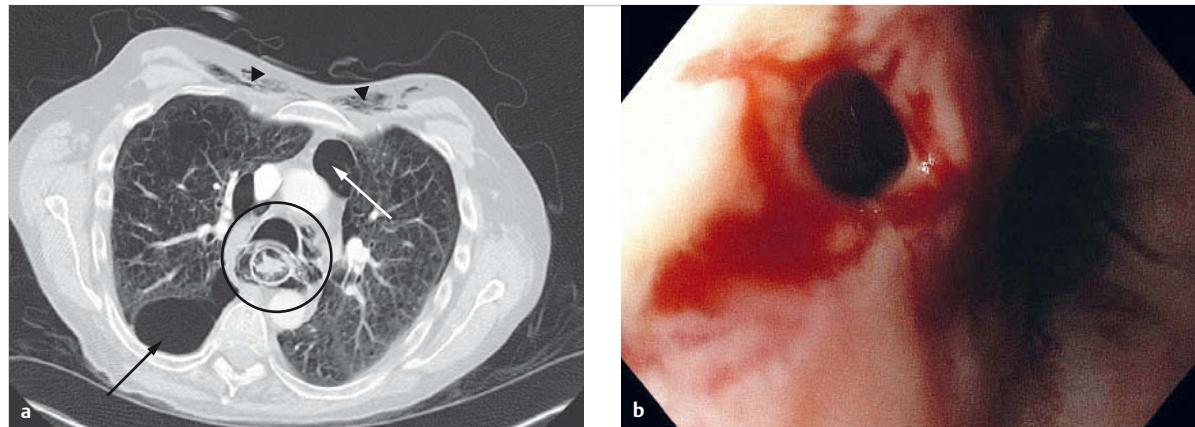


Abb. 3.10 Fortsetzung. ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, EKV: Elektrokardioversion.



**Abb. 3.11 Boerhaave-Syndrom.**  
a CT: Ösophagusruptur (Kreis) mit Pneumomediastinum (Pfeile) und Weichteilemphysem (Keile).  
b Perforation in der Gastroskopie.

► Entscheidung zu intensivmedizinischen Maßnahmen. Eine Triage auf eine Intensivstation oder IMC muss mit Sorgfalt erfolgen. Das Ziel der intensivierten Betreuung muss klar, vernünftig und erreichbar sein. Dieses beinhaltet nicht einfach „nur“ den vorübergehenden Erhalt des Lebens schlechthin. Die Frage nach der Langzeitprognose und der Rückkehr des Patienten in ein für ihn akzeptables Lebenumfeld sollte – soweit möglich – geklärt sein. Diese Themen sind Gegenstand moderner Forschung. Nur jene Patienten sollten intensivmedizinisch betreut werden, denen eine reelle Aussicht auf eine deutliche und nachhaltige Verbesserung ihres Akutzustandes oder eine bessere Palliation zugesprochen werden kann. Das bedeutet somit auch, dass sterbende Patienten und jene, die von intensivmedizinischen Maßnahmen nicht mehr unabhängig werden können, nur in begründeten Ausnahmesituationen auf die Intensivstation aufgenommen werden. Wie die Sinnlosigkeit (Futility) von intensivmedizinischen Maßnahmen und des entsprechenden ärztlichen Managements im Sinne einer frühzeitigen Triage beurteilt werden kann, ist Thema intensiver Forschung. Die Entscheidung zu intensivmedizinischen Maßnahmen ist oftmals schwierig und soll aufgrund der oben genannten Kriterien individuell (mutmaßlicher Patientenwille, Einbezug der Angehörigen) und interprofessionell evaluiert werden. Der verantwortliche Intensivmediziner fungiert dabei je nach Organisation in einem Krankenhaus als einer der Hauptentscheidungsträger (Gate Keeper).

#### Merke

Intensivmedizinische Maßnahmen dienen der Überbrückung eines lebensbedrohlichen Zustands.



## 3.5 Zusammenarbeit auf der Notfallstation: Teamwork und Kommunikation

Eine besondere Herausforderung auf einer Notfallstation stellt die Zusammenarbeit im Team dar. Ein wichtiges Merkmal auf Notfallstationen ist die interprofessionelle (besonders: Arzt – Pflege) und oftmals auch interdisziplinäre Zusammenarbeit (verschiedener Fachrichtungen; am Beispiel von Abdominalschmerzen: Innere Medizin, Viszeralchirurgie, ggf. Gastroenterologie; oder im Schockraum: Innere Medizin, Anästhesie, Radiologie, Intensivmedizin). Dies kann zu Konflikten führen, die neben einer persönlichen Unzufriedenheit am Arbeitsplatz auch die Patientenversorgung beeinträchtigen können. Von essentieller Bedeutung ist daher ein gutes Funktionieren im Team (Teamwork). Dieses basiert auf Respekt, Zusammenhalt und guter Kommunikation.

#### Merke

Die Versorgung von Patienten auf der Notfallstation erfolgt immer im Team. Einer guten interprofessionellen Zusammenarbeit kommt eine zentrale Bedeutung zu.



In den letzten beiden Jahrzehnten wurde in der (Akut-) Medizin den Grundlagen guter Teamarbeit vermehrt Beachtung geschenkt (► Abb. 3.12).

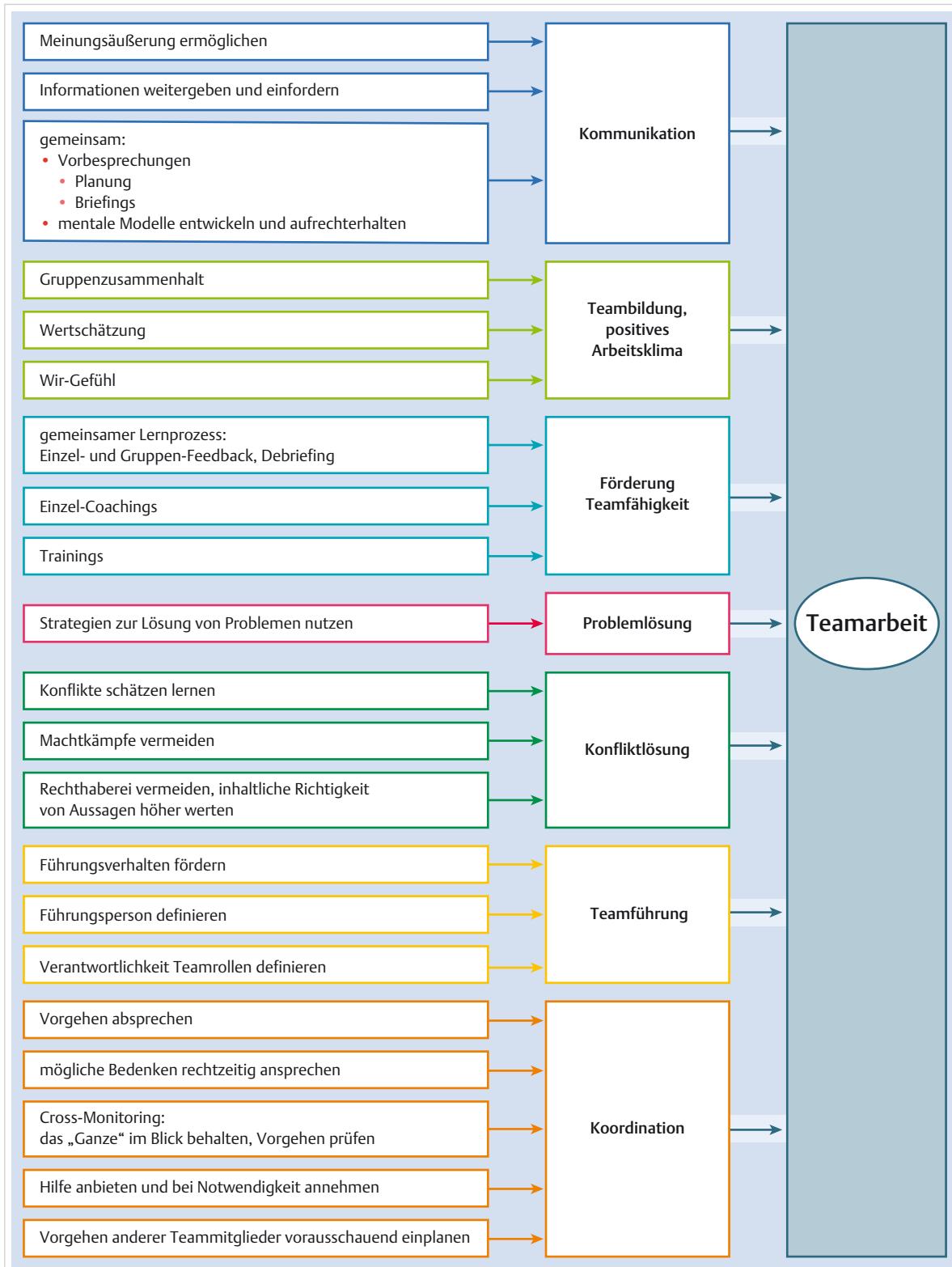


Abb. 3.12 „7 Dimensionen erfolgreicher Teamarbeit“. Charakteristika eines guten Teamprozesses in der Akutmedizin [22].

## Literatur

- [1] ACLS-Algorithms. H's and T's of ACLS. Im Internet: <http://aclsalgorithms.com/hsandts/>; Stand 07.09.2016
- [2] Agnelli G, Becattini C. Acute Pulmonary Embolism. N Engl J Med 2010; 363: 266–274
- [3] American College of Emergency Physicians 2002. Crowding resources task force: responding to emergency department crowding: guidebook for chapters. Dallas: ACEP. Im Internet: <http://www.acep.org/workarea/downloadasset.aspx?id=8872>; Stand: 03.09.2016
- [4] Australasian College for Emergency Medicine. Guidelines on the implementation of the Australasian triage scale in emergency department. Version 03. Last revised Nov 2013. Im Internet: <http://www.acem.org.au/getattachment/d19d5ad3-e1f4-4e4f-bf83-7e09cae27d76/G24-Implementation-of-the-Australasian-Triage-Scale.aspx>; Stand: 03.09.2016
- [5] Cecconi M, de Backer D, Antonelli M et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 2014; 40: 1795–1815
- [6] Christ M, Grossmann F, Winter D et al. Modern triage in the emergency department. Dtsch Arztebl Int 2010; 107: 892–898
- [7] Duggal A, Rubenfeld G. Year in review 2012: Critical Care – management. Crit Care 2013, 17: 250
- [8] European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Resuscitation 2015; 95: 81–99
- [9] Gilboy N, Tanabe T, Travers D et al. Emergency Severity Index (ESI): A Triage Tool for Emergency Department Care, Version 4. Implementation Handbook 2012 Edition. AHRQ Publication No.12-0014. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011
- [10] Guttman N, Zimmerman DR, Nelson MS. The many faces of access: Reasons for medically nonurgent emergency department visits. J Health Polit Policy Law 2003; 28: 1089–1120
- [11] H + Die Spitäler der Schweiz. Im Internet: [http://www.hplus.ch/de/zahlen\\_fakten/h\\_spital\\_und\\_klinik\\_monitor/gesamtbranche/leistungen](http://www.hplus.ch/de/zahlen_fakten/h_spital_und_klinik_monitor/gesamtbranche/leistungen); Stand: 03.09.2016
- [12] Hubner P, Meron G, Kürkciyan I et al. Neurologic causes of cardiac arrest and outcomes. J Emerg Med 2014; 47: 660–667
- [13] Huynh TN, Kleerup EC, Wiley JF et al. The frequency and cost of treatment perceived to be futile in critical care. JAMA Intern Med 2013; 173: 1887–1894
- [14] Institute of Medicine. IOM report: the future of emergency care in the United States health system. Acad Emerg Med 2006; 13: 1081–1085
- [15] Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. JAMA 1960; 173: 1064–1067
- [16] Krey J. Ersteinschätzung.de – Mehr Sicherheit für Patienten und Mitarbeiter in der Notaufnahme. Beispieldiagramme MTS. 11. Oktober 2010. Im Internet: <http://www.ersteinschaetzung.de/content/beispieldiagramme-mts>; Stand: 03.09.2016
- [17] medStandards. Notfall-Standards Universitätsspital Basel. Themen: metabolische Azidose sowie Therapiemaßnahme bei Hypo-/Hyperkaliämie. Im Internet: <http://www.medstandards.ch>; unter Fachgebiet Nephrologie; Stand: 07.09.2016
- [18] National Hospital Ambulatory Medical Care Survey. Ten leading principal reasons for emergency department visits, by patient age and sex: United States 2011 (Tabelle10). Im Internet: [http://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/nhamcs\\_emergency/2011\\_ed\\_web\\_tables.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/nhamcs_emergency/2011_ed_web_tables.pdf); Stand: 03.09.2016
- [19] Pines JM, Hilton JA, Weber EJ et al. International Perspectives on Emergency Department Crowding. Acad Emerg Med 2011; 18: 1358–1370
- [20] Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW). Intensivmedizinische Massnahmen. Mai 2013. Im Internet: <http://www.samw.ch/de/Publikationen/Richtlinien.html>; Stand: 08.09.2016
- [21] Schweizerisches Gesundheitsobservatorium (Obsan). Bulletin 3/2013. Konsultationen in Schweizer Notfallstationen. Im Internet: [http://www.obsan.admin.ch/sites/default/files/publications/2015/obsan\\_bulletin\\_2013-03\\_d.pdf](http://www.obsan.admin.ch/sites/default/files/publications/2015/obsan_bulletin_2013-03_d.pdf); Stand 03.09.2016
- [22] St. Pierre M, Hofinger G. Human Factors und Patientensicherheit in der Akutmedizin. 3. Aufl. Kapitel 11: Teamarbeit: der Schlüssel zum Erfolg. Berlin: Springer; 2014
- [23] Stevens RD, Bhardwaj A. Approach to the comatose patient. Crit Care Med 2006; 34: 31–41
- [24] Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. Crit Care Med 1999; 27: 633–638
- [25] Thijssen WAMH, van Mierlo E, Willekens M et al. Complaints and diagnoses of emergency department patients in the netherlands: a comparative study of integrated primary and emergency care. PLoS ONE 2015; 10: e0129739
- [26] Uscher-Pines L, Pines J, Kellermann A et al. Emergency department visits for nonurgent conditions: systematic literature review. Am J Manag Care 2013; 19: 47–59
- [27] Weyrich P, Christ M, Celebi N et al. Triagesysteme in der Notaufnahme. Med Klin Intensivmed Notfallmed 2012; 107: 67–79

## **Symptome im Bereich von Hals und Thorax**

### **Teil II**

4	Erkrankungen der äußeren Halsregion	94
5	Nicht schmerzhafte Symptome im Bereich des Thorax	118
6	Dyspnoe	198
7	Zyanose	296
8	Herzrhythmusstörungen	314

## **Kapitel 4**

### **Erkrankungen der äußeren Halsregion**

4.1	Überblick und Einteilung	94
4.2	Differenzialdiagnostisches Management	98
4.3	Fehlbildungen des äußeren Halses	103
4.4	Entzündungen der Halsweichteile	105
4.5	Tumoren des äußeren Halses	107
4.6	Differenzialdiagnose der Speicheldrüsenschwellungen	110
4.7	Veränderungen der Stimme und der Sprache	113

# 4 Erkrankungen der äußeren Halsregion

T. Kleinjung; frühere Bearbeitung durch G. A. Spinas und P. Ott

## 4.1 Überblick und Einteilung

### Kernpunkte

- Die internistische Differenzialdiagnose beschäftigt sich bei Erkrankungen der Halsregion schwerpunktmäßig mit zervikalen Schwellungszuständen.
- Hauptursachen zervikaler Schwellungen sind Fehlbildungen, Entzündungen, Tumoren des äußeren Halses und Schilddrüsenerkrankungen.
- Inspektion und Palpation der Halsstrukturen erlauben die Differenzierung von entzündlichen und neoplastischen Erkrankungen.
- Jede zervikale Schwellung und Heiserkeit, die länger als 4 Wochen besteht, muss weiter abgeklärt werden!



Dieses Kapitel beschäftigt sich mit der Differenzialdiagnose von Erkrankungen der vorderen Halsweichteile, also von Strukturen, die vor der Wirbelsäule liegen (sog. äußerer Hals). Erkrankungen von Trachea, Pharynx und Ösophagus (s. Kap. 5 und Kap. 10) sowie der Schilddrüse und Nebenschilddrüse (s. Kap. 37.3) werden an anderen Stellen dieses Buches beschrieben. Die Erkrankungen des äußeren Halses fallen in die Kompetenz verschiedener medizinischer Fachgebiete. Aus internistischer Sicht sind dabei zervikale Manifestationen von Systemerkrankungen gegenüber Krankheitsbildern, die ihren Ursprung im Halsbereich haben, abzugrenzen.

### 4.1.1 Anatomische Vorbemerkungen

Der Hals verbindet den Kopf mit dem Rumpf. Er enthält auf engstem Raum lebensnotwendige Leitungsbahnen (Arterien, Venen, Nerven, Lymphgefäß) und übt eine wichtige Stütz- und Bewegungsfunktion aus. Daneben finden sich Strukturen, die für den regelrechten Ablauf der Ventilation (Larynx, Trachea), der Stimmgabe (Larynx) und des Schlucks verantwortlich sind. Der zervikale Nahrungstransport von der Mundhöhle in den Magen wird durch die koordinierte Funktion von Pharynx, Larynx und Ösophagus gewährleistet. Für die Stütz- und Bewegungsfunktion des Halses sind die Halswirbelsäule sowie eine Vielzahl von Nerven und Muskeln im Halsbereich zuständig. Das Zusammenspiel der Halswirbelsäule und der zervikalen Muskulatur muss eine größtmögliche Flexibilität des Kopfes sicherstellen.

Der Hals zeichnet sich durch eine besonders hohe Dichte an Lymphknoten und Lymphgefäß (etwa 300 von 800 Lymphknoten) aus, womit dieser Region bei Erkrankungen der Lymphknoten eine besondere Bedeutung zu-

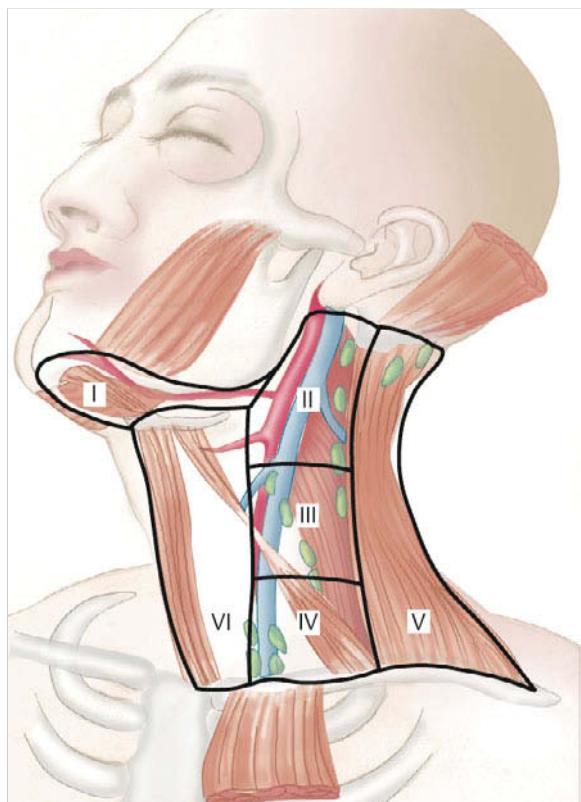


Abb. 4.1 Lymphknotengruppen nach Robbins. (Quelle: [13]).

kommt. Die im klinischen Alltag gebräuchlichste Nomenklatur zur Beschreibung der Topografie der Lymphknoten nach Robbins [9] unterscheidet 6 unterschiedliche Lymphknotengruppen (► Abb. 4.1):

- IA: submentale Gruppe
- IB: submandibuläre Gruppe
- II: kraniojuguläre Gruppe
- III: mediojuguläre Gruppe
- IV: kaudojuguläre Gruppe
- V: Gruppe des posterioren Dreiecks (hinter dem M. sternocleidomastoideus)
- VI: Gruppe des vorderen Kompartiments (prä- und paratracheal, präkrikoidal)

Diese Einteilung findet auch in der Beschreibung bildgebender Diagnostik Berücksichtigung. Nicht erfasst von dieser Einteilung werden die retroaurikulären, subokzipitalen, parotidealen und retropharyngealen Lymphknoten.

Weiterhin enthält der Hals die in der Medianebene gelegene Schilddrüse samt den Nebenschilddrüsen sowie die paarig angelegten Unterkieferspeicheldrüsen (Glandulae submandibulares) und die kaudalen Anteile der Ohrspeicheldrüsen (Glandulae parotidae).

**Tab. 4.1** Differenzialdiagnose der Schwellungen in der Halsregion.

pathophysiologische Kategorie	Erkrankungen
Fehlbildungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• laterale Halszyste</li> <li>• mediane Halszyste</li> <li>• vaskuläre Malformation (Hämangiome, Lymphangiome)</li> <li>• dysontogenetische Tumoren (Dermoid, Teratom)</li> </ul>
Entzündungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute unspezifische zervikale Lymphadenitis (regionäre Lymphadenitis, Angina tonsillaris, infektiöse Mononukleose, akute HIV-Infektion)</li> <li>• spezifische zervikale Lymphadenitis (Lymphknotentuberkulose, atypische Mykobakteriose, Sarkoidose, Toxoplasmose, Katzenkratzkrankheit, Tularämie, Lues)</li> <li>• chronische zervikale Lymphadenitis (Lymphadenopathie-Syndrom bei HIV, Rosai-Dorfman-Syndrom, Castleman-Lymphom)</li> <li>• oberflächliche Halsinfektionen ausgehend von der Haut (Furunkel, Atherom)</li> <li>• tiefe Halsinfektion (Halsabszess, Halsphlegmone, nekrotisierende Fasziitis)</li> <li>• Sialadenitis der großen Kopfspeicheldrüsen (Glandulae parotideae und submandibulares, auch bei Morbus Sjögren)</li> </ul>
Tumoren des äußeren Halses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• benigne Tumoren (Lipome, Neurinome, Paragangliome, Speicheldrüsentumoren)</li> <li>• maligne Tumoren (Lymphknotenmetastasen, maligne Lymphome, Speicheldrüsenmalignome)</li> </ul>
Vergroßerungen der Schilddrüse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• blande (euthyreote Struma)</li> <li>• Thyreoiditiden</li> <li>• Neoplasien (benigne/maligne)</li> <li>• Hyperthyreose</li> </ul>
andere Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obere Einflusstauung</li> <li>• Sialolithiasis der großen Kopfspeicheldrüsen</li> <li>• Trauma des äußeren Halses (Larynxfraktur, Blutung, Karotisdissektion, AV-Fistel)</li> <li>• Jugularvenenthrombose</li> <li>• subkutanes Emphysem (bei Pneumothorax)</li> <li>• Tortikollis (Schwellungen oder Verletzungen in der Muskulatur)</li> <li>• Larygozele</li> <li>• Halsrippe</li> </ul>

Nur Haut, Unterhautfettgewebe, einige dünne Muskeln (z.B. Platysma) und ein dreischichtiges Fasziensystem (oberflächliches, mittleres und tiefes Blatt) bedecken und schützen die Wirbelsäule und die Halseingeweide. Derartige anatomische Verhältnisse erlauben einen guten Zugang zur klinischen Untersuchung. Konturbildende Strukturen ermöglichen eine schon äußerlich sichtbare Einteilung des Halses in ein posteriores und ein anteriores Dreieck, die vom schräg verlaufenden M. sternocleidomastoideus getrennt werden (► Abb. 4.2).

## 4.1.2 Einteilungen zervikaler Schwellungen

### Einteilung nach pathophysiologischen Gesichtspunkten

Die internistische Differenzialdiagnose widmet sich am Hals den zervikalen Schwellungs- und Schmerzzuständen. Die topografischen Verhältnisse ermöglichen es, die Schwellung in manchen Fällen schon durch die Inspektion, in fast allen Fällen aber durch die Palpation zu entdecken. Als generelle Regel gilt, dass jede länger als 4 Wochen bestehende zervikale Schwellung weiter abgeklärt werden muss. Dies soll eine möglichst frühe Diagnose von bösartigen Veränderungen im Bereich der Halsweichteile gewährleisten. Die zervikale Schwellung umfasst die

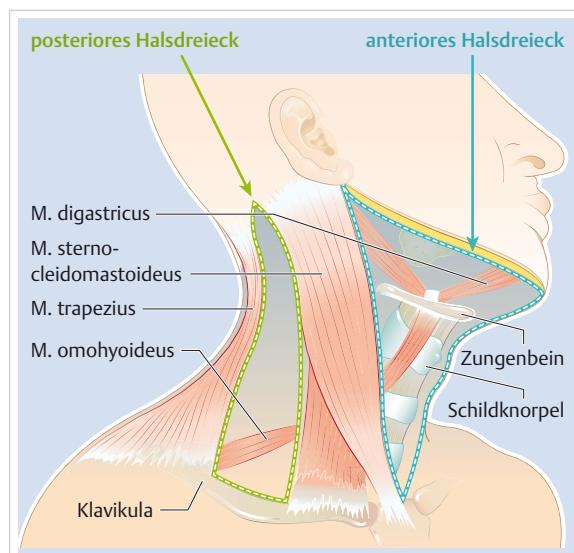


Abb. 4.2 Anatomie der Halsregion. Einteilung des Halses in ein anteriores und ein posteriores Dreieck.

Klassische Differenzialdiagnose von der Fehlbildung über die Entzündung bis zu den Geschwulstbildungen und den Traumata (► Tab. 4.1).



**Tab. 4.2** Häufigste Ursachen von Halsschwellungen in Abhängigkeit vom Alter der Patienten.

Kinder, Jugendliche	Erwachsene bis ca. 40 Jahre	Erwachsene älter als 40 Jahre
<ul style="list-style-type: none"> <li>• angeborene Fehlbildungen</li> <li>• zervikale Lymphadenitis</li> <li>• Lymphknotenmetastasen (sehr selten bei Weichteilsarkomen)</li> <li>• maligne Lymphome (sehr selten)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zervikale Lymphadenitis</li> <li>• angeborene Fehlbildungen</li> <li>• differenzierte Schilddrüsenkarzinome</li> <li>• Speicheldrüsentumoren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Halslymphknotenmetastasen</li> <li>• maligne Lymphome</li> <li>• Speicheldrüsentumoren</li> <li>• Lymphadenitis (selten)</li> </ul>

**Tab. 4.3** Häufigste Ursachen von Halsschwellungen in Abhängigkeit von der Lokalisation.

oberflächlich	Mittellinie	anteriores Halsdreieck	posteriore Halsdreieck
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atherom</li> <li>• Lipom</li> <li>• Furunkel</li> <li>• Dermoidzyste</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mediane Halszyste</li> <li>• Schilddrüsenvergrößerung</li> <li>• Kehlkopftumor</li> <li>• Laryngozele</li> <li>• submentale Lymphknotenvergrößerung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• laterale Halszyste</li> <li>• Vergrößerungen der Glandula submandibularis</li> <li>• Lymphknotenvergrößerung</li> <li>• Vergrößerung der Glandula parotidea</li> <li>• Vergrößerung der seitlichen Schilddrüsenlappen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphknotenvergrößerungen (v. a. supraklavikulär)</li> <li>• Halsrippe</li> <li>• Tortikollis</li> <li>• zystisches Hygrom</li> <li>• Paragangliom</li> <li>• Neuronom</li> </ul>

**Merke**

Jede länger als 4 Wochen andauernde Schwellung im Halsbereich sollte weiter abgeklärt werden.

## Einteilungen nach Alter, Lokalisation und Häufigkeit

► **Alter.** In der hausärztlichen und internistischen Praxis gilt es, harmlose von ernsthaften, insbesondere malignen Erkrankungen zu unterscheiden. Das Alter des Patienten ist ein guter Einstieg in das differenzialdiagnostische Prozedere (► Tab. 4.2). Bei Kindern und Jugendlichen sind etwa 90 % der Halsschwellungen gutartiger Natur. Eine Übersichtsarbeit an 445 Kindern mit Schwellungen im Halsbereich ergab in etwa 50 % angeborene Fehlbildungen, in 30 % entzündliche Veränderungen und nur ca. 10 % maligne Ursachen. Die restlichen 10 % verteilten sich auf andere Erkrankungen. Bei Erwachsenen, insbesondere bei über 40-Jährigen, kehrt sich das Verhältnis um. Hier gilt mit Ausnahme von Knoten in der Schilddrüse oder in den Speichelrändern, dass Halsschwellungen in bis zu 80 % ein malignes Geschehen als Ursache haben. Am häufigsten sind Lymphknotenmetastasen, wobei in 80 % der Fälle der Primarius oberhalb der Klavikula zu suchen ist.

**Merke**

Das Risiko für eine maligne Ursache einer Halsschwellung steigt mit dem Alter an.

► **Lokalisation.** Mit Ausnahme von generalisierten systemischen Prozessen, wie etwa einer infektiösen Mononukleose oder einem malignen Lymphom, kann bei iso-

lierten Lymphknotenvergrößerungen die Lokalisation der zugrunde liegenden Erkrankung, sei sie entzündlicher oder neoplastischer Natur, gut eingegrenzt werden. Während bei vergrößerten Lymphknoten im *anterioren Halsdreieck* die Ursache im Bereich von Mundhöhle, Pharynx, Larynx oder Speichel- und Schilddrüse zu suchen ist, kann bei einer Lymphknotenvergrößerung im *posterioren Halsdreieck*, insbesondere supraklavikulär, auch ein infraklavikulärer Primärtumor (Lunge, Speiseröhre, Magen) infrage kommen. Bei weiter kranial im *posterioren Halsdreieck* gelegenen vergrößerten Lymphknoten muss an einen Primarius des Nasopharynx oder der okzipitalen bzw. nuchalen Haut gedacht werden.

► Tab. 4.3 fasst die häufigsten Ursachen von Halsschwellungen in Abhängigkeit von der Lokalisation zusammen.

► **Häufigkeit.** ► Tab. 4.4 gibt einen Überblick über die häufigsten Ursachen einer Halsschwellung und stellt diesen einige seltener, aber für den Betroffenen umso bedeutsamere Krankheitsbilder gegenüber. Hierbei ist es die differenzialdiagnostische Kunst – gerade in einem unspezifischen Anfangsstadium – an die Möglichkeit einer seltenen Ursache zu denken und auch diese Überlegung in die Auswahl der geeigneten Diagnostik einzubeziehen.

### 4.1.3 Generelle Symptomatik

Schwellungen im Bereich des äußeren Halses sind ein häufiges Problem in der hausärztlichen und internistischen Praxis und zudem ein Befund, der den Patient stark beunruhigen kann. Für die weitere Abklärung ist eine exakte Beschreibung der Symptome von erheblicher Bedeutung. Das anamnestische Gespräch sollte entsprechend so geführt werden, dass sowohl Leitsymptome wie auch Begleitsymptome erfasst werden (► Tab. 4.5). Zu-

**Tab. 4.4** Häufigste und seltene, aber folgenreiche Erkrankungen der Halsregion (Auswahl).

häufige Formen	seltene, folgenreiche Ursachen (Problem)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute unspezifische zervikale Lymphadenitis</li> <li>• blonde Struma</li> <li>• benigne Schilddrüsenknoten</li> <li>• Hashimoto-Thyreoiditis</li> <li>• Morbus Basedow</li> <li>• zervikale Lymphknotenmetastasen</li> <li>• Sialadenitis</li> <li>• gutartige Speicheldrüsentumoren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nekrotisierende Fasziitis (lebensbedrohliche Erkrankung!)</li> <li>• Sarkoidose (Lungenbefall)</li> <li>• zervikale Lymphknotentuberkulose (Aufbrechen, Übertragung)</li> <li>• Schilddrüsenkarzinom (zu späte Diagnosestellung)</li> <li>• Speicheldrüsenerkrankung (langsamem Wachstum, späte Diagnosestellung, Fernmetastasen insbesondere bei adenoidzystischem Karzinom)</li> <li>• regionäre Halslymphknotenschwellung bei luetischem Primäraffekt (Übertragung, Entwicklung eines Sekundär-/Tertiärstadiums) oder bei akuter HIV-Infektion (Übertragung, chronische Infektion)</li> </ul>

**Tab. 4.5** Auffälligkeiten/Schwellungen der Halsregion: Symptomatik als Leitfaden für die Anamnese.

Leitsymptome einer Halsschwellung	Begleitsymptome
<ul style="list-style-type: none"> <li>• einseitig oder beidseitig</li> <li>• schmerhaft oder schmerzlos</li> <li>• Dauerschmerz, Druckschmerz oder Bewegungsschmerz</li> <li>• umschrieben oder diffus</li> <li>• überwärmkt</li> <li>• Haut darüber gerötet</li> <li>• hart oder weich</li> <li>• fluktuerend (essensabhängig)</li> <li>• verschieblich gegenüber Haut und unterliegendem Gewebe oder verbacken</li> <li>• schluckverschieblich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber</li> <li>• Schluckschmerzen, Schluckstörung</li> <li>• Dyspnoe, Auswurf, Heiserkeit</li> <li>• B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust)</li> <li>• Mund- oder Augentrockenheit</li> <li>• Hautläsion</li> </ul>

**Tab. 4.6** Einengung möglicher Differenzialdiagnosen von Halsschwellungen bei Vorhandensein eines oder mehrerer Leit- oder Begleitsymptome.

Halsschwellung	mögliche Differenzialdiagnosen
einseitig mit ipsilateralen Schluckschmerzen (ggf. in das Ohr ausstrahlend)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angina tonsillaris mit begleitender Lymphadenitis</li> <li>• Neoplasie im Pharynx mit ipsilateraler Halslymphknotenmetastase</li> </ul>
einseitig, überwärmkt, gerötet, druckschmerhaft	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphadenitis mit möglicher beginnender Abszedierung</li> <li>• Halsabszess</li> </ul>
multiple Knoten bilateral, derb, schlecht verschieblich, nicht schmerhaft, B-Symptomatik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verdacht auf malignes Lymphom</li> <li>• Halslymphknotenmetastasen</li> </ul>
essensabhängige Schwellung submandibular einseitig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sialolithiasis der Glandula submandibularis</li> <li>• Gangstenose der Glandula submandibularis</li> </ul>
rezidivierende Schwellung der großen Kopfspeicheldrüsen beidseitig mit Sicca-Symptomatik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbus Sjögren</li> </ul>
ipsilaterale derbe Halslymphknotenschwellung mit Stridor, Heiserkeit und blutigem Auswurf	<ul style="list-style-type: none"> <li>• V. a. Larynxkarzinom oder Hypopharynxkarzinom mit Halslymphknotenmetastasierung</li> </ul>
bilaterale Halslymphknotenschwellung, druckschmerhaft, Schluckschmerzen, Fieber, jugendliches Alter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infektiöse Mononukleose mit bilateraler zervikaler Lymphadenopathie</li> </ul>

nächst sollte der zeitliche Verlauf geklärt sein. Hierbei spielt es eine erhebliche Rolle, ob die Schwellung plötzlich aufgetreten ist oder sich über eine längeren Zeitraum entwickelt hat. Weiterhin sollte erfragt werden, ob Schwankungen des Ausmaßes der Veränderung beobachtet werden können. Hierunter zählen auch essensabhängige Schwellungen der großen Kopfspeicheldrüsen.

Neben den Kardinalsymptomen muss auch an eine Reihe von Begleitsymptomen gedacht werden (► Tab. 4.5). Weiterhin ist der Patient nach kürzlich zurückliegenden Auslandsreisen, Insektstichen oder sonstigen Hautläsionen im Kopf-Hals-Bereich (auch Hauttumoren) zu fragen. Auch die Symptome einer möglichen Funktionsstö-

rung der Schilddrüse (s. Kap. 37.3), einer Störung mit begleitender Immunsuppression (z. B. Diabetes mellitus, HIV-Infektion) oder von autoimmunen Erkrankungen der Speicheldrüsen (Mund- und Augentrockenheit) sind zu beachten. Die Frage nach einer Strahlenexposition oder einer früheren Krebskrankung sollte gestellt werden. Zusätzlich ist bei entsprechendem Verdacht nach den Risikofaktoren für Kopf-Hals-Malignome (Nikotin- und Alkoholkonsum) zu fahnden.

In ► Tab. 4.6 wird anhand einiger Beispiele dargestellt, wie mittels Leit- und Begleitsymptomen die Halsschwellung differenzialdiagnostisch weiter eingegrenzt werden kann.

## 4.2 Differenzialdiagnostisches Management

Ein strukturiertes differenzialdiagnostisches Management bei dem häufigen Symptom einer Halsschwellung soll helfen, die passenden diagnostischen Maßnahmen in adäquater Abfolge und zeitlicher Dringlichkeit zu organisieren. Hierbei wird im Folgenden aus der Sicht des Hausarztes bzw. Internisten vorgegangen.

► Tab. 4.7 fasst die gängigsten diagnostischen Maßnahmen zusammen. Die standardisierte Abfolge der einzelnen Schritte ist im Flussdiagramm (► Abb. 4.3) dargestellt. Patienten, die dringend stationär aufgenommen werden müssen oder gar einer Notfalltherapie bedürfen, müssen bei der Erstuntersuchung erkannt und entsprechend weitergeleitet werden (► Tab. 4.8). Aufgrund der spezifischen Situation bei Kindern und Jugendlichen soll

im Folgenden nur auf die Vorgehensweise bei Erwachsenen eingegangen werden.

### 4.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

► **Anamnese.** Bei der Anamnese sollte entsprechend der in Kap. 4.1.3 beschriebenen Symptomatik vorgegangen werden (s. auch ► Tab. 4.5). Neben dem Alter des Betroffenen interessieren insbesondere Dauer, Erscheinungsbild und zeitlicher Verlauf der Symptome. Weiterhin sollte nach Schmerzen und den entsprechenden Begleitsymptomen im Bereich der Schluckstraße und der oberen Luftwege gefragt werden. In der allgemeinen Anamnese muss auf ähnliche frühere Beschwerden, Reisen, Substanzabusus (Alkohol, Nikotin) und Medikamenteneinnahme eingegangen werden.

**Tab. 4.7** Basisdiagnostik bei Erkrankungen/Schwellungen der Halsregion.

Methode	Untersuchungen
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schmerzen, Begleitsymptome</li> <li>Medikamentenanamnese, Noxenamnese, Reiseanamnese</li> </ul>
Palpation, körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lokalisation</li> <li>Verschieblichkeit (beim Schlucken), Überwärmung, Hautveränderungen</li> <li>Zeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung</li> </ul>
bildgebende Verfahren	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sonografie</li> <li>MRT, CT</li> <li>PET</li> </ul>
Biopsie	<ul style="list-style-type: none"> <li>FNAC, Stanzbiopsie</li> <li>offene Biopsie</li> </ul>
Labor (je nach klinischem Bild)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entzündungsparameter</li> <li>TSH, fT<sub>4</sub>, Schilddrüsenantikörper</li> <li>Speicheldrüsenantikörper</li> <li>Serologie</li> </ul>

CT: Computertomografie, FNAC: Feinnadelaspirationszytologie, fT<sub>4</sub>: freies Thyroxin, MRT: Magnetresonanztomografie, PET: Positronenemissionstomografie, TSH: Thyreоide-stimulierendes Hormon

**Tab. 4.8** Triage bei dem Symptom einer Halsschwellung.

Vorgehen	allgemein	speziell
Intensivpflichtigkeit (Indikation zur Notfalltherapie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>massiv beeinträchtigter Patient mit Gefährdung der Vitalfunktionen</li> <li>Schock, Sepsis, Dyspnoe, Tachykardie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nekrotisierende Fasziitis</li> <li>Neoplasie im Pharynx/Larynx mit begleitender Halslymphknotenmetastasierung und Obstruktion des oberen Luftweges</li> <li>phlegmonöse oder abszedierende Halsentzündung mit Atemwegsobstruktion und Anzeichen einer Sepsis</li> <li>Traumata des äußeren Halses (Larynxfraktur, Verletzungen des großen Halsgefäßes)</li> </ul>
Hospitalisation (und rasches therapeutisches Vorgehen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patient mit Indikation zur baldigen operativen Versorgung</li> <li>Patient mit Indikation zur Überwachung</li> <li>Patient mit Indikation zur i. v. Therapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lymphadenitis mit schwerem Verlauf oder möglicher beginnender Abszedierung</li> <li>Halsabszess</li> <li>abszedierende Sialadenitis</li> </ul>
ambulante Klärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>gering beeinträchtigter Patient</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verdacht auf maligne Halserkrankung</li> <li>sonstige entzündliche Halserkrankung</li> <li>Sialolithiasis</li> <li>Fehlbildungen</li> </ul>

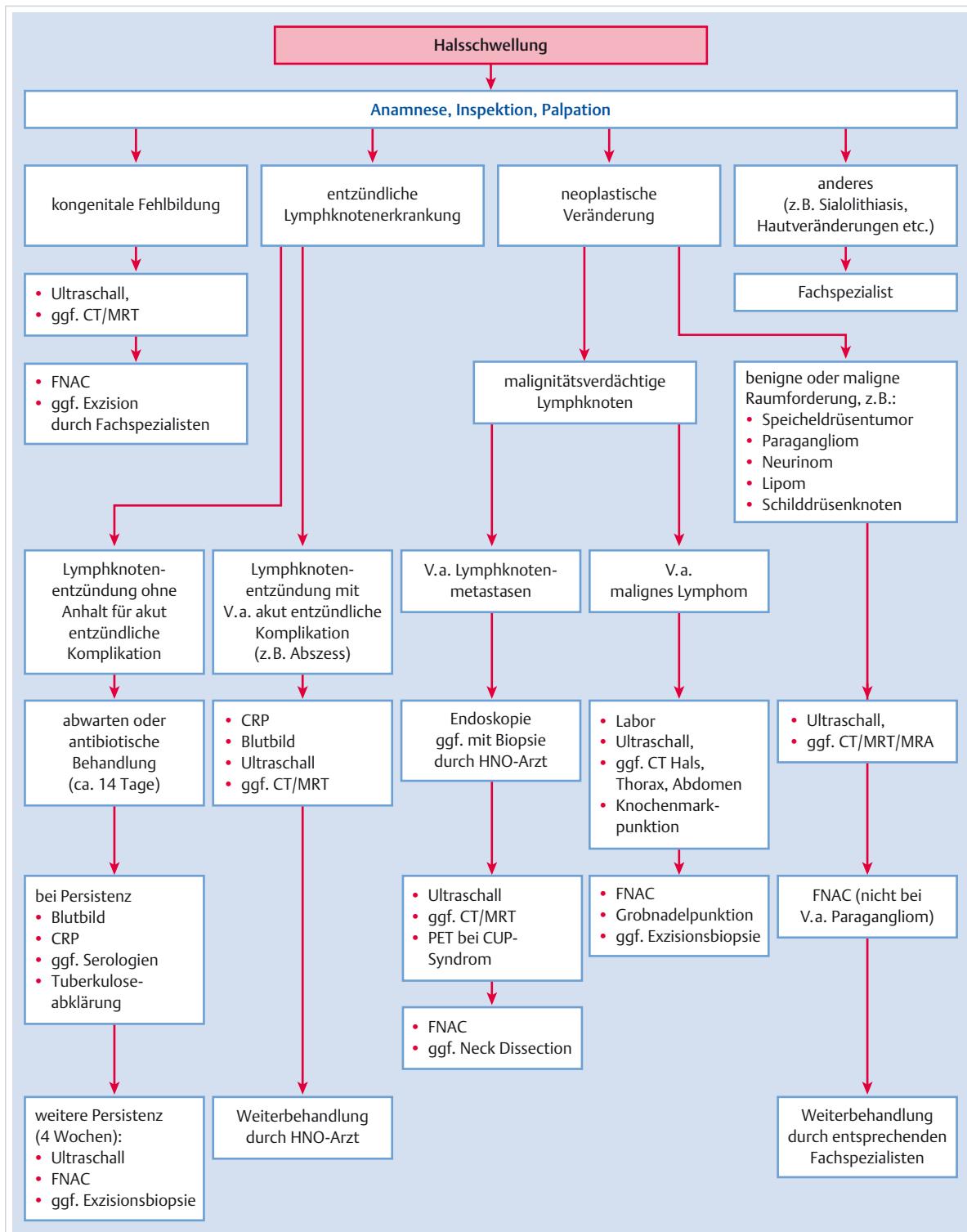


Abb. 4.3 Diagnostisches Flussdiagramm. „Clinical Pathway“ zur Abklärung unterschiedlicher Formen von Halsschwellungen bei Erwachsenen. CRP: C-reaktives Protein, CT: Computertomografie, CUP: Cancer of unknown Primary, FNAC: Feinnadelaspirationszytologie, MRA: Magnetresonanzangiografie, MRT: Magnetresonanztomografie, PET: Positronenemissionstomografie.





► **Inspektion.** Bei der Inspektion sollte auf die konturbildenden Strukturen des Halses (Unterkiefer, Schildknorpelprominenz, Ringknorpelplatte, Mm. sternocleidomastoidei, Klavikula) geachtet werden. Die exakte Lokalisation etwaiger Schwellungen oder Indurationen ist festzustellen. Bei der genauen Inspektion der bedeckenden Haut gilt es, nach Venenstauungen, dem Vorliegen eines Radiodermis (nach Strahlentherapie), Hauttumoren, etwaigen Fistelöffnungen ggf. mit Sekretabsonderung (branchiogene Fisteln, Tuberkulose), Narben aus Voroperationen und Rötungen Ausschau zu halten. Die Stellung des Kopfes kann Hinweise auf schmerzhafte Bewegungseinschränkungen (Schonhaltung bei Abszessen, Schiehals bei Tortikollis) geben. Insbesondere beim Reklinieren des Kopfes können Vergrößerungen der Schilddrüse gesehen werden. Bei sehr schlanken Patienten kann man beim reklinierten Kopf auch die Kontur der Glandulae submandibulares erkennen.

► **Palpation.** Mit der Palpation des Halses können die Weichteilstrukturen wie auch die knöchern-knorpeligen Anteile des Kehlkopfes, des Zungenbeines, des Unterkiefers und der Klavikula beurteilt werden. Diese Untersuchung wird im günstigsten Fall am sitzenden Patienten durchgeführt. Der Untersucher sitzt oder steht vor oder hinter dem Patienten.

Normalerweise sind *Lymphknoten* je nach Ernährungszustand des Untersuchten erst ab einer Größe von mehr als 1 cm oder bei entsprechender Verhärtung palpabel. Entzündete Lymphknoten können druckempfindlich sein. Bei der Lokalisation und Beschreibung von palpablen Lymphknoten im Halsbereich sollte mit einer gewissen Systematik vorgegangen werden und zur Dokumentation eine Zuordnung zu bestimmten Lymphknotenstationen (z. B. nach Robbins [9]) vorgenommen werden. Bei der Beurteilung der vergrößerten Lymphknoten sollte auch auf die Konsistenz (weich, derb) sowie auf die Verschieblichkeit zur Unterlage und zur Haut geachtet werden.

Bei Verdacht auf ein *abszedierendes Geschehen* (Halsabszess, Furunkel) kann im Bereich der Schwellung eine Fluktuation als Hinweis für eine Einschmelzung gewertet werden. Bei der Palpation im Bereich der *Karotisbifurkation* sollten eine etwaige Karotidodynien und die Möglichkeit einer Synkope bei zu heftigem Vorgehen berücksichtigt werden. Auch die Pulsation von Raumforderungen (z. B. bei Paragangliomen) ist möglich. Die Palpation der *Kehlkopfstrukturen* kann bei Traumata erforderlich sein. Hier sollte auf ein mögliches Hautemphysem als Zeichen der ausgetretenen Luft oder auf Krepitationen bei Frakturen geachtet werden. Im Falle eines vermuteten *Steinleidens* der großen Kopfspeicheldrüsen kann der Stein häufig durch Abtasten des Mundbodens oder der Wangenregion mit dem Zeigefinger von enoral her gefühlt werden, wenn die betroffene Drüse gleichzeitig mit der anderen Hand dem Zeigefinger angenähert wird.

► **Auskultation.** Eine Auskultation des Halses sollte dann vorgenommen werden, wenn als Ursache der Halsenschwellung ein Paragangliom oder eine Gefäßveränderung (Aneurysma, AV-Fistel) angenommen wird. In der Regel sind in diesen Fällen niederfrequente Strömungsgeräusche zu hören.

## 4.2.2 Bildgebende Verfahren

► **Sonografie.** Die Ultraschalluntersuchung der Halsweichteile hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einer unverzichtbaren Standarduntersuchung in der Abklärung von Erkrankungen des äußeren Halses entwickelt (s. u.). Mittlerweile ist sie auch in vielen internistischen und hausärztlichen Einrichtungen verfügbar.

### Wissenswertes

#### Wertigkeit der Sonografie der Halsorgane

Die Sonografie der Halsweichteile muss als Standardmethode in der Abklärung von Schwellungen des Halses, Schluckbeschwerden und bei Vor- und Nachsorgeuntersuchungen im Rahmen von bösartigen Kopf-Hals-Erkrankungen gesehen werden. Das Verfahren kann mit einer farbkodierte Duplexsonografie kombiniert werden, was eine zusätzliche Beurteilung der extrakraniellen Gefäße im Halsbereich sowie eine sichere Aussage zur Durchblutung von Tumoren (z. B. bei Paragangliomen oder Hämagangiomen) zulässt. Die Sonografie der Halsweichteile ermöglicht zwar keine histologische Diagnose, lässt aber bei Halszysten, Paragangliomen, Lipomen oder entzündlichen Prozessen wie Abszessen oder Phlegmonen eine zuverlässige Diagnosestellung zu. Für Schilddrüse, Speicheldrüsen und Lymphknoten existieren Ultraschallkriterien, die in Kombination mit dem klinischen Befund mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einen malignitätsverdächtigen Befund von einem gutartigen Befund abgrenzen können.

Die Sonografie der Halsweichteile gerät an ihre Grenzen, wenn es um Prozesse geht, die tiefer als 4 cm von der Hautoberfläche liegen, und in Bereichen, die eng an knöcherne Strukturen grenzen. Weiterhin muss angehoben werden, dass das Verfahren stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängt. In der Hand des erfahrenen Untersuchers ist die Sonografie der Halsweichteile den konkurrierenden Schnittbildverfahren CT und MRT bei den beschriebenen Indikationen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität mindestens ebenbürtig bei deutlich geringeren Kosten. Zusätzlich ist sie ein unverzichtbares Medium zur richtigen Platzierung der Nadel bei der ultraschallgesteuerten FNAC. In einer aktuellen Metaanalyse zeigte sich, dass die ultraschallgestützte Feinnadelpunktion die höchste Detektionsrate für Lymphknotenmetastasen im Kopf-Hals-Bereich hat. Die Sensitivität dieser Methode liegt deutlich über den Werten für die CT und MRT.



Ein Nachteil der Ultraschalluntersuchung liegt in der dynamischen Natur der Technik. Somit können bildliche Ergebnisse nur als eingefrorene Bilder dokumentiert werden, was bisweilen deren Kommunizierbarkeit unter Kollegen etwas einschränkt.

► **CT und MRT.** Wenn die Sonografie keine ausreichende Übersichtlichkeit gewährleisten kann oder wenn es um Fragestellungen wie Destruktion knöcherner Strukturen, Tiefenausdehnung oder Weichteilinfiltration in umliegende Strukturen geht, kann eine CT oder MRT durchgeführt werden. Hierbei wird in der Regel Kontrastmittel über i. v. appliziert, um eine Aussage über die gesteigerte Perfusion von entzündlichen oder tumorösen Prozessen zu erhalten. Bei Verdacht auf einen Schilddrüsenprozess muss allerdings auf den Einsatz jodhaltiger Kontrastmittel verzichtet werden, um nicht den nachfolgenden diagnostischen und therapeutischen Fortgang negativ zu beeinflussen.



### Merke

Bei Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung sollte in der Diagnostik auf jodhaltige Kontrastmittel verzichtet werden.

► **Weitere Verfahren.** Die *Positronenemissionstomografie* (PET) kommt bei einem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor zum Einsatz (sog. CUP-Syndrom). Die radioaktiv markierte Glukose reichert sich bei der <sup>18</sup>FDG-PET-Untersuchung in besonders stoffwechselaktiven Geweben an und lässt somit Rückschlüsse auf einen möglichen Primärtumor oder weitere Fern- oder Lymphknotenmetastasen zu. Das Verfahren wird mit einer CT- oder MRT-Untersuchung kombiniert, um eine möglichst exakte Ortsauflösung der gefundenen Veränderungen zu erhalten.

Interventionelle *Angiografien* im Halsbereich werden nur dann durchgeführt, wenn sie zur Embolisation von Gefäßen bei Paragangliomen (auch vor operativer Resektion), vaskulären Malformationen oder Blutungen erforderlich sind. Ansonsten erzielt man mit den nicht invasiven Verfahren wie der Dopplersonografie der Halsgefäße oder den auf die Gefäße ausgerichteten Schnittbildverfahren (CT-Angiografie, MR-Angiografie) eine ausreichende diagnostische Aussagekraft.

## 4.2.3 Zytologische und histologische Diagnostik

Bei klinisch suspekten oder längerfristig bestehenden Raumforderungen am Hals kann eine Artdiagnose durch zytologische oder histologische Techniken erforderlich sein.

► **FNAC.** Im Rahmen einer ultraschallgestützten Feinnadelpunktion kann Material für eine Feinnadelaspirationszytologie gewonnen werden. Bei pulsierenden, blutreichen Raumforderungen am Hals (z. B. Paragangliom) sollte darauf aus verständlichen Gründen verzichtet werden. Für viele andere Schwellungen am Hals stellt diese Technik die Methode der ersten Wahl dar. Es kann dabei auch Material für die mikrobiologische oder molekularbiologische Diagnostik gewonnen werden und unter therapeutischen Gesichtspunkten können so auch größere Zysten oder Abszesse im Halsbereich drainiert werden.

► **Stanzzyylinder.** Sollte die Aussagekraft der FNAC nicht ausreichend sein, kann mittels Grobnadelbiopsie ein Stanzzyylinder mit Gewebe zur histopathologischen Diagnostik gewonnen werden. Diese etwas invasivere Methode (mit Lokalanästhesie, ggf. kleiner Hautschnitt) ermöglicht nach entsprechender Fixierung, Einbettung und Aufarbeitung des gewonnenen Gewebszyinders eine histologische Diagnostik. Der immer wieder zu hörende Vorbehalt, dass es bei bestimmten Speicheldrüsentumoren (z. B. pleomorphen Adenomen) oder potenziell malignen Raumforderungen zu einer Verschleppung von Tumorzellen in den Stichkanal kommen kann, konnte in der Literatur nicht mit größeren, über Einzelfallberichte hinausgehenden Zahlen bestätigt werden.

► **Lymphknotenbiopsie.** Eine weitere, wenn auch invasive Möglichkeit der Gewebegewinnung stellt die Lymphknotenbiopsie dar. Diese Technik ist sinnvoll, wenn zur exakten Diagnosestellung eine komplette Beurteilung der Lymphknotenztoarchitektur benötigt wird (z. B. bei einem Lymphom). Einen Sonderfall stellt die Sentinel-Lymphknotenbiopsie dar. Das Konzept des „Wächter-Lymphknotens“ geht davon aus, dass nach Injektion eines radioaktiven Tracers in einen bekannten Primärtumor (z. B. in der Mundhöhle) der erstdrainierende Lymphknoten durch eine Gamma-Sonde identifiziert werden kann. Nach Exstirpation des Knotens kann histologisch ein Frühstadium einer lymphogenen Metastasierung diagnostiziert werden, was dann weitere Folgen für die Behandlung des Tumorleidens hätte.

► Abb. 4.4 fasst die häufigen und seltenen Differenzialdiagnosen bei Schwellungen / Erkrankungen im Bereich der Halsregion und die für sie wegweisenden diagnostischen Maßnahmen zusammen.

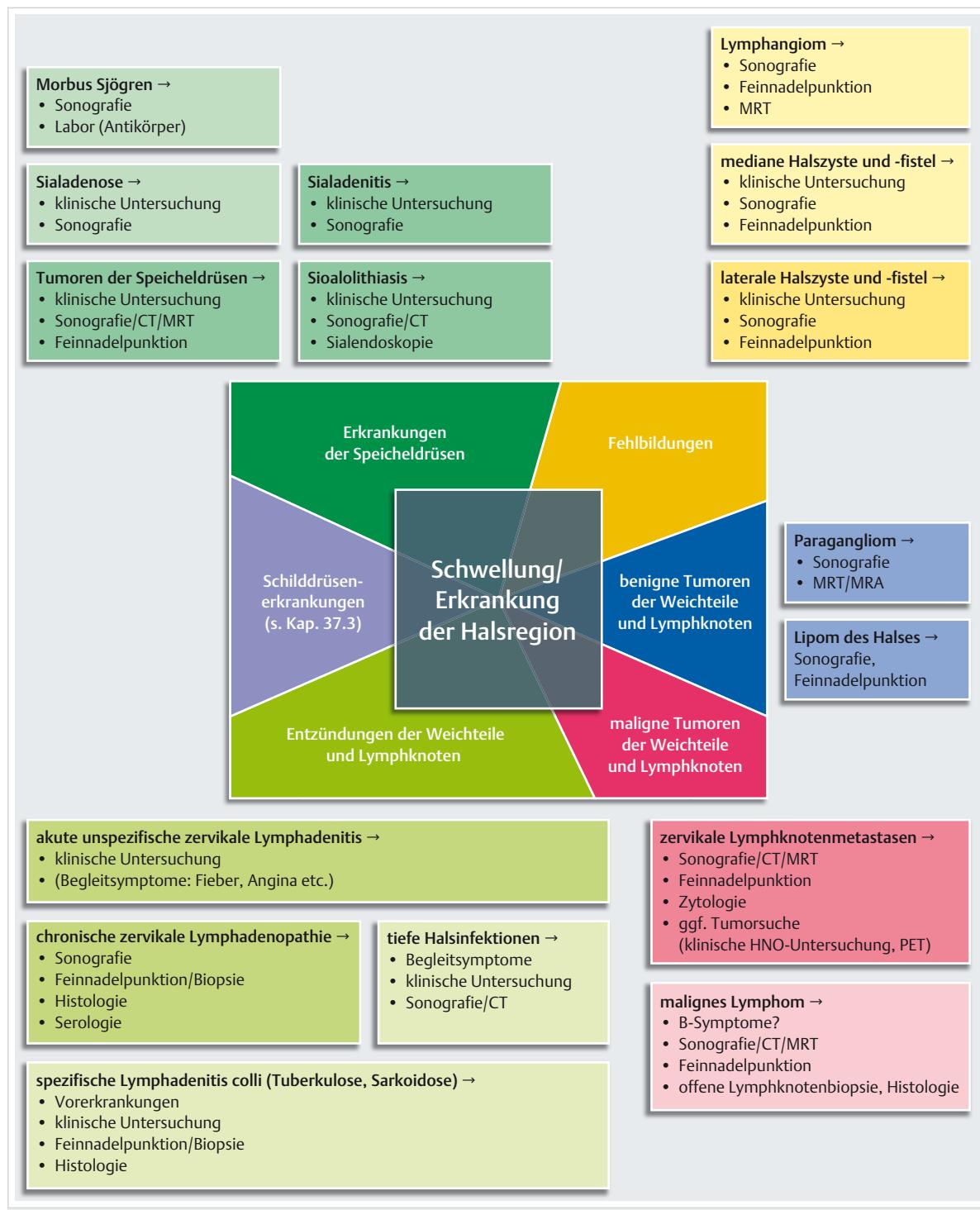


Abb. 4.4 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Schwellungen und Erkrankungen der Halsregion. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen.

## 4.3 Fehlbildungen des äußeren Halses

Fehlbildungen des Halses kommen als von den Kiemen-gängen und dem Ductus thyreoglossus ausgehende Zysten und Fisteln sowie als Pathologien der Blut- und Lymphgefäß vor. Weiterhin finden sich sehr selten dysontogenetische Tumoren, wie Dermoide und Teratome, oder muskuloskelettale Fehlbildungen.

### 4.3.1 Laterale Halszyste und -fistel

► **Pathogenese und Klinik.** Die gängige Theorie für die Entstehung von lateralen Halszysten- und fisteln geht von einer inkompletten Rückbildung des 2. Kiemenbogens (branchiogene Fehlbildung) während der Embryonalentwicklung aus. Je nach Ausprägung der Fehlbildung kann ein vollständiger oder unvollständiger mit Epithel ausgekleideter Gang zwischen der seitlichen Pharynxwand und der Haut des äußeren Hals oder eine mit Epithel ausgekleidete Zyste (Sinus) lateral der Karotisbifurkation kaudal der Glandula parotidea, dorsal der Glandula submandibularis am Vorderrand des M. sternocleidomastoideus persistieren. Fehlbildungen des 3. oder 4. Kiemenbogens sind erheblich seltener.

Eine andere Theorie für die Entstehung von *lateralen Halszysten* spricht von einer Versprengung von plattenepithelialen Strukturen im Rahmen eines Entzündungsprozesses (z.B. der Tonsillen) in Lymphknoten des Halses, die dann zystisch degenerieren. Argumente für diese Theorie sind, dass in der Regel laterale Halszysten erst ab dem jungen Erwachsenenalter auftreten und dass im Rahmen der chirurgischen Exzision nie ein Fistelgang Richtung Haut oder Pharynx gefunden wird. Die *lateralen Halsfisteln* sind hingegen häufig schon bei der Geburt vorhanden und werden im Kindesalter durch rezidivierende Infekte symptomatisch. Die *lateralen Halszysten* manifestieren sich erstmals in der 2. oder 3. Lebensdekade mit einer plötzlich auftretenden schmerzlosen oder schmerzhaften Schwellung des oberen anterioren Halsdrittels. Die differenzialdiagnostische Abgrenzung zum Halsabszess kann erschwert sein. Liegt eine entzündliche Affektion der Zyste vor, so persistiert aber nach Abklingen des Infektes die prallelastische zystische Formation.

► **Diagnostik.** Das diagnostische Medium der Wahl nach Anamnese und klinischer Untersuchung ist die *Ultraschalluntersuchung*. Hier zeigt sich ein glatt begrenzter, in der Regel echoarmer Hohlraum in typischer topografischer Lokalisation mit dorsaler Schallverstärkung (► Abb. 4.5). Je nach Proteinreichtum des Zysteninhalts kann sich dieser auch echoreicher darstellen.

Die weitere Abklärung erfolgt mittels FNAC. Das Ablasen von Zysteninhalt im Rahmen der FNAC hat für den Betroffenen auch einen vorübergehenden therapeutischen Effekt, da die Spannung im Halsbereich durch die Verkleinerung der Zyste nachlässt.

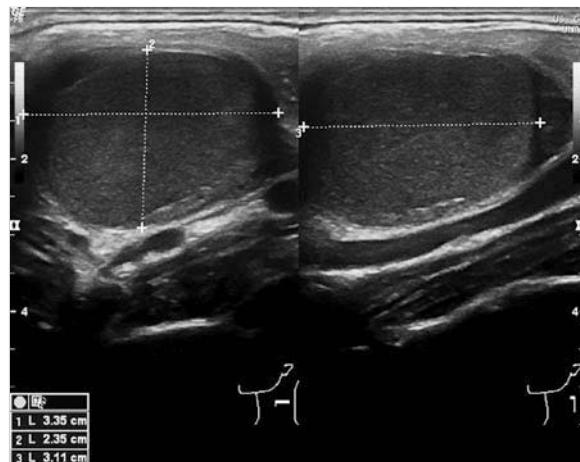


Abb. 4.5 Laterale Halszyste. Typisches Bild einer lateralen Halszyste in der Ultraschalluntersuchung.

► **Differenzialdiagnosen.** Ergibt das Zystenpunktat oder die histopathologische Aufarbeitung des Operationspräparates überraschenderweise maligne Zellen, ist differenzialdiagnostisch in erster Linie an eine *zystisch veränderte Lymphknotenmetastase* bei okkultem Primärkarzinom im Kopf-Hals-Bereich zu denken. Die maligne Entartung einer branchiogenen Zyste ist eine absolute Rarität. Als weitere Differenzialdiagnosen sind bei der lateralen Halszyste andere zervikale Raumforderungen in Erwägung zu ziehen (Lymphangiomyomatose, Lipom, Dermoid). Bei Fistelöffnungen im lateralen Halsbereich ist neben der klassischen lateralen Halsfistel auch an fistulierende Entzündungen (Lymphknotentuberkulose, Aktinomykose) zu denken.

### 4.3.2 Mediane Halszyste und -fistel

► **Pathogenese und Klinik.** Die Pathogenese der medianen Halszyste und -fistel steht im Zusammenhang mit der embryonalen Entwicklung der Schilddrüse im Sinne einer unvollständigen Okklusion des Ductus thyreoglossus, der temporär im Rahmen des Deszensus der Schilddrüse vom Foramen caecum des Zungengrundes in den unteren Halsbereich entsteht. Je nach Ausprägung kann Plattenepithel oder auch ektopes Schilddrüsengewebe in den Zysten enthalten sein. Die medianen Halsfisteln werden als sekundäres Phänomen nach Entzündung oder Punktions einer medianen Halszyste interpretiert.

Eine prallelastische, schluckbewegliche Raumforderung unterhalb des Zungenbeins wird in der Regel erstmals im Kindesalter bemerkt. In manchen Fällen wird die Raumforderung auch erst im Erwachsenenalter symptomatisch, da sie dann zur sichtbaren Größe heranwächst (► Abb. 4.6). Entzündliche Affektionen von medianen Halszysten können zu schluckabhängigen Schmerzen führen. Ausmaße, die zu einer Beeinträchtigung der Atmung führen, stellen eine Rarität dar.

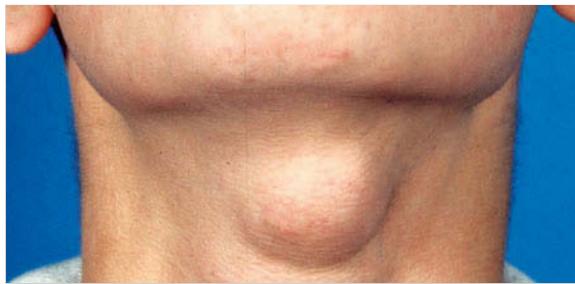


Abb. 4.6 Mediane Halszyste.

► **Diagnostik.** Die Abklärung der medianen Halszyste und -fistel erfolgt mittels Ultraschall und FNAC. Im Ultraschall findet sich – wie auch bei der lateralen Halszyste – das typische Bild eines echoarmen oder echoleeren, glatt begrenzten Hohlraums mit dorsaler Schallverstärkung. Entzündungen oder ektope Schilddrüsengewebe führen zu einer sonografisch nachvollziehbaren Zunahme der Echogenität des Zysteninhalts. Bei der Ultraschalluntersuchung muss kontrolliert werden, ob eine Schilddrüse an typischer Stelle vorhanden ist, um eine Atopie oder Agenesie ausschließen zu können. Weitere bildgebende Verfahren sind bei unkomplizierten Fällen nicht erforderlich.

### M!

#### Merke

Bei der Abklärung einer medianen Halszyste muss auf das Vorhandensein einer normal konfigurierten Schilddrüse geachtet werden.

► **Differenzialdiagnosen.** Differenzialdiagnostisch muss an Laryngozelen, Lymphangiome, zystische Schilddrüsenknoten, Lipome oder zystisch veränderte Lymphknoten gedacht werden.

### 4.3.3 Vaskuläre Fehlbildungen

► **Lymphangiom.** Das Lymphangiom (zystisches Hygrom) entsteht durch eine pathologische Erweiterung von Lymphgefäßen in den ersten 4–6 Wochen der Schwangerschaft. Der Halsbereich stellt eine Prädilektionsstelle für das Auftreten von Lymphangiomen dar. Diese zystisch degenerierten Hohlräume haben keinen Anschluss an das Lymphgefäßsystem und finden somit keinen Abfluss in das venöse System. Im Halsbereich treten sie vor allem lateral auf und breiten sich im posterioren Halsdrittel aus. Sie tendieren zu expansivem Wachstum und können somit nicht nur im Kindesalter, sondern auch bei (jungen) Erwachsenen ein Problem darstellen. Eine kleinzytisch solide Form wird von der häufigeren multi-zystisch-großzystischen Variante unterschieden. Eine spontane Regression wird nicht beobachtet. Das Lymph-

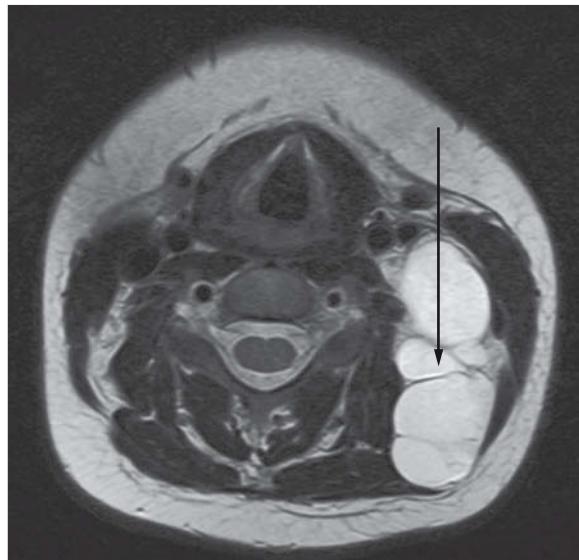


Abb. 4.7 Lymphangiom. MRT eines zervikalen Lymphangioms (Pfeil).

angiom imponiert als kissenartige, weiche Schwellung am seitlichen Hals mit teils beträchtlichem Ausmaß. Größenschwankungen werden je nach Füllungszustand beobachtet. Je nach Größe können Begleitsymptome wie Dyspnoe oder Stridor vorkommen.

Für die Abklärung reicht bei kleineren Formationen die Ultraschalluntersuchung samt FNAC (Lymphozyten). Bei den größeren Lymphangiomen sollte eine MRT erfolgen, um den expansiven und teils infiltrativen Charakter sowie die Ausdehnung in die Tiefe besser beurteilen zu können (► Abb. 4.7).

► **Hämangiom.** Hämangiome sind gutartige, von Gefäßen ausgehende Raumforderungen (Gefäßektasien) und präsentieren sich als rötlich-bläulich verfärbte Hautareale mit teils exophytischem Wachstum. Der Kopf-Hals-Bereich stellt mit 60 % eine Prädilektionsstelle für Hämangiome dar, allerdings befinden sich davon wiederum nur 4 % am Hals. Nach der Blickdiagnose kann die farbkodierte Dopplersonografie wichtige Zusatzinformationen liefern. Da sich ein Großteil der Hämangiome bis zur Pubertät zurückbildet, stellt diese Entität im Erwachsenenalter eine Rarität dar.

### 4.3.4 Andere Fehlbildungen

**Dermoidzysten** gehören zur Gruppe der Teratome und können unterschiedliche Gewebe mit ektodermaler Dominanz enthalten (z. B. Haare, Schweißdrüsen, Talgdrüsen). Selten können sie im Halsbereich (< 10 %) vorkommen und werden dann als kugelige, gut verschiebbliche subkutane Raumforderung offensichtlich.

Der *Morbus Klippel-Feil* mit kongenitalen Halswirbelsynostosen, evtl. in Kombination mit hoher Spina bifida, ist die klinisch wichtigste muskuloskelettale Fehlbildung. Sie manifestiert sich als Kurzhals („Froschhals“) mit Bewegungseinschränkung.

Eine weitere Fehlbildung in dieser Gruppe ist die *Halsrippe*, eine am 7. Halswirbel ansetzende, in der Regel einseitige Rippe mit knorpeliger oder bindegewebiger Verbindung zum Brustbein. Eine Halsrippe ist bei etwa 1 % der Menschen zu finden und verursacht in der Regel keine Beschwerden. In seltenen Fällen löst sie jedoch auch Symptome im Sinne des Halsrippensyndroms aus (Nervenirritation, Störungen des Blutflusses in der A. und V. subclavia). Bei entsprechendem Verdacht kann ein Nachweis durch konventionelles Röntgen geführt werden.

## 4.4 Entzündungen der Halsweichteile

Bei den Entzündungen des Halses werden oberflächliche von tiefen Entzündungen abgegrenzt. Die oberflächlichen Entzündungen betreffen die Haut und ihre Anhangsgelände (z. B. Furunkel, Karbunkel, Erysipel etc.). Diese Pathologien werden hier nicht besprochen. Die tiefen Entzündungen betreffen die eigentlichen Halsweichteile. Hier werden diffuse Formen (phlegmonöse Entzündungen) von umschriebenen Formen (abszedierende Entzündungen) unterschieden. Auf die entzündlichen Veränderungen der Halslymphknoten wird gesondert eingegangen.

### 4.4.1 Tiefe Halsinfektionen

#### Halsabszess

► **Ausgangsorte.** Halsabszesse können von unterschiedlichen Strukturen ausgehen. Ein möglicher Ausgangsort sind entzündliche Veränderungen der *Tonsillen* (Tonsillitis, Peritonsillarabszess). Hier breitet sich das Abszessgeschehen im parapharyngealen Raum aus (Parapharyngealabszess). Aufgrund der anatomischen Verhältnisse der Faszienlogen des Halses steht der Parapharyngealraum zwischen dem mittleren und tiefen Blatt der Halsfaszien mit dem Mediastinalraum in Verbindung. Absinkende Abszesse aus dem Parapharyngealraum können somit zur lebendbedrohlichen Komplikation einer Mediastinitis führen. Abszedierende Lymphadenitiden können bei Einschmelzung Halsabszesse zur Folge haben.

Weitere Möglichkeiten stellen *otogene* oder *dentogene* Infekte dar. Als Bezold-Mastoiditis wird ein Abszess bezeichnet, der sich von der Mastoidspitze in den M. sternocleidomastoideus und andere angrenzende Halsweichteile hinein absenkt. Dentogene Infektionen können je nach betroffenem Zahn zu Abszessformationen submental und submandibulär führen. Weitere Ausgangsorte für Halsabszesse sind die großen *Kopfspeicheldrüsen*. Hier entsteht der Abszess auf dem Boden einer eitrigen Sialadenitis (z. B.



Abb. 4.8 Halsabszess. Halsabszess der rechten Halseite (Pfeil) bei abszedierender Lymphadenitis. GSM: Glandula submandibularis, ACC: A. carotis communis, MSCM: M. sternocleidomastoideus.

bei Sialolithiasis). Auch laterale oder mediane *Halszysten* werden nicht selten im Rahmen einer abszedierenden Entzündung erstdiagnostiziert.

► **Klinik.** Klinisch imponieren Halsabszesse als schmerzhafte Schwellung des betroffenen Areals. Die bedeckende Haut kann gerötet sein. Eine Schonhaltung des Halses und eine Kieferklemme können je nach Lokalisation und Ausgangsort hinzukommen. Als allgemeine Symptome sind Fieber, Schüttelfrost und entsprechende Veränderungen der Laborparameter (CRP-Erhöhung, Leukozytose) möglich. Je nach Größe der Formation des Abszesses kann der Betroffene unter Dyspnoe leiden.

► **Diagnostik.** Im Rahmen der Bildgebung gelingt der Abszessnachweis mit Ultraschall oder CT (bei tiefer gelegenen Formationen). Hier findet sich dann typischerweise eine zentral hypodense Raumforderung mit starker Kontrastmittelanhäufung im Randbereich (► Abb. 4.8). Bei einer Punktions- oder Incision eines Abszesses sollte darauf geachtet werden, auch Material für die mikrobiologische Diagnostik zu gewinnen.

#### Halsphlegmone

Die Halsphlegmone bezeichnet eine diffuse Form der Entzündung der Halsweichteile. Auch hier muss an die Verbindung der unterschiedlichen Logen des Halses mit dem Mediastinum gedacht werden. Ursächlich sind fortgelei-

tete Entzündungen der oberen Luft- und Speisewege. Diese Form der Entzündung findet sich häufiger bei immunsupprimierten Patienten.

► **Nekrotisierende Fasziitis.** Eine Sonderform der Halsphlegmone stellt die nekrotisierende Fasziitis dar. Hierbei handelt es sich um eine besonders aggressive Form einer tiefen Halsinfektion, die durch eine Kombination verschiedener Erreger ( $\beta$ -hämolyzierende Streptokokken, anaerobe Keime wie *Proteus*, *Fusobakterien* etc.) verursacht wird. Diese potenziell letale Infektion (Mortalität 20–40 %) führt rasch zu Nekrosen der Halsweichteile (Fettgewebe, Muskulatur), die durch die Gasbildung auch als Krepitation palpieren können. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer fulminanten Ausbreitung auf die Haut mit einer Rötung, die fleckförmig-inhomogen wird und sich bei Nekrose der Haut dunkelrot bis bläulich-livide verfärbten kann. Ohne frühzeitige chirurgische Intervention kommt es zum Schock mit Multiorganversagen.

In der *Diagnostik* kommen Laboruntersuchungen (CRP, Blutbild, Prokalzitonin), CT und intraoperative mikrobiologische bzw. histologische Analysen zum Einsatz.

### 4.4.2 Entzündliche Erkrankungen der Halslymphknoten

Die Nähe zu den oberen Luft- und Speisewegen führt überproportional häufig zu entzündlichen Affektionen der Halslymphknoten.

#### Akute zervikale Lymphadenitis (akute Lymphadenitis colli)

Gesunde Lymphknoten im Halsbereich können in aller Regel nicht palpiert werden, sodass tastbare oder druckdolente Lymphknoten am Hals in den meisten Fällen als Zeichen einer unspezifischen, akuten Lymphadenitis zu interpretieren sind. Die Region des tastbaren Lymphknotens gibt einen Hinweis auf den Sitz des infektiösen Primärherds (Tonsille, Zähne, Speicheldrüse, Ohr, Haut). Häufig besteht ein allgemeines Krankheitsbild mit reduziertem Allgemeinzustand und Fieber. Wenn die Lymphknotenschwellungen über einen Zeitraum von mehr als 4 Wochen persistieren, spricht man von einer chronischen Lymphadenitis.

##### Merke

Nach dem Zeitmuster wird die akute Lymphadenitis mit einer Dauer unter 4 Wochen von der chronischen Lymphadenitis, die länger als 4 Wochen dauert, abgrenzt.

Meist muss bei einer akuten zervikalen Lymphadenitis keine spezifische Diagnostik eingeleitet werden. In man-

chen Spezialfällen lässt sich allerdings aufgrund der klinischen Symptomatik ein klarer Hinweis auf den verursachenden Keim finden. Dies gilt insbesondere für virale Infektionen wie die infektiöse Mononukleose, die beim Vollbild mit einer generalisierten Lymphadenitis und einer akuten Tonsillitis (schmierige, gräuliche Beläge) imponiert. Auch bei der akuten HIV-Infektion können Beschwerden im Sinne einer zervikalen oder generalisierten Lymphadenitis in Verbindung mit grippeähnlichen Symptomen auftreten. Führt eine akute Lymphadenitis im Verlauf zu stärkeren Schmerzen und einer Hautrötung im betroffenen Areal, muss an eine Komplikation im Sinne einer abszedierenden Lymphadenitis (s. Kap. 4.4.1, Abschnitt „Halsabszess“) gedacht werden.

#### Chronische zervikale Lymphadenitis

► **Diagnostik.** Bei einer länger als 4 Wochen dauernden zervikalen Lymphknotenschwellung sind differenzialdiagnostische Abklärungen angezeigt. Hierbei ist auch je nach Alter des Patienten und möglichen Begleitsymptomen bzw. Risikofaktoren an eine maligne Ursache zu denken (s. Kap. 4.5.2). Aus diesem Grund ist die Indikation zur FNAC oder histopathologischen Diagnostik im Anschluss an die Ultraschalluntersuchung großzügig zu stellen.



##### Merke

Die Indikation zur feingeweblichen Diagnostik mittels Feinnadelpunktion bzw. histopathologischer Untersuchung eines entfernten Lymphknotens muss großzügig gestellt werden, um eine maligne Tumorerkrankung nicht zu übersehen.

Zusätzlich zum Ausschluss eines malignen Geschehens kann die zytologische oder histopathologische Diagnostik auch Hinweise auf spezifische Ursachen einer chronischen Lymphknotenentzündung liefern. Hierbei sollte daran gedacht werden, dass neben der Gewebegewinnung zur pathologischen Diagnostik auch Gewebe für die *mikrobiologischen Techniken* (Mikroskopie, Kultur) gewonnen wird. Daneben helfen auch eine exakte Anamnese (Herkunft, Haustiere, sonstiger Tierkontakt, Fernreisen, Ernährungsgewohnheiten, Medikamente) mögliche spezifische Ursachen von Lymphknotenentzündungen näher einzugrenzen. Aus der Kombination von bildgebender (Ultraschall, ggf. Röntgenuntersuchung des Thorax), zytologischer (ggf. histopathologischer), mikrobiologischer und serologischer Diagnostik sollte es möglich sein, spezifische Ursachen der Entzündung zu erkennen. Hierbei ist insbesondere bei der serologischen Diagnostik darauf zu achten, dass aus der Fülle der infrage kommenden Erregerkonstellationen eine auf die Patientenanamnese spezifisch ausgerichtete Auswahl erfolgt.

**Tab. 4.9** Wichtige spezifische Ursachen einer zervikalen Lymphadenitis.

Ursache	spezifische Diagnostik
infektiöse Mononukleose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leberwerterhöhung</li> <li>• Serologie</li> <li>• Ultraschall Abdomen (Hepatosplenomegalie)</li> </ul>
Toxoplasmose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serologie</li> <li>• FNAC (epitheloidzellige Lymphadenitis)</li> </ul>
Tuberkulose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FNAC, Histopathologie (Granulome, Riesenzellen, epitheloidzellige Lymphadenitis)</li> <li>• PCR (Mycobacterium tuberculosis, atypische Mykobakterien)</li> <li>• Kultur (Mycobacterium tuberculosis, atypische Mykobakterien)</li> <li>• γ-Interferon-Test (QuantiFERON-Test)</li> <li>• Tuberkulin-Test</li> <li>• Röntgen-Thorax</li> </ul>
Sarkoidose (Morbus Boeck)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FNAC, Histopathologie (epitheloidzellige Granulome)</li> <li>• Röntgen-Thorax</li> <li>• ACE-Bestimmung</li> </ul>
Zytomegalie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serologie</li> </ul>
HIV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serologie</li> <li>• PCR</li> </ul>
Katzenkratzkrankheit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serologie (<i>Bartonella henselae</i>)</li> <li>• PCR</li> <li>• FNAC (retikulär-abszedierende Lymphadenitis)</li> </ul>
Tularämie (Hasenpest)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serologie (<i>Francisella tularensis</i>)</li> </ul>
Lues (Syphilis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TPHA-Test</li> <li>• Serologie</li> <li>• PCR</li> </ul>

ACE: Angiotensin Converting Enzyme, FNAC: Feinnadelaspirationszytologie, HIV: humanes Immundefizienz-Virus, PCR: Polymerasekettenreaktion, TPHA: Treponema-pallidum-Hämaggulutinations-Assay

- **Ursachen.** Eine Übersicht über die wichtigsten spezifischen Ursachen einer zervikalen Lymphadenitis zeigt ► Tab. 4.9. Seltene Sonderformen der chronischen zervikalen Lymphadenitis sind das Rosai-Dorfman-Syndrom, die Kikuchi Lymphadenitis und das Castleman-Lymphom. Diese sind in Kap. 22.4.3 im Abschnitt Lymphadenopathie ungeklärter Ursache (S.678) detailliert beschrieben.

## 4.5 Tumoren des äußeren Halses

### 4.5.1 Gutartige Tumoren

#### Lipom

Lipome sind die häufigsten gutartigen Geschwülste im Halsbereich. Sie zeigen sich als weiche, umschriebene, indolente und langsam wachsende Raumforderungen und können uni- oder multilokulär auftreten.

- **Diagnostik.** Die Diagnose ergibt sich in Regel aus der klinischen Untersuchung und der Sonografie. Bei Letzterer findet sich meist eine gekapselte Formation im subkutanen Fettgewebe, die die gleiche Echogenität wie das subkutane Fett aufweist. Da es sehr selten eine maligne Entartung von Lipomen (Liposarkome) geben kann, wird eine ergänzende FNAC empfohlen.

- **Zervikale Lipomatose.** Als Sonderfall ist die zervikale Lipomatose (Morbus Madelung, ► Abb. 4.9a) anzusehen. Hier findet sich eine diffuse Vermehrung des Fettgewebes im gesamten Hals- und Nackenbereich. Die schubweise auftretende Proliferation des Fettgewebes weist keine klare Kapsel oder Septen auf und kann sich mit zungenartigen Ausläufern zwischen sämtlichen Halsweichteilen ausbreiten. Die genaue Pathogenese ist nicht geklärt. Die Erkrankung findet sich vorwiegend bei Männern in der 4.–6. Lebensdekade in Kombination mit gesteigertem Alkoholkonsum. Zur Bestimmung der Ausdehnung ist eine MRT des Halses sinnvoll (► Abb. 4.9b).

#### Neurinome, Neurome und Neurofibrome

**Neurinome** sind gutartige Geschwülste, die von den Schwann-Hüllzellen peripherer Nerven ausgehen. Sie finden sich am Hals typischerweise im Bereich der Hirnnerven (N. vagus, N. glossopharyngeus und N. accessorius), des Sympathikus sowie des Plexus cervicalis und brachialis. Je nach Größe können die Tumoren Schmerzen verursachen; eine Dysfunktion der betroffenen Nerven ist eher selten. Die Abklärung erfolgt je nach Lage des Befundes mittels MRT-Bildgebung (z.B. im Parapharyngealraum) oder Ultraschall. Eine FNAC ist nur bei oberflächlichen Befunden möglich.

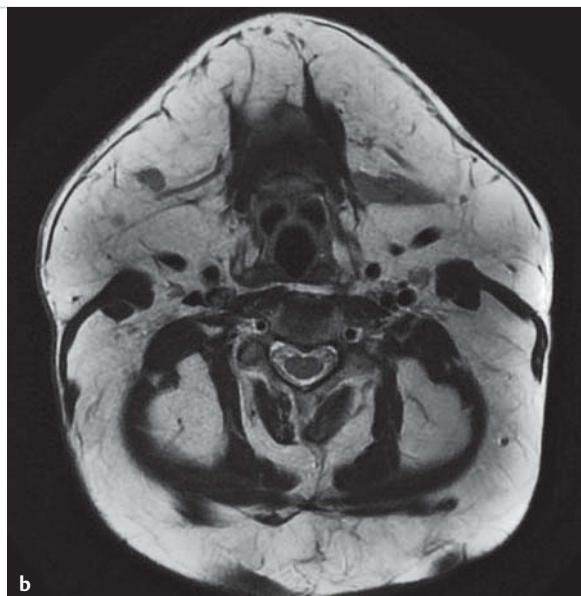


Abb. 4.9 Morbus Madelung.

a Patient mit zervikaler Lipomatose.

b T2-gewichtete MRT bei Morbus Madelung. Das diffus vermehrte Fettgewebe imponiert hell.

**Neurome** entstehen im Rahmen von Reparaturvorgängen nach chirurgischen Eingriffen (Neck Dissection, Parotidektomie), bei denen Nerven des Plexus cervicalis durchtrennt wurden (z. B. N. auricularis magnus). Die relativ derben, kleinen Tumoren können Schmerzen und Missempfindungen, insbesondere bei Berührung, verursachen.

**Neurofibrome** weisen histologisch neben Schwann-Zellen noch bindegewebige Strukturen auf. Sie kommen im Bereich der Haut des Halses im Rahmen der Neurofibromatose vor.

## Paragangliome

Paragangliome (Glomustumoren) entstehen im Halsbereich aus den nicht adrenergen Paraganglien in der Region des Glomus caroticum und des Glomus vagale. Sie sind langsam wachsende, gutartige Tumoren, die allerdings in manchen Fällen auch infiltrieren und entarten können. Sie können solitär, aber auch multilokulär vorkommen. Bei der multilokulären Form ist die häufigste Kombination das beidseitige Vorkommen von Paragangliomen im Bereich der Karotisbifurkation (► Abb. 4.10). Die multilokulären Typen können einem autosomal-dominanten Erbgang folgen.

► **Klinik.** Klinisch findet sich eine schmerzlose, derbe Raumforderung auf Höhe der Karotisbifurkation (Glomus caroticum) oder kaudal davon (Glomus vagale). Bei fortschreitendem Wachstum können Hirnnervenparese auftreten (Hypoglossus- oder Vagusparese) mit eingeschränkter Zungenbeweglichkeit, Heiserkeit und Schluckstörungen.

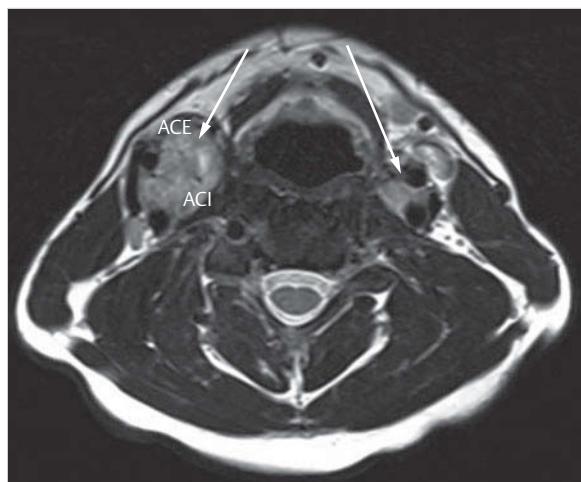


Abb. 4.10 MRT eines beidseitigen Glomus-caroticum-Tumors (Pfeile). Insbesondere rechts erkennt man die typische Aufweitung der Karotisgabel. ACE: A. carotis externa, ACI: A. carotis interna.

► **Diagnostik.** Auskultatorisch lässt sich über dem Tumor gelegentlich ein schwirrend pulsierendes Geräusch hören. Die initiale bildgebende Abklärung erfolgt mittels Sonografie und gleichzeitiger Dopplersonografie. Hier findet sich eine echoarme, gut durchblutete Raumforderung, welche die Karotisgabel aufweitet. Bei entsprechendem Verdacht sollte eine MRT mit MR-Angiografie durchgeführt werden, die zur Diagnosstellung das Verfahren der Wahl ist (► Abb. 4.10, „Pfeffer-und-Salz-Muster“,

„Flow Voids“). Eine konventionelle Angiografie ist nur zur Embolisation des Tumors vor geplanter Resektion erforderlich. Eine FNAC ist zu unterlassen.

### Merke

Eine offene Biopsie oder eine Feinnadelpunktion ist bei Verdacht auf Paraganglioma caroticum oder vagale wegen des hohen Blutungsrisikos zu unterlassen.



## 4.5.2 Bösartige Tumoren

Maligne Tumoren im Halsbereich manifestieren sich überwiegend in den Halslymphknoten. Mesenchymale Malignome (Sarkome) sind im Halsbereich bei Erwachsenen extreme Raritäten und sollen hier nicht weiter berücksichtigt werden. Beim malignen Befall der Lymphknoten müssen die systemischen Erkrankungen (Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome) von den regionalen Lymphknotenmetastasen abgegrenzt werden.

### Zervikale Lymphknotenmetastasen

Die meisten Lymphknotenmetastasen stammen von Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes oder der Haut. Seltener sind maligne Melanome oder maligne Speicheldrüsen- oder Schilddrüsenkarzinome die Primärtumoren. Lymphknotenmetastasen können auch das erste Symptom der entsprechenden Erkrankung darstellen, da manche Raumforderung des Pharynx lange klinisch inapparent bleibt. Dementsprechend finden sich bei Karzinomen des Pharynx schon in etwa 50 % aller Fälle Lymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose des Tumoreitens. Je nach Primärtumorlokalisation werden unterschiedliche Lymphknotengruppen des Halses prioritär befallen. Eine Zuordnung von Lymphknotenregion und Lokalisation des Primärtumors findet sich in ▶ Tab. 4.10.

► **Diagnostik.** In der Abklärung von Halslymphknotenmetastasen kommen die klinische Untersuchung, der Ultraschall und die FNAC zum Einsatz. Es finden sich derbe, schlecht verschiebbliche, meist schmerzlose Schwellungen im Halsbereich mit Wachstumstendenz (▶ Abb. 4.11). Der Ultraschall lässt bis zu einem gewissen Grad eine Unterscheidung von tumorösen und entzündlichen Lymphknotenvergrößerungen zu. Typische Malignitätskriterien sind eine runde Form, ein Fehlen des echoreichen Hilus des Lymphknotens, das Auftreten von mehr als 3 vergrößerten Lymphknoten in einer Region und eine Unterbrechung der echoreichen Kapsel bzw. das extranodale Wachstum mit Infiltration von angrenzenden Strukturen (z.B. Gefäßen). Die FNAC oder Grobnadelbiopsie ermöglicht eine zytomorphologische oder histologische Zuordnung im Falle einer Metastase eines Plattenepithelkarzinoms.

**Tab. 4.10** Ort der Halslymphknotenmetastasierung in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors.

Halslymphknotenregion nach Robbins	mögliche Primärtumorregion
I (submental, submandibular)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lippe</li> <li>• Mundboden</li> <li>• Wange</li> <li>• Nase- und Nasennebenhöhlen</li> <li>• Speicheldrüsen</li> </ul>
II (kraniojugulär)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mundhöhle</li> <li>• Oropharynx (Tonsillen)</li> <li>• Larynx (supraglottisch)</li> <li>• Speicheldrüsen</li> </ul>
III (mediojugulär)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zungengrund</li> <li>• Larynx</li> <li>• Hypopharynx</li> </ul>
IV (kaudojugulär)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Larynx (subglottisch)</li> <li>• Hypopharynx</li> <li>• Schilddrüse</li> <li>• Ösophagus, Trachea (bei supraklavikulärer Lokalisation)</li> </ul>
V (posterores Halsdreieck)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nasopharynx</li> <li>• nuchale Kopfhaut</li> <li>• Magen, Bronchus (bei supraklavikulärer Lokalisation)</li> </ul>
VI (vorderes Kompartiment)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schilddrüse</li> <li>• Larynx (subglottisch)</li> <li>• Trachea</li> </ul>



**Abb. 4.11** Halslymphknotenmetastase bei Tonsillenkarzinom.

► **Primärtumorschreie.** Bei entsprechendem Verdacht oder beim Nachweis einer Lymphknotenmetastase sollte eine Suche nach dem Primarius eingeleitet werden. Dies erfolgt über eine HNO-Spiegeluntersuchung mit Endoskopie von Larynx und Pharynx. Sollte hier keine verdächtige Veränderung zu finden sein, kann eine PET-Untersuchung bei der weiteren Suche nach dem Primärtumor hilfreich sein. Findet sich trotz umfangreicher Suche nach PET und Blindbiopsien im Nasopharynx und Zungengrund oder einer diagnostischen Tonsillektomie auf der betroffenen Seite kein Primärtumor, wird von einem CUP-Syndrom (Cancer of unknown Primary) gesprochen.

**Merke****M!**

Der Halsbereich ist der häufigste Manifestationsort eines CUP-Syndroms.

**Maligne Lymphome**

Bei malignen Lymphomen kommt es zu einem unkontrollierten monoklonalen Wachstum von lymphatischen Zellen. Lymphatische Zellen finden sich in Lymphknoten, den Tonsillen, der Milz und dem Knochenmark. Das mittlere Erkrankungsalter für Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) liegt bei etwa 70 Jahren. Das Hodgkin-Lymphom, das deutlich seltener ist (NHL : Hodgkin-Lymphom = 8 : 1), hat ein niedrigeres Erstmanifestationsalter von etwa 45 Jahren. Beide Entitäten werden häufig zuerst durch eine Schwellung der Halslymphknoten auffällig (Hodgkin-Lymphome etwa in 70%). Daneben berichten Betroffene auch häufig über B-Symptome (Abgeschlagenheit, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust). Die Symptomatik in Bezug auf die Lymphknotenschwellungen kann sehr variabel sein. Insbesondere bei der Größenzunahme der Lymphknoten finden sich langsame oder rasch progrediente Schwellungen. Letztere sind ein klinischer Hinweis auf eine hochmaligne, aggressive Verlaufsform. Supraklavikuläre, derbe Lymphknotenformationen deuten eher auf einen Morbus Hodgkin hin.

► **Diagnostik.** Die Ultraschalluntersuchung erlaubt oft keine klare Zuordnung. Auffällig ist eine Häufung vergrößerter Lymphknoten im Sinne eines Konglomerats. Die Binnenstruktur ist in der Regel echoarm und die Kapsel erhalten. Die Hilusgefäße sind kräftig ausgebildet. Einen ersten klaren Hinweis auf ein Lymphom liefert die FNAC, erlaubt aber häufig keine exakte Klassifizierung des Lymphoms. Hierzu ist eine histologische Diagnostik mit immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen erforderlich. Diese ermöglicht die Differenzierung des Morbus Hodgkin von den unterschiedlichen Formen der Non-Hodgkin-Lymphome. Nach erfolgter Lymphomdiagnose ist im Rahmen von Staging-Untersuchungen nach weiteren Manifestationsorten des Lymphoms zu fahnden.

**Merke****M!**

Bei Verdacht auf ein Lymphom sollte bei der Lymphknotenbiopsie darauf geachtet werden, dass möglichst ein kompletter Lymphknoten mit intakter Kapsel extirpiert wird.

**4.6 Differenzialdiagnose der Speichelrüsenschwellungen**

Bei den Erkrankungen der großen Kopfspeichelrüsen müssen entzündliche, immunologische, obstruktive und neoplastische Ursachen in Betracht gezogen werden. Für die Region des Halses sind die jeweils paarig angelegten Unterkieferspeichelrüsen (Glandulae submandibulares) und die Ohrspeichelrüsen von Bedeutung. Die übrigen Speichelrüsen (Glandulae sublinguales und 600–1000 kleine Speichelrüsen) befinden sich im Mund- und Schlundbereich.

► **Anamnese.** Die meisten Erkrankungen der Kopfspeichelrüsen manifestieren sich als Drüsenschwellung. Hier ist die Anamnese für die Differenzialdiagnose bereits wegweisend. Insbesondere ist es entscheidend, ob die Schwellung schnell oder langsam aufgetreten ist und ob eine Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme besteht. Weiterhin muss eruiert werden, ob eine Drüse oder mehrere Drüsen symmetrisch betroffen sind. Eine polyglanduläre Schwellung deutet häufig auf einen systemischen Prozess hin und ist bisweilen mit Einschränkungen der Drüsensfunktion (zäher Speichel, trockener Mund) verbunden. In diesem Fall sollte auch nach Begleitsymptomen wie etwa Augentrockenheit oder Gelenkbeschwerden gefragt werden. Eine beeinträchtigte Funktion des N. facialis in Verbindung mit einer gleichseitigen Drüsenschwellung ist bis zum Beweis des Gegenteils in hohem Maße malignitätsverdächtig.

**Merke****M!**

Eine monoglanduläre Speichelrüsenschwellung mit gleichseitiger peripherer Fazialisparese ist dringend verdächtig für das Vorliegen eines Speichelrüsenmalignoms.

► Tab. 4.11 fasst die wichtigsten Differenzialdiagnosen der Speichelrüsenschwellung zusammen.

► **Bildgebung.** Bei der weiteren Abklärung von Speichelrüsenerkrankungen steht wiederum der Ultraschall im Vordergrund. Als zusätzliche Techniken kommen bei den Speichelrüsen auch die MR-Sialografie und die Sialendoskopie zur Anwendung. Mit der MR-Sialografie kann eine räumliche Darstellung des Gangsystems ohne Kontrastmittelgabe erfolgen. Dies erlaubt eine Diagnostik von Steinen und Gangabbrüchen, insbesondere was deren Ausmaß und Lokalisation angeht. Umschriebene Aussparungen des Gangsystems können als Stein interpretiert werden.

**Tab. 4.11** Differenzialdiagnose der Speicheldrüsenschwellung.

Gruppen	Erkrankungen
Sialadenitiden	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute bakterielle Sialadenitis (marantische, eitrige Parotitis, bei Sialolithiasis und anderen Gangobstruktionen)</li> <li>• akute virale Sialadenitis (Parotitis epidemica bei Mumps, Zytomegalievirus)</li> <li>• chronische Sialadenitis (nach Strahlentherapie, nach Radioiodtherapie)</li> <li>• polyzystische Parotitis (lymphoepitheliale Zysten bei HIV-Infektion, dysgenetische polyzystische Parotitis)</li> <li>• myoepitheliale Sialadenitis (Sjögren-Syndrom)</li> <li>• epitheloidzellige Sialadenitis (Sarkoidose, Heerfordt-Syndrom)</li> </ul>
Sialadenosen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• endokrine Sialadenosen (Diabetes mellitus, Klimakterium, Schilddrüsendysfunktion)</li> <li>• dystroph-metabolische Sialadenosen (Vitaminmangel, Anorexie, Leberzirrhose, Eisweißmangel, Bulimie)</li> <li>• medikamentöse Sialadenose (Antihypertensiva, Psychopharmaka)</li> </ul>
Speicheldrüsenneoplasien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• benigne Speicheldrüsentumoren (pleomorphes Adenom, Zystadenolymphom, Basalzelladenom)</li> <li>• maligne Speicheldrüsentumoren (Mukoepidermoidkarzinom, Azinuszellkarzinom, adenoidzystisches Karzinom, Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, Non-Hodgkin-Lymphom)</li> </ul>
obstruktive Speichel- drüsenschwellungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sialolithiasis</li> <li>• Gangstenosen, Gangstrikturen (traumatisch, tumorbedingt, postentzündlich)</li> </ul>

► **Sialendoskopie.** Die Sialendoskopie ist ein diagnostisches und therapeutisches Verfahren und kommt meist bei obstruktiven Speicheldrüsenerkrankungen zum Einsatz. Nach Dilatation des Ostiums der betroffenen Drüse in der Mundhöhle kann das Sialendoskop in das Gangsystem eingeführt werden. Neben der Diagnostik können über einen Arbeitskanal auch kleinere Steine extrahiert, Stenosen bougiert oder eine intrakanalikuläre Applikation von Medikamenten (z.B. Steroiden) vorgenommen werden.

## 4.6.1 Sialadenitiden

► **Akute Sialadenitiden.** Eine akute einseitige, schmerzhafte Schwellung einer Kopfspeicheldrüse zeigt alle klassischen Entzündungszeichen (Hautrötung, Schmerz, Schwellung, Überwärmung). In der Mundhöhle kann eine Schwellung des Ausführungsganges (Stenon- oder Wharton-Gang) mit geröteter Papille und Eiteraustritt (bisweilen erst nach Drüsenmassage) beobachtet werden. Als Ursache kommen eine direkte bakterielle Invasion über die Mundhöhle oder eine Stase des Speichels in der Drüse (Exsikkose bei marantischer Sialadenitis, Obstruktion bei Sialolithiasis) infrage. Allgemeine Infektionsdispositionen wie Diabetes mellitus oder Immunschwäche sowie schlechte Mund- und Zahnhygiene begünstigen das Auftreten einer *bakteriellen* Sialadenitis. Als Komplikation muss an die Möglichkeit einer Abszessbildung gedacht werden.

Eine beidseitige schmerzhafte Speicheldrüsenschwellung kommt bei Virusinfektionen vor. Hier ist in erster Linie die *Parotitis epidemica* (Mumps, Ziegenpeter) mit ihren bekannten Komplikationen (Meningitis, Enzephalitis, Orchitis, Pankreatitis, einseitige Ertaubung) zu erwähnen. Die Diagnose ist über die typische Klinik und serologische Untersuchungen zu stellen. Bei begleitender Pankreatitis findet sich eine Erhöhung der Amylase.

► **Autoimmune Sialadenitiden.** Als Sonderformen der chronischen Sialadenitis sind die autoimmunen Sialadenitiden zu erwähnen. Sie kommen als myoepitheliale Sialadenitis beim Sjögren-Syndrom sowie als epitheloidzellige Sialadenitis im Rahmen der Sarkoidose vor.

Beim *Sjögren-Syndrom* ist die Diagnosestellung über die Erstmanifestation einer Parotisschwellung häufig. Es sind überwiegend Frauen ( $m : w = 1 : 9$ ) betroffen. Neben der typischen Klinik mit rezidivierenden Schwellungen der Kopfspeicheldrüsen, Sicca-Symptomatik des Mundes und der Augen finden sich wegweisende Befunde in der Ultraschalluntersuchung der Speicheldrüsen und der Labordiagnostik (Rheumafaktor, antinukleäre Antikörper, SSA- und SSB-Autoantikörper). Eine Probebiopsie aus den kleinen Speicheldrüsen der Unterlippe, die in etwa 60–70% im Sinne einer lymphozytären Sialadenitis mitbetroffen sind, kann die Diagnose weiter erhärten.

In 1–6% aller Sarkoidoseerkrankungen (*Morbus Boeck*) kommt es zu einer Mitbeteiligung der Glandula parotidea (epitheloidzellige Sialadenitis). Selten findet sich die Erstmanifestation dieser Systemerkrankung in der Ohrspeicheldrüse. Das Heerfordt-Syndrom (Febris uveoparotidea) ist eine spezifische Verlaufsform der Parotitis im Rahmen einer Sarkoidose mit Fieber, Parotisschwellung, Uveitis und Fazialisparese.

## 4.6.2 Sialolithiasis

Die Sialolithiasis fällt typischerweise durch eine essensabhängige Schwellung der betroffenen Speicheldrüse auf. Etwa 80% der Steine treten in der Glandula submandibularis und knapp 20% in der Glandula parotidea auf. Steine in den anderen Speicheldrüsen sind eine Rarität. Die Schwellung verschwindet meist nach dem Essen wieder. Bei längerer intraglandulärer Stase besteht das Risiko einer bakteriellen Sialadenitis. Die Steine sind Ausfällungen von angereicherten organischen Speichelbestandtei-

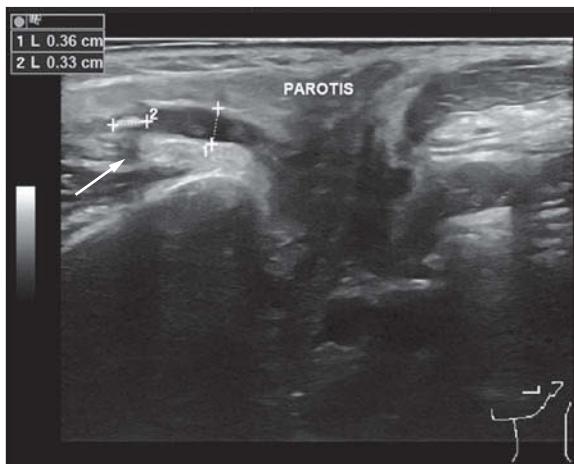


Abb. 4.12 Speichelstein in der Glandula parotidea. Ultraschallbild eines Speichelsteins (2) im Ausführungsgang der Glandula parotidea mit Gangdilatation (1) und Schallschatten (Pfeil).



Abb. 4.13 Pleomorphes Adenom der Glandula submandibularis links (Pfeil).

M!

#### Merke

Bei Speicheldrüsentumoren gilt: Je kleiner die Drüse, umso höher die Wahrscheinlichkeit für ein Malignom.

len. Eine signifikante Häufung anderer Steinleiden (Gallenblase, Harnblase, Niere) findet sich bei Betroffenen nicht. Diagnostisch kann eine bimanuelle Palpation hilfreich sein. Weitere Abklärungen erfolgen mittels Ultraschall, CT oder MRT (► Abb. 4.12).

### 4.6.3 Sialadenosen

Unter dem Begriff der Sialadenose werden nichtentzündliche Schwellungen der großen Kopfspeicheldrüsen subsummiert, die durch eine systemische Ursache entstanden sind. Die Schwellungen treten symmetrisch und meist im Bereich der Parotiden auf. Sie sind weich, schmerzlos und diffus. In der Regel besteht keine Assoziation mit der Nahrungsaufnahme. Bei Massage der Drüsen lässt sich enoral der Austritt von trübem und zähem Speichel aus der Papille des Ductus parotideus beobachten. Mögliche Ursachen sind in ► Tab. 4.11 aufgeführt. In vielen Fällen bleibt die Pathogenese unklar.

### 4.6.4 Tumoren der Kopfspeicheldrüsen

Die überwiegende Anzahl der Neoplasien der großen Kopfspeicheldrüsen sind gutartiger Natur. Als Faustregel gilt: Je kleiner die Speicheldrüse ist (z. B. Glandula sublingualis oder kleine Speicheldrüsen), desto höher ist die Rate der Malignome. Die meisten epithelialen Neoplasien (ca. 70 %) liegen im lateralen Anteil der Gl. parotidea. Neben der Ultraschalluntersuchung hilft auch die FNAC bei der Diagnosestellung.

### Benigne Speicheldrüsentumore

Die gutartigen Tumoren der Kopfspeicheldrüsen manifestieren sich in der Regel als schmerzlose, weiche bis derbe, gut verschiebbliche Knoten mit langsamem Wachstum über Monate bis Jahre. Die Fazialisfunktion ist intakt.

► **Pleomorphes Adenom.** Als häufigster gutartiger Tumor ist das pleomorphe Adenom (Mischtumor) der Glandula parotidea oder submandibularis zu nennen (► Abb. 4.13). Die Diagnose kann anhand der Anamnese sowie der klinischen Untersuchung vermutet werden; weitere Hinweise geben die Feinnadelpunktion und die Sonografie.

M!

#### Merke

Auf eine offene Biopsie ist beim pleomorphen Adenom wegen der Gefahr einer Aussaat von Tumorzellen mit späteren multikulären Tumorrezidiven unbedingt zu verzichten!

Ein plötzliches rasches Adenomwachstum mit Umgebungsinfiltation und Fazialisparese spricht für eine maligne Entartung, die in 3–5 % der Fälle nach längerem gutartigem Verlauf auftreten kann.

► **Zystadenolymphom.** Fast ausschließlich bei älteren Männern (4.–7. Lebensdekade) findet sich das Zystadenolymphom (Warthin-Tumor), das auch bilateral und multizystisch auftreten kann. Der Tumor kommt bei Rauchern



Abb. 4.14 Zystadenolympom der Parotis. Großes Zystadenolympom der linken Glandula parotidea.

achtmal häufiger als bei Nichtrauchern vor. Es handelt sich um einen weichen bis prallelastischen Tumor im Bereich des Parotisunterpolys (► Abb. 4.14). Eine maligne Entartung ist nicht bekannt.

### Maligne Speicheldrüsentumoren

Bei den malignen Speicheldrüsentumoren gibt es eine große Anzahl von Subtypen, die nur am histopathologischen Muster voneinander unterschieden werden können. Die Aussagekraft der Zytologie ist in diesem Fall begrenzt. Dennoch gilt auch hier, dass – wenn irgend möglich – eine offene Biopsie zugunsten einer kompletten Exzision vermieden werden sollte.

► **Klinik.** Der klinische Verdacht liegt nahe bei einem raschen Wachstum über Wochen bis Monate mit Tumorinfiltration in die Haut und die tieferen umgebenden Weichteile. Der Tumorknoten kann vor allem zu Beginn schmerzlos sein. Pathognomonisch für das Vorliegen eines adenoidzystischen Karzinoms (alte Bezeichnung „Zylindrom“) sind Schmerzen oder Missemfindungen bei Berührung der betroffenen Speicheldrüse. Dieses Phänomen liegt an der Wachstumsform des adenoidzystischen Karzinoms entlang von Nerven. Palpatorisch sind Speicheldrüsenmalignome in der Regel derb und schlecht abgrenzbar. Die Fazialisparese bei einem Parotistumor ist ebenso ein klarer klinischer Hinweis für ein malignes Geschehen. Das Gleiche gilt für vergrößerte regionäre Lymphknoten. Insbesondere das adenoidzystische Karzi-

nom tendiert zur Fernmetastasierung, sodass die posttherapeutische Nachbeobachtungsphase hier den üblichen Zeitraum von 5 Jahren überschreiten sollte. Die häufigsten Malignome der Kopfspeicheldrüsen sind in der ► Tab. 4.11 aufgeführt.

► **Differenzialdiagnosen.** Da die Ohrspeicheldrüse Lymphknoten enthält, kann sie auch zum regionären Metastasierungsziel bei Plattenepithelkarzinomen oder Melanomen der Haut werden. Ebenso ist das Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen in der Parotis möglich. Im Rahmen der lymphatischen Aktivierung bei einem Sjögren-Syndrom kann es zu einer monoklonalen Gammapathie bis hin zu einem Non-Hodgkin-Lymphom, insbesondere vom MALT-Typ, in der Parotis kommen.

## 4.7 Veränderungen der Stimme und der Sprache

Störungen der Stimme können mit Veränderungen im Halsbereich assoziiert sein. Aus diesem Grund werden sie an dieser Stelle des Buches besprochen. Da sie in fachlichem Zusammenhang mit Störungen der Sprache und des Sprechens stehen, werden auch diese Störungen im Folgenden erläutert.

### 4.7.1 Erworbene Sprachstörungen bei Erwachsenen

Die Sprache ist das wichtigste zwischenmenschliche Kommunikationsmittel. Sprache stellt eine komplexe Leistung dar, die mittels verbaler Kommunikation die Vermittlung von geistigen Inhalten ermöglicht. Sie ist dem Sprechen und der Phonation (Stimme) übergeordnet.

► **Aphasie.** Eine funktionierende Sprache setzt eine synchronisierte Aktivität in bestimmten kortikalen und subkortikalen Netzwerken voraus. Krankhafte Veränderungen in diesem System können zu einer erworbenen Störung der Sprache (Aphasie) führen. Je nach Schädigungs-ort und -ausmaß können produktive oder perzeptive Funktionen ganz oder teilweise ausgefallen sein. Die häufigste Ursache ist eine Minderdurchblutung in den sprachrelevanten Arealen des Gehirns (meist in der dominanten, linken Hemisphäre). Die betroffenen *kortikalen Areale* liegen im Bereich des präfrontalen Kortex, der Sylvianen Fissur, dem temporalen Gyrus und der Insula. *Subkortikale Läsionen* betreffen den Thalamus oder die Basalganglien. Zu 80 % sind ischämische Insulte für die Schädigungen verantwortlich. Die übrigen 20 % verteilen sich auf Blutungen, Tumoren, Schädel-Hirn-Traumata und degenerative Erkrankungen. Je nach Schädigungsgrad und -ort werden verschiedene Formen der Aphasie unterschieden (► Tab. 4.12). Oft finden sich bei entspre-

Tab. 4.12 Klassifikation, Schädigungsart und Leitsymptome der wichtigsten Aphasieformen [6].

	amnestische Aphasie	Wernicke-Aphasie	Broca-Aphasie	globale Aphasie
Schädigungsart	hinteres Versorgungsgebiet der A. cerebri media	Versorgungsgebiet der A. temporalis superior	vordere Mediaastgruppe, vordere Insula	ausgedehnte Läsion im Mediastromgebiet
Leitsymptom	Wortfindungsstörungen	Paragrammatismus Paraphasien, Neologismen, Jargon	Agrammatismus, Sprechapraxie	Sprachautomatismen
Sprachfluss	meist nicht gestört, Suchverhalten, Ersatzstrategien	meist nicht gestört, teils überschießend	eingeschränkt, oft dysarthrisch	eingeschränkt, oft dysarthrisch
Verstehen/Kommunikation	leicht bis mittelgradig gestört	mittelgradig bis stark gestört	mittelgradig bis stark gestört	stark bis sehr stark gestört

Paraphasien: Wortverwechslungsstörungen; Neologismen: Wortneubildungen; Paragrammatismus: Verlust der Fähigkeit zur richtigen grammatischen Satzkonstruktion; Agrammatismus: Fehlen einer grammatischen Satzkonstruktion

chenden Schädigungen im Gehirn zusätzlich zur Aphasie auch Störungen, die das Lesen (Dyslexie) oder Schreiben (Dysgrafie) betreffen.

## 4.7.2 Erworben Sprechstörungen bei Erwachsenen

► **Dysarthrie.** Erworbene neurogene Sprechstörungen entstehen durch Schädigungen des zentralen oder peripheren Nervensystems. Die Planung oder Programmierung der Sprache ist nicht betroffen, sondern deren Steuerung und Ausführung. Der Überbegriff für derartige Störungen ist die Dysarthrie. Da neben einer beeinträchtigten Sprechmotorik (verwaschene, undeutliche Artikulation) auch eine Veränderung der Stimmqualität oder der Sprechatmung vorliegen kann, wird auch der Begriff der Dysarthrophonie gebraucht. Dysarthrische Sprechstörungen lassen sich überwiegend bei neurologischen, aber auch bei internistischen Erkrankungen finden. Die Hauptursachen für Dysarthrien sind:

- zerebrovaskuläre Erkrankungen (zerebrale Ischämien/Blutungen)
- Schädel-Hirn-Traumata
- degenerative Erkrankungen der Basalganglien (Morbus Parkinson, Chorea Huntington)
- degenerative Erkrankungen des Kleinhirns (rein zerebelläre oder olivopontozerebelläre Atrophien, spinorebelläre Erkrankungen)
- Infektions- und Entzündungskrankheiten (multiple Sklerose, Enzephalitis)
- Tumoren
- Intoxikationen
- schwere Hypoxien
- Medikamenten Nebenwirkungen (Barbiturate, Neuroleptika, Tranquillizer)

► **Dysglossie.** Sprechstörungen, die durch eine Verletzung oder tumoröse Veränderung der Sprechorgane im Mundbereich (Zunge, Lippen, Gaumen, Zähne etc.) zu stehen kommen, werden als Dysglossie bezeichnet. Bei komplexen Schädigungen (z.B. Gesicht-Schädel-Trauma mit Hirnverletzung und Kiefertrauma) kann eine Kombination von Aphasie, Dysarthrie und Dysglossie auftreten.

► **Sprechapraxie.** Von der Dysarthrie muss die Sprechapraxie abgegrenzt werden. Bei der Sprechapraxie geht man von einer Störung der Programmierung der Sprechbewegung aus. Sie tritt häufig in Verbindung mit Aphasien auf und wurde früher auch als „motorische Aphasie“ bezeichnet. Die Sprechstörung resultiert in diesem Fall nicht aus einer Parese oder Tonusänderung der orofazialen oder oropharyngealen Muskulatur (wie bei der Dysarthrie), sondern in einer Störung der Bewegungsabläufe beim Sprechen. Ursächlich sind Ischämien der A. cerebri media, die bestimmte Bereiche des Motorkortex betreffen.

## 4.7.3 Stimmstörungen

► **Dysphonie und Aphonie.** Unter einer Stimmstörung (Dysphonie) versteht man eine Einschränkung der Leistungs- und Belastungsfähigkeit der Stimme, die mit einer Veränderung des Stimmklanges einhergeht. Das Ausmaß der Stimmklangveränderung kann von einer leichten Heiserkeit bis hin zum Stimmverlust (Aphonie) reichen. Nach den Ursachen werden organisch bedingte Stimmstörungen und funktionelle (nicht organische) Formen unterschieden. Allerdings ist die Abgrenzung in der Praxis nicht immer einfach, da sich aus einer organischen Stimmstörung eine zusätzlich funktionelle Komponente entwickeln kann und umgekehrt. Aus diesem Grund existiert auch der Begriff der gemischt funktionell-organischen Stimmstörung. Sollte es sich um eine isolierte Störung der Singstimme handeln, so wird von einer „Dysodie“ gesprochen.

**Tab. 4.13** Häufige nicht organische Stimmstörungen.

Diagnose	Ursache
funktionelle Dysphonie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• unökonomischer Stimmgebrauch (hyperfunktionell)</li> <li>• Stimmermüdigkeit (hypofunktionell)</li> </ul>
psychogene Stimmstörung (psychogene Aphonie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• psychische Belastung, Stress</li> <li>• traumatische Erfahrungen</li> </ul>
spastische Dysphonie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• unklar</li> </ul>
Mutationsstimmstörung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Störungen im Ablauf der Mutationsphase</li> </ul>

**Tab. 4.14** Häufige organische Stimmstörungen.

Diagnose	Ursache
Larynxkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• maligne Neoplasie</li> </ul>
Stimmlippenknötchen, Kontaktgranulom, Sängerknötchen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stimmlicher Fehlgebrauch, Stimmüberlastung</li> </ul>
akute oder chronische Laryngitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bakterielle oder virale Infektionen</li> </ul>
GERD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• posteriore Laryngitis durch Reflux von Magensäure</li> </ul>
Reinke-Ödem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nikotinabusus</li> <li>• weibliches Geschlecht</li> </ul>
Stimmlippenpolyp	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nach akuter oder chronischer Laryngitis</li> <li>• unphysiologische Stimmüberlastung</li> </ul>
Stimmlippenlähmung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Larynxkarzinom oder Hypopharynxkarzinom (mechanisch bedingt)</li> <li>• Schilddrüsenkarzinom (zervikale Rekurrensläsion)</li> <li>• idiopathisch (Virusinfektion, im Rahmen einer Grippe)</li> <li>• nach Strumektomie (zervikale Rekurrensläsion)</li> <li>• Bronchial- oder Ösophaguskarzinom (mediastinale Rekurrensläsion)</li> <li>• Gefäßerkrankungen (z. B. Aortenaneurysma)</li> </ul>
Stimmlippenpapillom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• virale Genese (HPV-Infektion)</li> </ul>
Stimmlippenzyste	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Störung der kleinen Schleimdrüsen in der Kehlkopfschleimhaut</li> </ul>
Stimmlippenhämatom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Larynxtrauma</li> <li>• Intubationstrauma</li> <li>• Stimmüberlastung</li> </ul>
GERD: gastroösophageale Refluxkrankheit, HPV: humanes Papillomavirus	

► **Diagnostik.** Die primäre Diagnostik einer Stimmstörung erfolgt beim Hals-Nasen-Ohren-Arzt oder Phoniatrer. Da Heiserkeit auch ein Primärsymptom einer malignen Erkrankung sein kann (z. B. Larynxkarzinom, Rekurrensparese bei Schilddrüsenkarzinom) sollte eine frühzeitige Abklärung in die Wege geleitet werden. Eine differenziertere Analyse einer Dysphonie erfolgt durch die endoskopische Laryngoskopie, die Stroboskopie, die subjektive auditive Stimmbeurteilung und die apparative Stimmfeldmessung.

### Merke

Jede ätiologisch unklare Heiserkeit sollte nach 4 Wochen laryngoskopisch abgeklärt werden.

► Tab. 4.13 und ► Tab. 4.14 geben einen Überblick über die Ursachen organischer und nicht organischer Stimmstörungen.

## Literatur

- [1] Damman F, Bootz F, Cohnen M et al. Bildgebende Verfahren in der Kopf-Hals-Diagnostik. Dtsch Arztebl 2014; 111: 417–423
- [2] de Bondt RB, Nelemans PJ, Hofman PA et al. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. Eur J Radiol 2007; 64: 266–272
- [3] Dwivedi RC, Masterson L, Alam M. An adult with a neck lump. BMJ 2013; 347: f5473
- [4] Esser D. Erkrankungen des Halses. Laryngorhinootologie 2012; 91: 391–404
- [5] Haynes J, Arnold KR, Aguirre-Oskins C. Evaluation of neck masses in adults. Am Fam Physician 2015; 91: 698–706
- [6] Huber W, Poeck K, Springer L. Klinik und Rehabilitation der Aphasie. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013
- [7] Jecker P. Sonographische Differenzialdiagnose von Raumforderungen der Halsweichteile. HNO 2011; 59: 139–144
- [8] Probst R, Grevers G, Iro H. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2008
- [9] Robbins KT, Shahar AR, Medina JE et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 134: 536–538
- [10] Schwetschenau E, Kelley DJ. The adult neck mass. Am Fam Physician 2002; 66: 831–838
- [11] Siegmüller J, Bartels H. Leitfaden Sprache Sprechen Stimme Schlucken. 4. Aufl. München: Urban und Fischer in Elsevier; 2014
- [12] Sproll C, Naujoks C. Speicheldrüsenschwellungen-Differenzialdiagnosen. Zahnmedizin up2date 2013; 7: 553–576
- [13] Strutz J, Mann W, Hrsg. Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010
- [14] Thierauf J, Hoffmann TK, Bommer M et al. Stellenwert der Feinnadelaspirationszytologie und Stanzbiopsie im Kopf-Hals-Bereich. Laryngorhinootologie 2015; 94: 311–316
- [15] Werner JA. Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich. 1. Aufl. Heidelberg: Springer; 2002

# Kapitel 5

## Nicht schmerzhafte Symptome im Bereich des Thorax

5.1	Husten, Auswurf, Hämoptoe	118
5.2	Strukturelle Lungen- veränderung	123
5.3	Hilusvergrößerung und Mediastinalverbreiterung	180



# 5 Nicht schmerzhafte Symptome im Bereich des Thorax

## 5.1 Husten, Auswurf, Hämoptoe

K. E. Bloch, S. Ulrich; unter früherer Mitarbeit von E. W. Russi

### 5.1.1 Überblick und Einteilung

#### Kernpunkte



- Akuter Husten ist häufig, tritt meist im Rahmen eines Virusinfekts auf und ist selbstlimitierend, während chronischer Husten (über 8 Wochen anhaltend) einer Abklärung bedarf.
- Hämoptoe (Auswurf von Blut) ist bei Rauchern bis zum Beweis des Gegenteils verdächtig auf das Vorliegen eines Bronchuskarzinoms, oft aber Resultat einer chronischen Bronchitis.
- Eine Major-Hämoptoe (Aushusten größerer Mengen von reinem Blut) erfordert eine sofortige Diagnostik und Therapie.

#### Einteilung und Ursachen

Husten, Auswurf und Dyspnoe sind die Kardinalsymptome von Erkrankungen des Respirationstraktes. Häufig kommen sie alle zusammen vor. Oft steht, je nach zugrunde liegender Lungenkrankheit, eines im Vordergrund. So sind Husten und Auswurf bei chronischen Atemwegserkrankungen häufig (z.B. bei chronisch obstruktiver Lungenkrankheit, chronischer Bronchitis, Asth-

ma bronchiale, Bronchiektasen). Je nach Schweregrad der Erkrankung, d.h. dem Grad des pulmonalen Funktionsdefizits, kommt als weiteres Symptom Dyspnoe dazu (s. Kap. 6). Bei interstitiellen Lungenkrankheiten steht häufig die Atemnot im Vordergrund, während ein unproduktiver Husten ein häufiges lästiges Begleitsymptom darstellt. Infektionskrankheiten der Lunge verursachen oft Husten und Auswurf, der vor allem bei Bronchiektasen oder einem Lungenabszess voluminös sein kann. Blutiger Auswurf kann bei Lungenentzündung, Bronchiektasen und beim Bronchuskarzinom auftreten.

► **Husten.** Im klinischen Alltag ist es wichtig, zwischen akutem und chronischem Husten, definiert als Husten, der länger als 8 Wochen anhält, zu differenzieren. Der akute Husten ist meist durch eine Virusinfektion verursacht und erfordert in der Regel keine Abklärung, sofern er nicht lediglich ein Begleitsymptom anderer abklärungsbedürftiger Symptome (wie akute Dyspnoe) ist. Der chronische Husten kann dagegen viele Ursachen haben (► Tab. 5.1) und muss abgeklärt werden.

► **Auswurf.** Auswurf hat eine toxische Schädigung oder Entzündung im Bereich des Respirationstrakts zur Ursache. Farbe und Konsistenz des Auswurfs geben Hinweise auf die Ätiologie (z.B. gelb/grün bei Entzündung, weißlich und zäh bei Asthma).

► **Hämoptoe.** Bei Hämoptoe, dem Auswurf von Blut, unterscheidet man Minor-Hämoptoe (geringe Blutbeimengungen auf dem Sputum) und Major-Hämoptoe (Aushusten von reinem Blut).

Tab. 5.1 Ursachen des chronischen Hustens.

	Kinder	Erwachsene
häufig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperreakтивität nach Virusinfekt</li> <li>• Asthma bronchiale</li> <li>• gastroösophagealer Reflux/pulmonale Aspiration</li> <li>• „Upper Airway Cough Syndrome“ (auch sinu-bronchiales Syndrom)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperreakтивität nach Virusinfekt</li> <li>• chronische Bronchitis (Rauchen)</li> <li>• „Upper Airway Cough Syndrome“ (auch sinu-bronchiales Syndrom)</li> <li>• Asthma bronchiale</li> <li>• gastroösophagealer Reflux</li> <li>• Linksherzinsuffizienz</li> <li>• ACE-Hemmer</li> <li>• rezidivierende Aspirationen</li> </ul>
selten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fremdkörperaspiration</li> <li>• Bronchiolitis nach Virusinfekt</li> <li>• zystische Fibrose</li> <li>• primäre ziliäre Dyskinesie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchuskarzinom</li> <li>• tracheobronchialer Fremdkörper</li> <li>• nicht asthmatische eosinophile Bronchitis</li> <li>• Tuberkulose</li> <li>• Bronchiektasen</li> <li>• okkulte Pneumonien</li> <li>• interstitielle Lungenerkrankungen (einschließlich Sarkoidose)</li> <li>• Zwerchfellkrankheiten</li> <li>• psychogen</li> </ul>



## 5.1.2 Differenzialdiagnostisches Management

Es gilt zu eruieren, ob Husten und Auswurf das Hauptsymptom darstellen oder Begleitsymptome anderer u.U. bedrohlicher Symptome sind (v.a. Dyspnoe) und ob sie akut oder chronisch sind. Bei Rauchern ist eine Hämoptoe stets verdächtig auf ein Bronchialkarzinom. Eine Major-Hämoptoe muss notfallmäßig abgeklärt werden. Husten infektiöser Genese geht häufig mit Fieber, Rhinosinusitis oder anderen Affektionen der oberen und unteren Atemwege einher.

### Merke

Bei trockenem chronischem Husten ist auch stets nach einer ACE-Hemmer-Einnahme zu fragen.

► Tab. 5.2 fasst die Basisdiagnostik bei chronischem Husten und Hämoptoe zusammen. ► Tab. 5.3 zeigt die Triage bei Husten, die die richtige Versorgungsumgebung für die Patienten gewährleistet. Eine Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei chronischem Husten ist in ► Abb. 5.1 dargestellt.

**Tab. 5.2 Diagnostik bei chronischem Husten.**

Untersuchung	Erläuterungen
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatik: trockener Husten, Auswurf, Hämoptoe, Fieber, Heiserkeit, atemabhängige Schmerzen, andere Beschwerden wie Rhinitis, Kopf-, Glieder- und Muskelschmerzen etc.</li> <li>• Medikamentenanamnese (ACE-Hemmer)</li> <li>• Verschlechterung/Verbesserung</li> <li>• Berufsanamnese</li> <li>• Raucher?</li> </ul>
körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• v. a. Körpertemperatur, Perkussion, Auskultation</li> <li>• Begleitbefunde (Hautveränderungen, Lymphknotenvergrößerungen)</li> </ul>
Labor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutbild, Entzündungsparameter</li> <li>• je nach klinischem Bild Sputumdiagnostik, Tuberkulin-/IGRA-Test, Immunologie</li> </ul>
ggf. Bronchoskopie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• v. a. bei Major-Hämoptoe, mit bronchoalveolärer Lavage und/oder Biopsie, Histologie</li> </ul>
ggf. Thorax-CT, ggf. HNO-Abklärung, ggf. Ösophagusmanometrie	
ACE: Angiotensin Converting Enzyme, IGRA: Interferon-γ-Release-Assay	

**Tab. 5.3 Triage bei Husten.**

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
intensivpflichtig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• massiv beeinträchtigter Patient</li> <li>• massive Hämoptoe</li> <li>• Schock, schwere Anämie</li> <li>• schwere Hypoxämie, Hyperkapnie</li> <li>• Bewusstseinstrübung</li> <li>• starker Thoraxschmerz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchuskarzinom</li> <li>• Bronchiektasenblutung, Kavernenblutung</li> <li>• Vaskulitis</li> <li>• Lungenembolie</li> <li>• Fremdkörperaspiration</li> <li>• nach Thoraxtrauma</li> <li>• Pneumonie mit Sepsis, ARDS</li> <li>• schwere COPD- oder Asthmaexazerbation</li> </ul>
Hospitalisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stark beeinträchtigter Patient mit akut auftretender Symptomatik</li> <li>• moderate Hypoxämie, Hyperkapnie</li> <li>• Begleiterkrankheiten</li> <li>• leichte (Minor-)Hämoptoe</li> <li>• leichter Thoraxschmerz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonie (CRB-65-Score <math>\geq 1</math> oder 65-jährig und 1 Punkt)</li> <li>• COPD- oder Asthmaexazerbation</li> <li>• chronische rezidivierende Hämoptoe bei Bronchiektasen</li> <li>• Lungenembolie</li> <li>• Bronchuskarzinom</li> </ul>
ambulante Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wenig beeinträchtigter Patient</li> <li>• keine Hämoptoe</li> <li>• kein Thoraxschmerz</li> <li>• keine Begleiterkrankungen</li> <li>• chronischer Husten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akuter viraler respiratorischer Infekt</li> <li>• Pneumonie CRB-65-Score 1 oder 65-jährig und <math>&lt; 1</math></li> <li>• Asthma, COPD</li> <li>• Pneumonie</li> <li>• chronischer Husten bei Reflux, chronische Rhinosinusitis</li> </ul>

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CRB: Confusion – Respiratory Rate – Blood Pressure



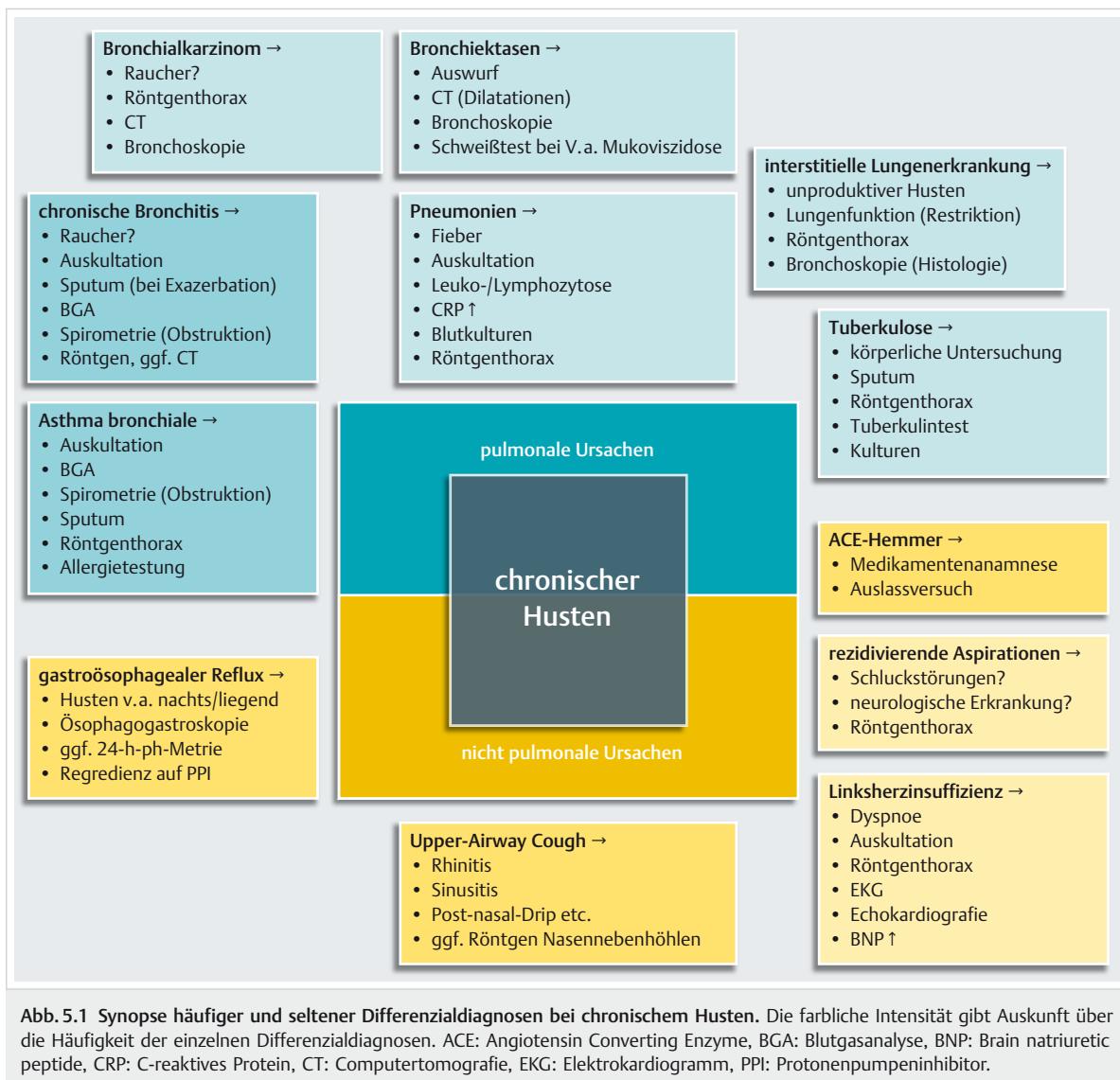


Abb. 5.1 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei chronischem Husten. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen. ACE: Angiotensin Converting Enzyme, BGA: Blutgasanalyse, BNP: Brain natriuretic peptide, CRP: C-reaktives Protein, CT: Computertomografie, EKG: Elektrokardiogramm, PPI: Protonenpumpeninhibitor.

## 5.1.3 Husten

► **Pathophysiologie.** Der Husten ist ein komplexer physiologischer Reflex, der durch Irritation von Hustenrezeptoren im Bereich der unteren und oberen Atemwege, der Nase und Nasennebenhöhlen ausgelöst wird. Er ist ein Schutzmechanismus gegen inhalative Noxen, ein wichtiger bronchialer Reinigungsmechanismus, ein Indikator für verschmutzte Luft und schließlich auch ein Kardinalsymptom von Lungenkrankheiten. Beim Gesunden ist der Husten die physiologische Antwort auf einen inhalativen Reiz, beim Kranken das häufigste und oft erste Symptom einer Lungenkrankheit. Es weist auf eine Störung der physiologischen mukoziliären Clearance hin, die ein intaktes respiratorisches Epithel und Bronchalsekret mit normalen rheologischen Eigenschaften voraussetzt.

Deshalb können akute und chronische Schädigungen im Bereich der unteren und oberen Atemwege zu Husten führen und müssen in die Differenzialdiagnose einbezogen werden. Häufigste Ursache für eine vorübergehende Störung der Clearance sind viral bedingte Entzündungen der unteren Atemwege. Häufigster Grund für eine permanente Beeinträchtigung der Clearance ist das Inhalieren von Zigarettenrauch.

Oft liegen kombinierte und ineinander übergehende Ursachen vor. Ein akuter, viral bedingter Husten kann zu einer protrahierten bronchialen Hyperreagibilität führen. Der dadurch bedingte persistierende Husten kann dann über Aktivierung der Bauchpresse für den Hustenreflex zu gastroösophagealem Reflux, nächtlichen Mikroaspirationen und wiederum chronischem Husten beitragen.

► **Klinik.** Man unterscheidet *akuten* von *chronischem*, und *unproduktiven*, d. h. trockenen, von *produktivem*, mit Auswurf verbundenem Husten.

*Akute Hustenepisoden* sind in jedem Alter häufig und werden meistens durch eine Virusinfektion der Luftwege oder durch Inhalation von Irritanzien (z. B. Rauch) verursacht. Die selbstlimitierende Symptomatik erfordert keine weitere Abklärung und benötigt keine oder nur eine symptomatische Therapie. *Chronischer Husten*, ein Husten, der definitionsgemäß länger als 8 Wochen persistiert, stellt nicht selten ein schwieriges differenzialdiagnostisches Problem dar.

## Chronischer Husten

► **Ätiologie.** Als Ursachen eines chronischen Hustens kommen je nach Alter des Patienten die in ► Tab. 5.1 aufgelisteten Erkrankungen in Frage.

Im *Kindesalter* sind es häufig protrahierte Virusinfekte oder eine bronchiale Hyperreaktivität nach einem Virusinfekt. Husten ist aber bei Kindern auch häufig ein wichtiger Hinweis auf ein Asthma bronchiale. Nicht verpasst werden dürfen eine Fremdkörperaspiration, eine zystische Fibrose und weitere Lungenkrankheiten, die zu Wachstums- und Gedeihstörungen führen können.

Beim *Erwachsenen* sind die chronische Bronchitis als Folge des Rauchens, das Asthma bronchiale, die chronische Rhinosinusitis („Upper-Airway Cough“) und der gastroösophageale Reflux die häufigsten Ursachen von chronischem Husten. Weitere Ursachen sind das Bronchuskarzinom, die nicht asthmatische eosinophile Bronchitis, berufs- oder noxeninduzierte Lungenkrankheiten, die Tuberkulose oder andere subakute oder chronische Lungeninfekte (einschließlich nicht tuberkulöse Mykobakteriosen) und diffuse Lungenparenchymerkrankungen (interstitielle Lungenkrankheiten verschiedener Ätiologien). Chronischer Husten kann auch Ausdruck einer Linksherzinsuffizienz sein und als Nebenwirkung einer Behandlung mit ACE-Hemmern auftreten. Bei älteren Menschen kommen zudem rezidivierende Aspirationen und aspirierte Fremdkörper als Hustenursachen in Frage.

## 5.1.4 Auswurf

► **Pathophysiologie.** Die Expektoration von Sputum, d. h. von Tracheobronchalsekret, ist ein wichtiges Symptom von Erkrankungen des Respirationstraktes. Normalerweise bedeckt eine ca. 5 µm messende Schleimschicht die Atemwege und schützt das Bronchialepithel vor inhalierteren Noxen. Die Sekretschicht wird kontinuierlich erneuert, durch die Flimmerhaare oralwärts transportiert und normalerweise verschluckt oder bei übermäßiger Produktion ausgehustet.

Jede Schädigung der Bronchialschleimhaut durch inhaledierte Schadstoffe, Mikroorganismen oder Entzündungen bewirkt eine Zunahme der Sputumproduktion. Auswurf ist somit ein Hinweis auf eine Schädigung oder Entzündung im Bereich des Respirationstraktes und die meisten Krankheiten der Atemwege (Bronchitis, Asthma, Bronchiiktasen) und z. T. auch des Lungenparenchyms (Pneumonie) sind durch Produktion von Sputum charakterisiert.

► **Aspekt und Zusammensetzung.** Je nach Farbe unterscheidet man mukosen (weißlichen) von mukopurulentem und purulentem (gelblichem) Auswurf. Die Gelb- oder Grünverfärbung des Sputums entsteht durch das Freisetzen von Leukoproteinen und Leukoverdinen aus den zerfallenden Entzündungszellen – seien es neutrophile oder eosinophile Granulozyten – und weniger durch Bakterienprodukte. Enthält das Sputum Blut, so färbt es sich von hellrot bis dunkelbraun, je nach Ausmaß und zeitlichem Ablauf der Blutung.

### Merke

Das Sputum ist das Produkt von Sekretions-, Transsudations-, Exsudations- und Exfoliationsvorgängen einer hochdifferenzierten Schleimhaut. Es spiegelt entzündliche und neoplastische Prozesse des Respirationstraktes wider.



Die zytologischen und bakteriologischen Untersuchungen des Sputums (Giemsa- und Gram-Präparat, Kultur) erlauben u. a. die Entzündung der Atemwege zu charakterisieren, neoplastische Prozesse aufzudecken und die für einen Infekt verantwortlichen Mikroorganismen (Bakterien, Pilze) zu identifizieren.

II

### Hämoptoe

► **Klinik.** Bei Auswurf von Blut spricht man von Hämoptoe. Eine Hämoptoe lässt sich in der Regel leicht von der Hämatemesis unterscheiden. Das Blut bei der Hämoptoe wird ausgehustet und ist hellrot. Bei der *Hämatemesis* wird Blut erbrochen, die Farbe ist dunkel, nicht selten mit Speiseresten vermengt, manchmal angedaut („Kaffeesatz-erbrechen“).

Man unterscheidet zwischen geringen Blutbeimengungen auf dem Sputum („Minor-Hämoptoe“) und Aushusten von größeren Mengen reinen Blutes („Major-Hämoptoe“). Blutbeimischungen auf dem Sputum werden häufig durch Läsionen einer entzündlich hämorrhagisch veränderten Schleimhaut verursacht. Sie sind bei Atemwegsinfektionen oder bekannten Bronchiektasen meist selbst-limitierend und daher nicht auf jeden Fall abklärungsbedürftig. Bei Rauchern bedarf aber auch eine Minor-Hämoptoe, insbesondere wenn sie rezidivierend ist, unbedingt einer weiteren Abklärung und ist bis zum Beweis des Gegenteils verdächtig auf das Vorliegen eines Bronchuskarzinoms.

Eine *Major-Hämoptoe* entsteht durch Platzen einer Bronchialarterie in der Wand einer alten Tuberkulose-Kaverne, eines Aspergilloms oder eines Bronchuskarzinoms und muss im Hinblick auf eine sofortige Therapie (chirurgische Resektion, ggf. Embolisation von Bronchialarterien) notfallmäßig lokalisiert werden. Eine weitere Ursache für die Major-Hämoptoe ist die alveolare Hämorrhagie, die meist im Zusammenhang mit einer pulmonalen Kapillaritis im Rahmen von systemischen Entzündungs-krankheiten, aber auch ohne Entzündung bei Linksherz-insuffizienz, Blutungskrankheiten oder unter Antikoagulation vorkommen kann. Das Risiko, dass der Patient an einer durch Hämoptoe bedingten Asphyxie stirbt, hängt vom Ausmaß der Blutung ab, wobei eine adäquate Beurteilung anhand der ausgehusteten Blutmenge schwierig bis nicht möglich ist, da Teile des Blutes aspiriert oder verschluckt werden. Zudem kann eine Major-Hämoptoe mit mengenmäßig wenig ausgehustetem Blut Vorbote eines unvermittelt einsetzenden eigentlichen „Blutsturzes“ sein.

► **Ätiologie.** Folgende Ursachen müssen bei Hämoptoe erwogen werden:

- **Häufige Ursachen:** Bronchuskarzinom, Bronchiektasen, chronische Bronchitis, Tuberkulose, Aspergillum, Lungenembolie, Herzinsuffizienz
- **Seltene Ursachen:** Fremdkörper, Aortenaneurysma, pulmonale arteriovenöse Malformationen, Granulomatose mit Polyangiitis (früher Morbus Wegener) und weitere Vaskulitiden mit pulmonaler Beteiligung (alveoläre Hämorrhagie), Bronchialzysten, arteriovenöse Fisteln, Lungenendometriose, Bronchialkarzinoïd, Mitralklappen-, kongenitale Herzkrankheiten, Endokarditis der Trikuspidalklappe, Lungenabszess, pulmonale Parasiten, Koagulopathien und Thrombozytendysfunktionen, Amyloidose.

► **Diagnostisches Vorgehen.** Zur Abklärung einer Hämoptoe sind CT und Bronchoskopie unerlässlich. Diese Methoden liefern komplementäre Informationen und erlauben meist eine Diagnose der zugrunde liegenden Erkrankung und eine Lokalisation der Blutungsquelle. Nicht selten findet man aber besonders bei Rauchern mit chronischer Bronchitis und unauffälligem CT bei der Bronchoskopie nur noch Blutreste und keine aktive Blutungsquelle mehr. Hier besteht kein weiterer Abklärungs- und Behandlungsbedarf, da Rezidive der Blutung selten sind.

### Literatur

- [1] Birring SS. Controversies in the evaluation and management of chronic cough. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 708–715
- [2] Haque RA, Usmani OS, Barnes PJ. Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? 2005; 127: 1710–1713
- [3] Yendamuri S. Massive Airway Hemorrhage. Thorac Surg Clin 2015; 25: 255–260
- [4] Sakr L, Dutau H. Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. Respiration 2010; 80: 38–58
- **Leitlinien**
- [5] DEGAM-Leitlinie 11: Husten. 2014. Im Internet: [http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S 3-Leitlinien/Langfassung\\_Leitlinie\\_Husten\\_20140323.pdf](http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S 3-Leitlinien/Langfassung_Leitlinie_Husten_20140323.pdf); Stand: 21.03.2016
- [6] Canning BJ, Chang AB, Bolser DC et al. Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report. Chest 2014; 146: 1633–1648
- [7] Gibson P, Wang G, McGarvey L et al. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016; 149: 27–44
- [8] Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: A clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. Ann Intern Med 2011; 155: 179–191

## 5.2 Strukturelle Lungenveränderung

K. E. Bloch, S. Ulrich; unter früherer Mitarbeit von E. W. Russi

### 5.2.1 Überblick und Einteilung

#### Kernpunkte

- Ist eine Veränderung des Thoraxröntgenbildes nicht aufgrund der Symptomatik, der klinischen Untersuchung, funktioneller Abklärungen und des Labors ätiologisch einzuordnen, sind eine CT und ggf. eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage und Biopsie zur Abklärung erforderlich.
- Die häufigste Ursache von Infiltraten und Konsolidationen im Thoraxröntgenbild ist eine Pneumonie. Hier gilt es, bezüglich des potenziellen Erregerspektrums zu Hause erworbene (Community-acquired Pneumonia, CAP), in einem Pflegeheim oder einer anderen Institution (Healthcare-associated Pneumonia, HCAP) und nosokomiale (Hospital-acquired Pneumonia, HAP) Pneumonien zu unterscheiden, ebenso Pneumonien von immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten.
- Die häufigsten mit Lungeninfiltraten einhergehenden Symptome sind Husten mit und ohne Auswurf, Dyspnoe und Fieber. Es gibt aber auch Lungeninfiltrate, die symptomarm oder völlig symptomlos sind und die als Zufallsbefund bei einer aus anderen Gründen durchgeführten Thoraxröntgenuntersuchung entdeckt werden.



#### Einteilung und Ursachen

Veränderungen des Thoraxröntgenbildes können auf einer Transsudation oder Exsudation von Flüssigkeit oder einer Ansammlung von entzündlichen, bindegewebigen oder neoplastischen Zellen im Lungenparenchym beruhen.

Eine Einteilung kann nach ätiologischen Gesichtspunkten (► Tab. 5.4) oder nach der radiologischen Morphologie erfolgen.

#### Morphologie von Thoraxröntgenbild-veränderungen

Die folgende Diskussion bezieht sich auf das konventionelle Thoraxröntgenbild. Eine wesentlich differenziertere Beurteilung der thorakalen anatomischen Strukturen ist anhand einer CT möglich, wobei eine spezielle Nomenklatur verwendet wird.

Bei der Differenzialdiagnose von Lungenverschattungen im Thoraxröntgenbild sind deren Ausdehnung und Verteilung sowie deren Muster von Bedeutung.

► **Ausdehnung.** Aufgrund der Ausdehnung im Thoraxbild lassen sich *lokalisierte* (lobäre Pneumonie, Tuberku-lom) von *diffusen* Verschattungen (fibrosierende Alveolitis, Pneumokoniosen) abgrenzen.

► **Infiltrate.** Ist die Lungenstruktur im Bereich einer Verschattung weitgehend erhalten, handelt es sich in der Regel um Lungeninfiltrate durch eine Entzündung oder Neoplasie. Je nach Befall der Lungenstrukturen unterscheidet man azinäre und interstitielle Muster.

*Azinäre Lungeninfiltrate.* Krankheiten mit Befall der Lungenazini (z. B. Pneumokokkenpneumonie) haben folgende Charakteristika:

- homogene Verschattung
- Tendenz zum Konfluieren
- unscharfe Begrenzung
- Air-Bronchogramm
- kein Volumenverlust

*Interstitielle Lungeninfiltrate.* Interstitielle Prozesse (z. B. fibrosierende Alveolitis) haben folgende Merkmale:

- milchglasartige Trübung
- inhomogene Verschattung
- lineare (Kerley-A-, -B- und -C-Linien) und retikuläre Zeichnung
- Knötchenbildung
- „Honeycombing“ (Wabenlunge)
- Volumenverlust

► **Konsolidation.** Bei einer Konsolidation handelt es sich um eine dichte Verschattung des Lungenparenchyms, innerhalb derer die Lungenstrukturen nicht mehr erkennbar sind. Dies kann z. B. bei einer Pneumonie oder einem Tumor der Fall sein.

► **Raumforderung.** Wird das Lungenparenchym verdrängt, spricht man von einer Raumforderung, die neoplastisch oder entzündlich (z. B. durch einen Abszess) bedingt sein kann.

► **Knoten/Rundherd.** Als Knoten oder Rundherde bezeichnet man rundliche, scharf begrenzte Verschattungen des Lungenparenchyms bis zu einer Größe von 3 cm. Sie können solitär oder multipel im Rahmen von Tumoren, Entzündungen und bei Exposition gegenüber anorganischen und organischen Stäuben auftreten (z. B. Silikose).



**Tab. 5.4** Ursachen von Thoraxröntgenbildveränderungen.

Ursachen	
Entzündungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infektiös           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ bakterielle Pneumonien</li> <li>◦ virale Pneumonien</li> <li>◦ Pilzpneumonien</li> <li>◦ parasitäre Pneumonien</li> <li>◦ Tuberkulose und atypische Mykobakteriosen</li> <li>◦ Abszesse</li> </ul> </li> <li>• nicht infektiös           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ physikalisch-chemische Pneumonien</li> <li>◦ Stauungspneumonie, Infarktpneumonie</li> <li>◦ entzündliche Lungenbeteiligung bei Kollagenosen, Vaskulitiden</li> <li>◦ eosinophile Pneumonien</li> </ul> </li> </ul>
diffuse Lungenparenchymerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• idiopathische Lungenfibrose</li> <li>• kryptogene organisierende Pneumonien</li> <li>• Kollagenosen</li> <li>• medikamentös/toxisch</li> <li>• Hypersensitivitätspneumonitis/exogen allergische Alveolitis</li> <li>• Pneumokoniosen</li> <li>• raucherassoziiert: desquamative interstitielle Pneumonitis/respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenkrankheit</li> <li>• Sarkoidose</li> <li>• pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose</li> <li>• Alveolarproteinose</li> <li>• Lymphangioleiomyomatose</li> </ul>
Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• benigne: Fibrome, Lipome, Chondrome, Osteome, Hamartome, Neurinome etc.</li> <li>• maligne           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Bronchialkarzinom</li> <li>◦ Bronchialzellkarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster</li> <li>◦ Sarkome, z. B. Kaposi-Sarkom</li> <li>◦ Lymphangiosis carcinomatosa</li> <li>◦ Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome</li> <li>◦ Lungenmetastasen</li> </ul> </li> </ul>
Fehlbildungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• arteriovenöse Aneurysmen</li> <li>• Zysten</li> <li>• Sequester</li> </ul>
Atelektasen	

► **Verschattungen mit zentraler Aufhellung.** Diese werden z.B. bei Abzessen (bakterielle Pneumonie mit Abszess, Kaverne bei Tuberkulose), Infarkten, Tumoren und Vaskulitiden (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, Morbus Wegener) gefunden und beruhen auf einem nekrotischen Gewebezerfall.

► **Weitere diagnostische Kriterien.** Bestimmte Kombinationen von radiologischen Befunden und deren Verteilung im Lungenparenchym sind für einige Lungenerkrankheiten, vor allem in der hochauflösenden CT diagnostisch (z.B. Langerhans-Zell-Histiozytose, Lymphangioleiomyomatose, Aspergillom). Andere Erkrankungen manifestieren sich dagegen radiologisch vielfältig und unspezifisch, sodass keine sichere diagnostische Zuordnung möglich ist (z.B. Sarkoidose, Pneumopathie durch Amiodaron).

## Symptomatik

► **Symptome und Begleitbefunde.** Am häufigsten gehen Husten (produktiv oder unproduktiv), Dyspnoe und Fieber mit Thoraxbildveränderungen einher. Gelegentlich ist der Auswurf blutig tingiert; bei einem Lungeninfarkt kann auch reines Blut ausge hustet werden.

Insbesondere bei *entzündlichen* Lungenerkrankungen besteht häufig Fieber, bei Pneumonien oft hochfieberhafte Temperaturen und Schüttelfrost. Weitere gehäuft vorkommende Begleitsymptome sind Malaise, Müdigkeit, Nachtschweiß und Myalgien.

Bei Lungenverschattungen im Rahmen von *Kollagenosen* sind es häufig die extrapulmonalen Manifestationen der Kollagenosen (Haut-, Gelenkerscheinungen, Herz- und Ösophagusbefall, Schluckbeschwerden, schmetterlingsförmiges Gesichtserythem), die auf die Ätiologie hinweisen.

**Tab. 5.5** Diagnostik bei Thoraxbildveränderungen.

Untersuchung	Erläuterungen
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>Symptomatik: Husten, Auswurf, Hämoptoe, Fieber, atemabhängige Schmerzen, andere Beschwerden</li> <li>zeitlicher Verlauf</li> </ul>
körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> <li>v. a. Perkussion, Auskultation</li> <li>Begleitbefunde (Hautveränderungen, Lymphknotenvergrößerungen, Beinschwellungen, Waden-druckschmerz, Gelenkveränderungen)</li> </ul>
Labor	<ul style="list-style-type: none"> <li>Blutbild, Entzündungsparameter</li> <li>je nach klinischem Bild Blutkulturen, Sputumdiagnostik, ggf. Antikörperdiagnostik, Urinstatus</li> </ul>
ggf. CT	
ggf. Bronchoskopie	<ul style="list-style-type: none"> <li>mit bronchoalveolärer Lavage und/oder transbronchialer Biopsie zur Histologiegewinnung</li> </ul>

**Tab. 5.6** Triage der Thoraxbildveränderungen.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
Behandlung in Intensivstation (beatmungspflichtig)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bild der „weißen Lunge“ oder extensive Infiltrate mit erniedrigter Sauerstoffsättigung</li> <li>respiratorische Partial- oder Globalinsuffizienz</li> <li>respiratorische Eschöpfung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ARDS (Acute respiratory Distress Syndrome)</li> <li>schwere Pneumonie evtl. mit Begleiterkrankungen (Herzinsuffizienz)</li> <li>akute interstitielle Pneumonie (Hamman-Rich-Syndrom)</li> </ul>
Hospitalisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>ausgeprägte Infiltrate mit erniedrigter arterieller Sauerstoffsättigung und/oder stark beeinträchtigter Patient</li> <li>Begleiterkrankungen, die sich durch den Lungenbefund stark verschlechtern können</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pneumonie bei alten oder immunsupprimierten Patienten (CRB-65-Score <math>\geq 1</math> oder 65-jährig und 1 Punkt; s. Kap. 5.2.3)</li> <li>Aspirationspneumonie</li> </ul>
ambulante Klärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>gering ausgeprägte Infiltrate oder Rundherd bei wenig beeinträchtigtem Patient</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>solitärer Rundherd</li> <li>Pneumokoniosen</li> <li>Hypersensitivitätspneumonitis</li> </ul>

**Merke**

Auf Hautveränderungen ist bei der körperlichen Untersuchung immer besonders zu achten, denn sie können auf eine Systemerkrankung hinweisen.

Thoraxbildveränderungen können aber auch mit nur sehr geringer Symptomatik gefunden werden oder lange Zeit symptomlos bleiben (z.B. kleines peripheres Bronchialkarzinom). Dann werden sie oft als Zufallsbefund bei einer aus anderen Gründen durchgeföhrten Thoraxröntgenuntersuchung entdeckt (z.B. Thoraxaufnahme zur Risikostratifizierung vor einem geplanten größeren operativen Eingriff).

## 5.2.2 Differenzialdiagnostisches Management

Thoraxbildveränderungen können aufgrund der klinischen Untersuchung vermutet werden, oft sind jedoch die Perkussion und Auskultation unergiebig. Bleibt die differenzialdiagnostische Einordnung anhand des konventionellen Thoraxröntgenbildes unbefriedigend, er-

laubt die thorakale CT eine deutlich differenziertere Beurteilung der thorakalen anatomischen Strukturen und der pathologischen Befunde.

Darüber hinaus muss die Basisdiagnostik, insbesondere bei Verdacht auf entzündliche Lungenerkrankungen, durch Laboruntersuchungen komplettiert werden. Sputumdiagnostik und Blutkulturen sind vor allem bei spezifischen pneumologischen Krankheiten (Bronchiektasen, V.a. Tuberkulose) oder Herzklappenfehlern sowie bei schweren hospitalisationsbedürftigen Lungenentzündungen angezeigt. Bei weiterhin unklaren Befunden ist ggf. eine bronchoskopische Abklärung mit bronchoalveolärer Lavage und/oder Biopsientnahme zur histologischen Untersuchung erforderlich. ► Tab. 5.5 fasst das diagnostische Vorgehen zusammen.

► Tab. 5.6 zeigt die Triage der Thoraxbildveränderungen, ► Abb. 5.2 eine Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Thoraxbildveränderungen.



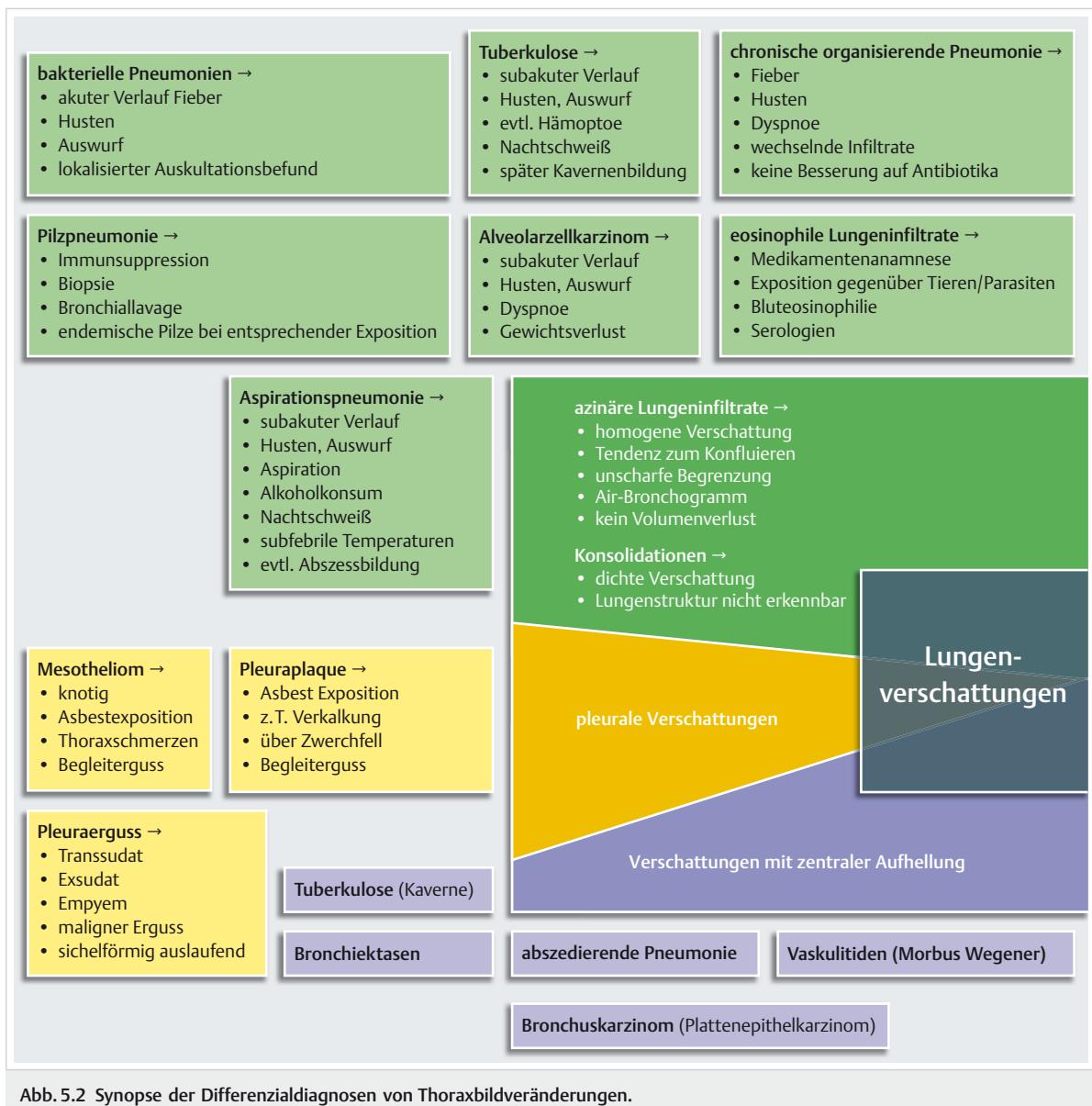


Abb. 5.2 Synopse der Differenzialdiagnosen von Thoraxbildveränderungen.

### 5.2.3 Infektiose Lungeninfiltrate (Pneumonien)

► **Definitionen.** Als *Infekt der unteren Atemwege* (Lower respiratory Tract Infection, LRTI) bezeichnet man eine akute Erkrankung (bis 3 Wochen Dauer) mit Husten als Leitsymptom und mindestens einem weiteren Symptom, das auf eine Atemwegsinfektion hinweist (wie z.B. Auswurf, Atemnot, pfeifende Atmung, Thoraxschmerzen) und Fehlen einer anderen Erklärung (wie z.B. Asthma oder Sinusitis). Das Vorliegen einer *Pneumonie* wird vermutet, wenn bei einer akuten Krankheit mit Husten zusätzlich lokalisierte Beschwerden im Thorax bestehen

und Fieber für mindestens 4 Tage, Dyspnoe oder Tachypnoe auftreten, für die es keine andere Erklärung gibt. Eine Pneumonie gilt als gesichert, wenn zusätzlich eine neue Verschattung im Thoraxröntgenbild erkennbar ist. Fehlen lokalisierte Beschwerden im Thorax und zeigt das Röntgenbild kein Infiltrat, geht man bei einem Patienten ohne vorbestehende Lungenerkrankung bei Zeichen einer LRTI von einer *akuten Bronchitis* aus.

Infektiose Pneumonien sind Entzündungen des Lungengewebes, die durch Mikroorganismen verursacht werden. Die klinische Präsentation wird vor allem durch die Art des Erregers (Bakterien, Mykobakterien, Viren, Pilze, Parasiten) und durch die Abwehrlage des Patienten

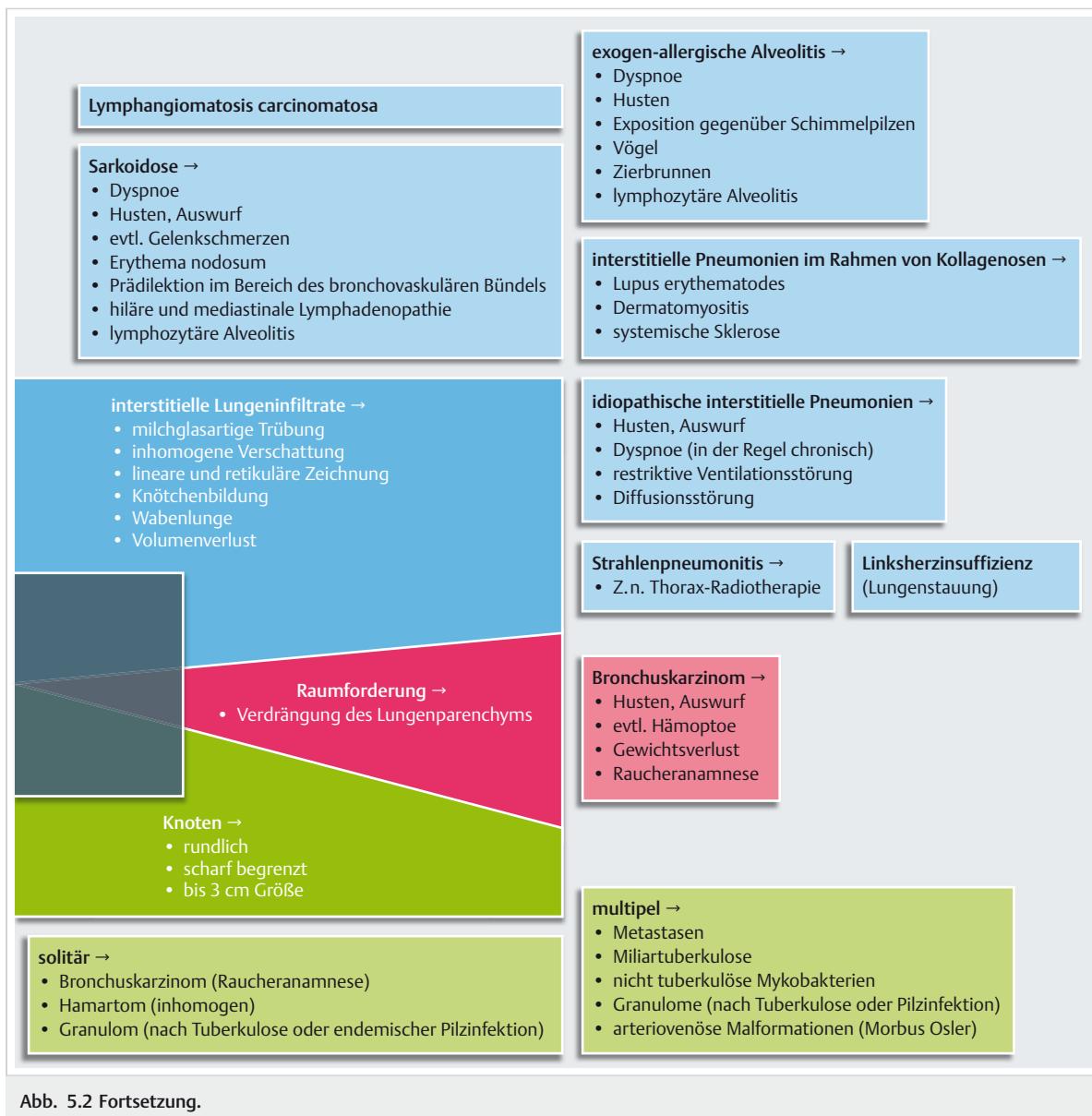


Abb. 5.2 Fortsetzung.

bestimmt. Die folgende Diskussion der einzelnen Krankheitsbilder ist nach der Art des Krankheitserregers gegliedert (► Tab. 5.7).

## Bakterielle Pneumonie

Bakterielle Pneumonien sind die häufigsten zum Tode führenden Infektionskrankheiten trotz breiter Anwendung von Antibiotika. Das Erregerspektrum variiert je nach Ort der Infektion (zu Hause, im Krankenhaus, in der Intensivstation), dem Alter der Patienten, Zusatzerkrankungen und der Immunitätslage. Von den bakteriellen Erregern verursachen Pneumokokken, *Haemophilus influ-*

*enzae*, gramnegative enterische Bazillen, Staphylokokken und Legionellen die meisten Pneumonien. Zusammen mit *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* und den respiratorischen Viren sind sie die häufigsten Erreger von Pneumonien, die außerhalb des Krankenhauses auftreten. Dagegen wird die Hälfte der Pneumonien hospitalisierter Patienten durch gramnegative Keime verursacht.



## Nicht schmerzhafte Symptome im Bereich des Thorax

**Tab. 5.7** Einteilung entzündlicher Lungeninfiltrate.

infektiöse Pneumonien	nicht infektiöse Pneumonien
<b>bakterielle Pneumonien</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>durch grampositive Keime:           <ul style="list-style-type: none"> <li>Streptococcus pneumoniae (Pneumokokken Typ 1–90), Streptokokken, Staphylokokken, Aktinomyzeten, Nokardien</li> </ul> </li> <li>durch gramnegative und lichtmikroskopisch nicht identifizierbare Keime:           <ul style="list-style-type: none"> <li>Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Klebsiellen, Brachamella (Moraxella) catarrhalis, E. coli, Proteus, Pseudomonas, Serratia, Chlamydia psittaci (Ornithose), Brucellen (Bang-Pneumonie), Legionella pneumophila, Rickettsien (Q-Fieber), Bacillus anthracis</li> </ul> </li> <li>durch grampositive und gramnegative Anaerobier:           <ul style="list-style-type: none"> <li>Bacteroides, Fusobacterium</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Mykobakteriosen</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mycobacterium-tuberculosis-Komplex:           <ul style="list-style-type: none"> <li>M. tuberculosis, M. bovis</li> </ul> </li> <li>nicht tuberkulöse Mykobakteriosen           <ul style="list-style-type: none"> <li>M.-avium-Komplex, M. kansaii, M. fortuitum, absecessus und chelonae, weitere</li> </ul> </li> </ul>	
<b>virale Pneumonien</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grippeviren, Adenoviren, Coronaviren (Severe acute respiratory Syndrome SARS; Middle East respiratory Syndrome MERS), Hantaviren, Pneumonien durch primär nicht pneumotrope Viren (Masern, Herpesviren)</li> </ul>	
<b>Pilzpneumonien</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pilzinfekte bei gestörter Immunabwehr:           <ul style="list-style-type: none"> <li>Candidiasis (Moniliasis), Aspergillose, Pneumocystis jiroveci, Mukormykose (Geotrichose), Kryptokokkose (Torulose)</li> </ul> </li> <li>endemische Pilzinfekte:           <ul style="list-style-type: none"> <li>Blastomykose, Histoplasmose, Kokzidiodomykose</li> </ul> </li> </ul>	
<b>parasitäre Pneumonien</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Toxoplasma gondii</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>physikalisch-chemische Pneumonie</li> <li>Pneumonien mit Eosinophilie (s. Kap. 5.2.5, eosinophile Lungeninfiltrate)</li> <li>entzündliche Lungeninfiltrate bei Kollagenosen (s. Kap. 5.2.6)</li> <li>als Folge von Kreislaufstörungen           <ul style="list-style-type: none"> <li>Infarktpneumonie</li> </ul> </li> </ul>

## Einteilung

► **Nach Ort der Erkrankung und Immunitätslage.** Für das diagnostische und therapeutische Vorgehen ist die Unterscheidung zwischen Pneumonien, die außerhalb des Krankenhauses (Community-acquired Pneumonia, CAP), und solchen, die im Krankenhaus oder anderen Institutionen (z. B. Pflegeheim) erworben wurden, entscheidend. Als „Hospital-acquired Pneumonia“ (HAP) definiert man eine Pneumonie, die mehr als 48 h nach Aufnahme im Krankenhaus auftritt, als ventilatorassoziierte Pneumonie (VAP) eine Pneumonie die 48–72 h nach Intubation und Einleitung einer Beatmung auftritt. Der Ausdruck „Healthcare-associated Pneumonia“ (HCAP) wird für Pneumonien verwendet, die bei Patienten auftreten, die in den letzten 90 Tagen während mehr als 2 Tagen hospitalisiert waren, in einem Pflegeheim oder einer anderen Institution betreut wurden, unter Hämodialyse stehen oder intravenöse Antibiotika, Chemotherapie oder (in den letzten 30 Tagen) eine Wundbehandlung erhalten. Da das Erregerspektrum bei HAP, VAP und HCAP überlappt, kommen teilweise ähnliche diagnostische und therapeutische Vorgehensweisen zur Anwendung. Die Unterscheidung zwischen HAP und HCAP wird daher nicht in allen Guidelines als notwendig erachtet.

## Wissenswertes

### Prognostische Faktoren bei CAP: CRB-65-Score

Bei einem Patienten mit einer außerhalb des Krankenhauses erworbenen Pneumonie muss in einem ersten Schritt der Schweregrad beurteilt und entschieden werden, ob eine Hospitalisation notwendig ist. Dazu hat sich der CRB-65-Score bewährt.

- C: Confusion:** neu aufgetretene Verwirrtheit
- R: Respiratory Rate:** Atemfrequenz > 30/min
- B: Blood Pressure:** systolischer Druck < 90 mmHg oder diastolischer Druck ≤ 60 mmHg
- ≥ 65 Jahre**

Beurteilung (pro zutreffendem Kriterium 1 Punkt):

- 0 Punkte: ambulante Behandlung
- 1 Punkt: stationäre Behandlung erwägen, sofern nicht nur das Kriterium Alter ≥ 65 erfüllt ist

Außerdem ist die *Immunitätslage* des Patienten von großer Bedeutung, da sich pulmonale Infektionen unter Immunsuppression sehr uncharakteristisch manifestieren können.

**Merke**

Bei nicht immunkompromittierten Patienten verlaufen bakterielle Pneumonien in der Regel akut, meist mit Fieber, Husten und Auswurf. Jedoch erlauben weder die klinische Präsentation noch Laborbefunde noch die Befunde im Thoraxröntgenbild zuverlässige Rückschlüsse auf den Erreger.

Insbesondere der Begriff *atypische Pneumonie* ist nicht zutreffend und irreführend. Man verstand darunter ursprünglich Pneumonien, deren Präsentation sich vom klassischen Bild einer Pneumokokkenpneumonie unterscheidet. Zu den „atypischen“ Erregern gehören Mykoplasmen, Chlamydia psittaci und Chlamydia pneumoniae sowie Legionella pneumophila. Da aber auch Pneumokokkenpneumonien völlig atypisch verlaufen können und sich im Einzelfall die klinischen und radiologischen Bilder, die durch die verschiedenen Erreger verursacht werden, überlappen, ist eine Einteilung in typische und in atypische Pneumonien nutzlos.

► **Nach Erregern.** Die Einteilung von bakteriellen Pneumonien stützt sich auch auf die verursachenden Erreger. Allerdings ist eine zuverlässige Erregerdiagnostik aufwendig, in der Praxis kaum je möglich und sinnvoll. Selbst bei Pneumonien, die zu einer Hospitalisation führen, kann der verantwortliche Mikroorganismus in weniger als der Hälfte der Fälle nachgewiesen werden.

► **Weitere Einteilungen.** Sie berücksichtigen den *Infektionsweg* oder das radiologische Muster und können einen gewissen Beitrag dazu leisten, das potenzielle Erregerspektrum einzuschränken. So sind beispielsweise außerhalb des Krankenhauses erworbene Aspirationspneumonien durch eine Mischflora von aeroben und anaeroben Bakterien bedingt, bei Aspirationen im Krankenhaus sind vor allem gramnegative Krankenhauskeime zu berücksichtigen. Pneumonien, die hämatogen zustande kommen, sind häufig durch Staphylokokken verursacht.

Ferner machen *besondere Umstände* Patienten für bestimmte Erreger besonders anfällig. Beispiele dafür sind:

- die HIV-Infektion (*Pneumocystis jiroveci*, Tuberkulose, *M.-avium*-Komplex)
- Agranulozytose durch aplasierende Chemotherapie (bakterielle Pneumonien, invasive Aspergilleninfekte)
- eine längere Medikation mit Kortikosteroiden (*Pneumocystis jiroveci*)
- Mangel an Immunglobulinen (Infekte mit bekapselten Organismen)

Anhand des *Thoraxröntgenbildes* werden lokalisierte von diffusen Formen, einseitige von beidseitigen, lobäre von segmentalen Formen unterschieden, was aber wenig über die ursächlichen Erreger aussagt. Sind Infiltrate kon-

fluierend und ist ein Airbronchogramm sichtbar, spricht man von einem azinären Verschattungsmuster, ist die radiologische Zeichnung scharf (linear, retikulär, nodulär) und ist kein Airbronchogramm sichtbar, so spricht man von einem interstitiellen Muster. Ein einzelner Abszess ist eine typische Komplikation einer Aspirationspneumonie, multiple Lungenabszesse sind klassisch für hämatogen bedingte Staphylokokkenpneumonien. Lungeninfarkte kommen bei invasiver Aspergillose oder als Komplikation bei Pseudomonasinfekten vor.

**Pneumonien durch grampositive Keime**

Die Mehrzahl der bakteriellen Pneumonien wird durch grampositive Keime, d. h. vor allem durch *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken) sowie durch Staphylo- und Streptokokken verursacht. Grampositive Pneumoneerreger sind auch die anaeroben Peptokokken und Pepto-streptokokken, *Actinomyces israelii*, *Nocardia asteroides*, *Bacillus anthracis* und *Mycobacterium tuberculosis*.

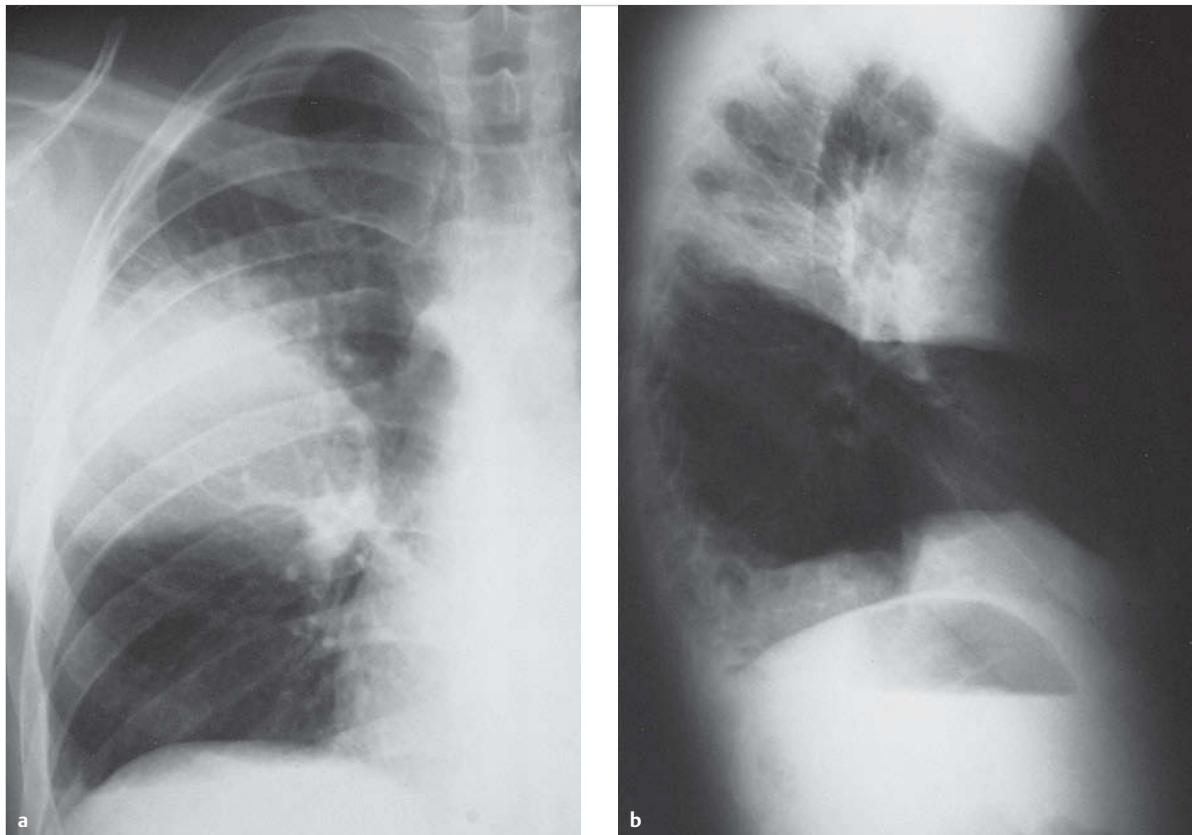
**Pneumokokkenpneumonie****Merke**

Noch immer sind die meisten bakteriellen Pneumonien, die außerhalb des Krankenhauses erworben werden, Pneumokokkenpneumonien. Invasive Pneumokokkenkrankheiten haben zum Glück seit der Einführung von konjugierten Impfungen bei Kleinkindern durch die Herdenimmunität auch bei Erwachsenen abgenommen.

Immer noch sterben 5 % der Patienten mit einer Pneumokokkenpneumonie an dieser Infektionskrankheit. Besonders gefährdet sind Patienten mit geschwächter Abwehr, Immunglobulinmangel, Hämoglobinopathien sowie nach Splenektomie.

► **Klinik und Diagnostik.** Die Erkrankung beginnt typischerweise mit Schüttelfrost, hochrotem Gesicht, anfänglich oft mit atemabhängigen Thoraxschmerzen. In unbehandelten Fällen ist die Temperatur nur wenig remittierend um 39–40 °C. Die Pulsfrequenz ist der Temperatur entsprechend gesteigert. *Perkutorisch* zeigt sich eine Dämpfung, der Stimmfremitus ist verstärkt. *Auskultatorisch* liegen Bronchialatmen und klingende endinspiratorische Rasselgeräusche vor. Manchmal besteht zusätzlich ein Herpes labialis.

Das *Blutbild* zeigt eine Leukozytose mit Linksverschiebung und ausgeprägte toxische Veränderungen der Neutrophilen sowie eine Lymphopenie. *Röntgenologisch* ist das Infiltrat dicht, gleichmäßig, in der Regel ziemlich scharf begrenzt mit positivem Airbronchogramm; es kann ganze Lappen befallen (► Abb. 5.3) oder auch nur einzelne Herde hervorrufen; seltener sind multiple zerstreute Herde. Im rostfarbenen *Sputum* finden sich gram-



**Abb. 5.3 Pneumokokkenpneumonie.** Homogenes, konfluierendes Infiltrat im rechten Oberlappen (lobäre Pneumonie). 32-jähriger Patient.

- a P.-a. Aufnahme.
- b Seitliche Aufnahme.

positive Diplokokken meist schon im Ausstrichpräparat. Werden Pneumokokken in sehr großen Mengen in eitrigem Sputum gefunden, sind sie für die Ätiologie beweisend. Sind die Befunde nicht so typisch, lässt der Nachweis von Pneumokokken im Sputum keine diagnostischen Schlüsse zu, weil Pneumokokken saprophytäre Besiedler des Nasen-Rachen-Raums sind (Trägerrate 5–70%). Als sehr hilfreich erweist sich bei kritisch kranken hospitalisierten Patienten der *Pneumokokken-Urin-Antigen-Test*, der mit einer Sensitivität von 70–90% und einer Spezifität 80–100% eine rasche Diagnose erlaubt. Lassen sich in *Blutkulturen*, die bei schwer verlaufenden Pneumonien bei der Krankenhausaufnahme abgenommen werden, Pneumokokken nachweisen, ist die Diagnose gesichert. Bei  $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$  der mit Pneumokokkenpneumonien hospitalisierten Patienten kann eine Bakterämie nachgewiesen werden.

► **Verlauf.** Die *Resorption* des Infiltrats vollzieht sich innerhalb von 4–8 Wochen. Länger dauernde Resorptionszeiten sind auf andere Erkrankungen (Tuberkulose, Tumoren usw.) verdächtig. Bei Personen mit geschwächtem

Allgemeinzustand kann die Resorption aber auch erst nach 2–3 Monaten beendet sein. Besonders Alkoholiker, Diabetiker und Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen zeigen diese Verlaufsform.

► **Komplikationen.** Als Komplikationen einer Pneumokokkenpneumonie kennen wir Atelektasen, verzögerte Resorption, Lungenabszess (in etwa 2%), Ergüsse, Empyeme und Perikarditis. Kleine Ergüsse kommen oft vor (60%), große sind selten (5%). Para- und metapneumonische Empyeme treten unter Antibiotika kaum mehr auf (0,8%). Metastatische, d. h. septische Prozesse, wie Arthritis, Endokarditis und Meningitis sowie Peritonitis werden fast ausschließlich bei Immunsupprimierten oder bei Patienten, deren Milz funktionslos ist oder entfernt wurde, beobachtet.

#### Pneumonien durch Streptokokken der Gruppen A und B sowie Staphylokokken

Staphylokokkenpneumonien machen 3–5% der bakteriellen Pneumonien bei ambulanten Patienten aus, Pneumonien durch andere Streptokokken als Pneumokokken sind

selten. Dieser Wert steigt auf 6–24% bei hospitalisierten Patienten.

### Merke

M!

Die Staphylokokkenpneumonie ist besonders als Komplikation der Grippe gefürchtet.

Die seltenen Pneumonien durch Streptokokken der Gruppe A und B kommen nach Grippeepidemien und bei Rekrutten im Zusammenhang mit einer Streptokokkeninfektion des Nasen-Rachen-Raums vor.

► **Klinik und Diagnostik.** Diese Pneumonien weisen die allgemeinen klinischen Erscheinungen der bakteriellen Pneumonien auf. Sie verlaufen besonders schwer und waren prognostisch bis zur Penizillinära sehr ernst. *Röntgenologisch* zeigen sie multiple diffuse, fein- bis grobfleckige Infiltratschatten über alle Lungenlappen verteilt (Bronchopneumonie) (► Abb. 5.4). Abszedierung ist häufig, vor allem bei Staphylokokkenpneumonie. *Blutkulturen* sind in ca. 20% der Staphylokokkenpneumonien positiv.

### Pulmonale Aktinomykose und Nokardiose

► **Lungenaktinomykose.** Sie ist klinisch durch den langwierigen Verlauf mit Temperatursteigerungen, schleimig-eitrigem Auswurf, pleuralen Schmerzen, oft mit Leukozytose, gekennzeichnet. Die isolierte Lungenaktinomykose ist selten, häufig finden sich auch andere Lokalisationen, besonders im Bereich der Mundhöhle und des Kiefers. *Radiologisch* charakteristisch sind pleuranahe Herde, die auch die Brustwand infiltrieren und Lappengrenzen überschreiten können. Die Diagnose stützt sich auf den mikroskopischen und kulturellen *Erregernachweis* im Sputum oder Bronchialsekret (schwefelgelbe Granula [Drusen] = Aktinomyzeskolonien). Die endgültige Identifizierung durch direkte Immunfluoreszenz, Zellwandanalyse und den Nachweis von Stoffwechselprodukten dauert mehrere Wochen.

► **Nokardiose.** Die obligat aeroben Nokardien (*Nocardia asteroides*, *Nocardia brasiliensis*) verursachen pulmonale Nokardiosen (Bronchopneumonie, Lungenabszess). Sie treten vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Immunabwehr und auch bei Alveolarproteinose auf (► Abb. 5.5). Sie können sich gelegentlich auch als säurefeste Stäbchen anfärben.

### Pneumonien durch gramnegative und licht-mikroskopisch nicht identifizierbare Keime

Dazu gehören Pneumonien, die durch *Haemophilus influenzae*, gramnegative Enterobakterien (*Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Proteus*, *Enterobacter* und *Serratia*) sowie *Pseudomonas aeruginosa* und *Branhamella* (*Moraxella*)



Abb. 5.4 Staphylokokkenpneumonie. Herdförmige, konfluierende Infiltrate im linken Mittel- und Unterfeld bei Hodgkin-Lymphom (lobuläre Pneumonie oder Bronchopneumonie). 33-jähriger Patient.



Abb. 5.5 Doppelinfektion mit *Pneumocystis jiroveci* und *Nocardia asteroides* bei Chemotherapie. 50-jähriger Patient.

catarrhalis verursacht werden. Auch bei den Erregern der Legionärskrankheit (*Legionella pneumophila*), des Q-Fiebers (*Rickettsia*) und der Bang-Krankheit (*Brucella*) handelt es sich um gramnegative Keime. *Mycoplasma pneumoniae* und *Chlamydia pneumoniae*, beides häufige Erreger der zu Hause erworbenen Pneumonie, werden ebenfalls in diesem Abschnitt diskutiert. Sie sind aber lichtmikroskopisch wegen ihrer geringen Größe nicht zu diag-

nostizieren. Man schätzt, dass 9–20 % der Pneumonien, die außerhalb des Krankenhauses auftreten, und mehr als 40 % der Pneumonien bei hospitalisierten Patienten durch gramnegative Keime verursacht werden.

II

► **Haemophilus-influenzae-Pneumonien.** *Haemophilus influenzae* ist ein häufiger Erreger einer bakteriellen Pneumonie, der für 3–10 % der außerhalb des Krankenhauses erworbenen Pneumonien verantwortlich ist. Die *Haemophiluspneumonie* und die *Klebsiellenpneumonie* treten oft bei Patienten mit gleichen Grundkrankheiten auf, z.B. bei chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (s.u.). Im Sputum sind unbekapselte und bekapselte *Haemophilus-influenzae*-Typen nachweisbar.

► **Pneumonien durch grammegative Enterobakterien.** Die *Klebsiellenpneumonie* ist neben der *Haemophiluspneumonie* die häufigste durch grammegative Keime verursachte Pneumonie außerhalb der Klinik. Sie befällt vor allem Alkoholiker, Diabetiker und Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen. Sie unterscheidet sich klinisch kaum von der Pneumokokkenpneumonie. Die Diagnose erfolgt bakteriologisch durch den Nachweis von *Klebsiella pneumoniae* (gramnegativer bekapselter Diplo-bazillus) im Sputum oder im Blut (50–70 % positiv).

► **Pseudomonas-aeruginosa-Pneumonie.** Pneumonien durch *Pseudomonas aeruginosa* treten vor allem bei hospitalisierten, schwerkranken Patienten auf; 50 % der im Krankenhaus erworbenen Pneumonien sind durch diese Keime mitverursacht. Diese Pneumonien – auch *nosokomiale* Pneumonien genannt – können als Folge einer Langzeittherapie mit Breitbandantibiotika, Immunsuppressiva und Zytostatika auftreten sowie unter mechanischer Beatmung. Die Sterblichkeit ist trotz resistenzge-rechter Antibiotikatherapie hoch. Sie beträgt bei bakteriämischen *Pseudomonas*-infektionen 60–70 %.

► **Mykoplasmenpneumonie.** Mykoplasmen gehören zu den häufigen Erregern der außerhalb des Krankenhauses erworbenen Pneumonie (Schätzungen reichen von 3–35 %). *Mycoplasma pneumoniae* wird durch Tröpfchen bei Husten im engen Kontakt übertragen. Deshalb kommen Mykoplasmenpneumonien gehäuft in Kindergärten, in Rekrutenschulen und Internaten vor. Die Inkubationszeit beträgt rund 3 Wochen. Es entwickelt sich keine lebens-längliche Immunität.

*Mycoplasma-pneumoniae*-Infektionen können einerseits asymptomatisch verlaufen, andererseits verschiedene *respiratorische Erkrankungen*, angefangen von der leichten Bronchitis bis zur schweren Pneumonie, verursachen. Die Erkrankung beginnt meist schleichend mit Kopfschmerzen, einem Malaise-Gefühl und erhöhter Körpertemperatur. Die Patienten leiden häufiger an Symptomen eines Infektes der unteren Atemwege, bestehend aus einem lästigen unproduktiven Husten. Weniger als 10 %

entwickeln eine eigentliche Pneumonie. Weitere Sympto-me umfassen eine Pharyngitis, eine Rhinosinusitis mit Rhinorrhö und Ohrenschmerzen, die als hämorrhagische bullöse Myringitis äußerst lästig sein können. Die physikalischen Befunde über der Lunge sind nicht selten normal oder nur diskret pathologisch. Mykoplasmeninfekte können auch mit eindrücklichen *extrapulmonalen Manifestationen* wie einer Hämolyse (Kälteagglutinine), Haut-ausschlägen, Gelenkbeschwerden einhergehen.



### Merke

Es gibt kein für eine Mykoplasmenpneumonie typisches Thoraxröntgenbild. Am häufigsten finden sich jedoch sog. bronchopneumonische Infiltrate.

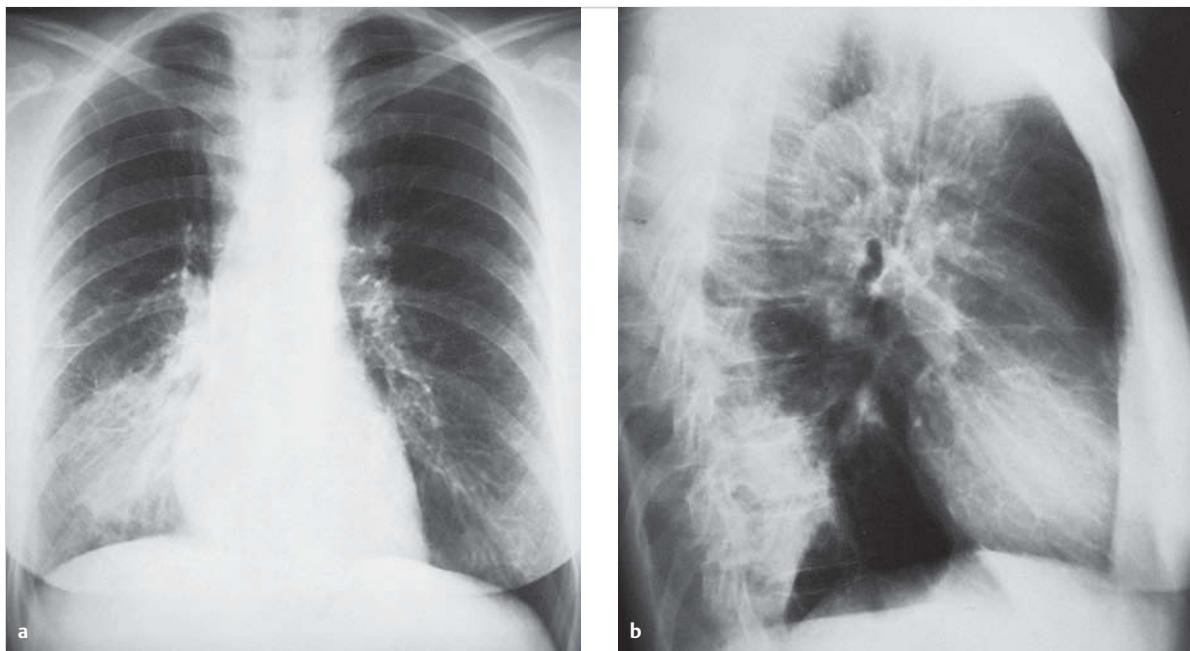
Der sehr kleine Erreger ist lichtmikroskopisch nicht erkennbar. Die kulturelle Isolierung ist ohne Bedeutung im klinischen Alltag. Eine Infektion kann serologisch nachgewiesen werden. Antikörpertiter steigen 7–9 Tage nach der Infektion und erreichen ein Maximum nach 3–4 Wochen.

► **Chlamydiengesetztenpneumonien.** Chlamydien sind obligat intrazelluläre Bakterien, die weltweit hauptsächlich Infekte des Genitaltraktes und der Augen (*Chlamydia trachomatis*) verursachen. Als Erreger von Pneumonien kommen vor allem *Chlamydia pneumoniae* und weniger häufig *Chlamydia psittaci* in Frage. Die Prävalenz von Pneumo-nien durch *Chlamydia pneumoniae* wird auf 4–6 % ge-schätzt. Eine präzise Beurteilung ist jedoch schwierig, da die Diagnose oft nicht zuverlässig gestellt werden kann.

Die *Chlamydia-pneumoniae*-Pneumonie ist *klinisch* nicht von einer Pneumonie mit anderen Erregern zu unterscheiden. Typischerweise beginnen die Beschwerden nicht abrupt und die Patienten klagen über pharyngiti-sche Symptome und sind häufig heiser. Die *radiologischen Infiltrate* sind meist flau und können eine oder beide Lun-gen befallen. Eine zuverlässige Diagnostik anhand von se-rologischen Tests ist nicht möglich, da die Durchseuchung mit diesen Bakterien hoch ist.

► **Legionellenpneumonie (Legionärskrankheit).** Legionellen sind ubiquitär vorhanden; vor allem kommen sie im Wasser von Sprinkler-, Luftreinigungs- und Befeuchtungsanlagen, Kühlaggregaten sowie im gewöhnlichen Leitungswasser vor, wo sie sich bis zu einem Jahr halten können. Die Infektion erfolgt aerogen durch Inhalation eines legionellahaltigen Aerosols. Die Infektion führt nicht immer zur Krankheit: 1,5–20 % der Gesunden haben zirkulierende Antikörper.

*Symptome* zu Beginn der Erkrankung sind Abgeschla-genheit, Gliederschmerzen, Kopfweh. Nach 1–2 Tagen treten Fieber, unproduktiver Husten, Brustschmerzen, Erbre-chen, Bauchschmerzen, Durchfall und evtl. neurologische



**Abb. 5.6 Legionellenpneumonie.** 51-jährige Patientin.

- a Auf der p.-a. Thoraxaufnahme ist das parakardiale Infiltrat scharf vom Herzschatten abgegrenzt. Es muss deshalb hinter dem Herzschatten liegen (negatives Silhouettenphänomen).
- b Dies beweist die Seitenaufnahme.

Ausfallsymptome auf. Im Blutbild besteht eine mäßige Leukozytose; außerdem kommen eine mäßige Proteinurie, Hämaturie, Hyponatriämie und Hypophosphatämie vor. **Radiologisch** finden sich diffuse fleckförmige oder homogene konfluierende Verschattungen (► Abb. 5.6). Pleuraergüsse sind in 50% vorhanden. Kavernen sind selten. Die Diagnose einer Legionelleninfektion wird durch den **Antigennachweis im Urin** mittels ELISA gestellt. Allerdings wird dabei nur ein Teil der Serotypen erfasst, sodass die Sensitivität 70–100 % beträgt.

► **Rickettsienpneumonie.** Es kommt nur das durch die *Coxiella burnetii*, ein gramnegativer Kokkenbazillus, hervorgerufene Q-Fever infrage. Da die Erreger in der Milch und Sekreten von Tieren vorkommen, sind Veterinäre, Bauern und Tierhändler gegenüber diesen exponiert. Es kann zu einer grippeartigen Erkrankung mit Fieber, Husten, Myalgien und Kopfschmerzen kommen. Manchmal besteht eine Bradykardie. Die Milz ist häufig vergrößert; auch Lymphknotenschwellungen am Hals, die leicht druckschmerhaft sind, werden beobachtet. Die Differenzierung gegenüber Pneumonien mit anderen Erregern ist weder nach dem *klinischen* Bild noch dem *röntgenologischen* Befund möglich. Segmentale Parenchymkonsolidierungen, vornehmlich der Unterlappen, kommen häufig vor, doch werden auch fleckförmig konfluierende Infiltrate sowie milchglasartige Verschattungen beschrieben.

**Differenzialdiagnostisch** muss gelegentlich eine *Mono-nucleosis infectiosa* ausgeschlossen werden. Die Symptomatologie der Rickettsiosen ist eingehender in Kap. 22.4.1 besprochen.

► **Brucellosepneumonie.** Lungeninfiltrate beim Morbus Bang sind selten. Sie zeigen keinen typischen Aspekt. Mit Vorliebe sind sie im Bereich des Hilus lokalisiert. Die Diagnose wird aus dem positiven Ausfall der Agglutination gesichert. Bang-Symptomatologie s. Kap. 22.5.4.

► **Psittakose – Ornithose.** Diese Erkrankung ist eine Berufserkrankung von Veterinären, Zoopersonal und Angestellten in Geflügelfarmen. Die Krankheit wird durch *Chlamydia psittaci*, die der Familie der Chlamydiaceae angehören, hervorgerufen. Dieser und ähnliche Erreger können nicht nur beim Papagei und Wellensittich (*Psittakose*), sondern auch bei vielen anderen Vogelarten wie Hühnern, Tauben usw. nachgewiesen werden, sodass die Krankheit als *Ornithose* bezeichnet wurde.

Bei den durch Papageienarten übermittelten Erkrankungen sind die Verlaufsformen meistens schwer; die durch andere Vogelarten übertragene Erkrankung ist im Allgemeinen gutartiger. Die Inkubationszeit beträgt 10–14 Tage. Heftige Kopfschmerzen sind häufig in den ersten Tagen, in 25 % wird Nasenbluten beobachtet. Die Temperaturen schwanken um 39 °C. **Röntgenologisch** sind dichte, unregelmäßige Verschattungen beschrieben. Die

Leukozytenzahl ist in der Regel nur mäßig erhöht, nach wenigen Tagen ist eine Leukopenie häufiger, die Linksverschiebung ist dagegen stark. Die Diagnose beruht auf der anamnestischen Erfassung der Ansteckungsmöglichkeiten und vor allem dem positiven Ausfall serologischer Tests, die aber erst 10–14 Tage nach Beginn der Erkrankung zu verwerten sind. Asymptomatische Infektionen mit positivem Antikörpernachweis sind häufig, vor allem bei Personen mit wiederholter Exposition. Ebenfalls kommen leichte Atemwegsinfekte und grippeähnliche Erkrankungen vor.

► **Anthraxpneumonie.** *Bacillus anthracis*, der Erreger des Milzbrandes, wird durch Kontakt mit Schafen, Ziegen, Rindern bzw. mit deren Haaren oder Wolle oder durch Genuss von kontaminiertem Fleisch übertragen. Die häufigste Form ist der kutane Befall. Gastrointestinale Manifestationen umfassen Bauchschmerzen, Diarröh, lebensbedrohliche Blutungen. In letzter Zeit wurde Anthrax im Rahmen der biologischen Kriegsführung und des Terrorismus bekannt und berüchtigt, da die Inhalation von Anthraxsporen zu Pneumonien führt, die trotz Behandlung in der Regel tödlich verlaufen.

### Pneumonien mit multiplen grampositiven und gramnegativen Keimen („Mischflora“)

► **Anaerobier- oder Aspirationspneumonie.** Die Anaerobierpneumonie wird fast immer durch Aspiration von oropharyngealem Material verursacht. Selten kommt sie hämatogen zustande, beispielsweise bei bakterieller Streuung eines Abszesses im Abdomen. Sie tritt bei alten Patienten mit verminderten Reflexen der oberen Atemwege auf, bei chronischen Alkoholikern, die im Alkoholrausch aspirieren, bei Patienten mit Schluckstörungen aufgrund neurologischer Krankheiten oder mit schwer reduziertem Allgemeinzustand. Sie ist auch häufig nach Operationen im Bereich des Rachenraumes (z.B. Tonsillektomie).

#### Merke

Von einer Aspirationspneumonie sind je nach Körperlage entweder die posterioren Segmente der Ober- und die apikalen Segmente der Unterlappen (bei liegenden Patienten) oder die basalen Segmente der Unterlappen, vor allem des rechten, befallen (bei sitzenden Patienten).

M!

**Radiologisch** ist die Aspirationspneumonie durch die speziellen Lokalisationen (häufig apikaler Unterlappen) und eine Neigung zur Nekrose und Abszessbildung gekennzeichnet (► Abb. 5.7). Empyeme sind nicht selten. Als Erreger kommen die aus dem Mundrachen stammenden Anaerobier wie *Fusobakterien* und *Bacteroides* infrage.



Abb. 5.7 Lungenabszess im rechten Oberfeld mit Flüssigkeitsspiegel. 25-jähriger Patient.

Von der Aspirationspneumonie sind die Lungenveränderungen abzugrenzen, die durch die massive Aspiration von Magensaft verursacht werden. Die aspirierte Magensäure schädigt die Alveolen und kann ein sog. ARDS (Acute respiratory Distress Syndrome) verursachen. Der radiologische Befund ist variabel (► Abb. 5.8).

### Lungentuberkulose

► **Nachweis der tuberkulösen Ätiologie.** Die Diagnose einer Lungentuberkulose stützt sich auf den *kulturellen Nachweis* des *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplexes (insbesondere *M. tuberculosis* und *M. bovis*) im Sputum oder in der Bronchialspülflüssigkeit oder Lavage. Sputumuntersuchungen sollen bis dreimal wiederholt und nötigenfalls durch Untersuchungen von bronchoskopisch entnommenem Material ergänzt werden. Die Differenzierung zwischen *M. tuberculosis* und anderen Mykobakterien (sog. atypischen Mykobakterien oder MOTT: mycobacteria other than tuberculosis) ist mikroskopisch (Ziehl-Neelsen-, Auramin-Färbung) nicht möglich. Hier sind *molekularbiologische Nachweismethoden* (PCR = Polymerase Chain Reaction, MTD = Genprobe amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct Test) wertvoll.

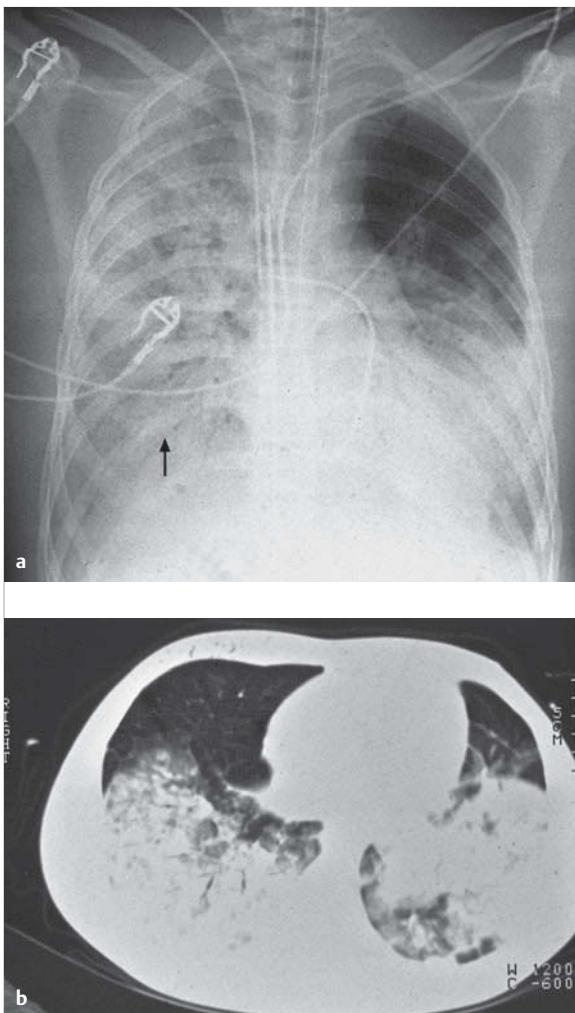


Abb. 5.8 Acute respiratory Distress Syndrome (ARDS) bei Staphylokokkensepsis.

- a Bilaterale Lungeninfiltrate und Konsolidationen mit Air-Bronchogrammen (Pfeil), endotrachealer Tubus.
- b CT mit Konsolidation der dorsalen abhängigen Lungenzonen.

### Merke

M!

Eine negative PCR bei mikroskopischem Nachweis von säurefesten Stäbchen spricht stark gegen eine Tuberkulose. Ein positiver Befund allein lässt aber eine Unterscheidung zwischen aktiver oder inaktiver Tuberkulose nicht zu.

Der Nachweis einer Hautreaktion auf Tuberkulin (positiver Mantoux-Test) besagt lediglich, dass ein Patient mit Tuberkulose infiziert wurde (BCG-Impfung!), gibt aber keinen Aufschluss über die aktuelle Aktivität der Erkrankung. Ferner können Patienten, deren Abwehr stark redu-

ziert ist, einen falsch negativen Mantoux-Test aufweisen. Ein positiver  $\gamma$ -Interferon-Bluttest ist hilfreich zur Bestätigung eines positiven Tuberkulin-Hauttests. Ein negativer  $\gamma$ -Interferon-Bluttest bei positiver Hautreaktion kann auf einer früheren BCG-Impfung beruhen, da diese zwar den Hauttest, nicht aber den spezifischeren  $\gamma$ -Interferon-Bluttest beeinflusst.

Die *allgemeinen klinischen Kriterien*, die für eine aktive Tuberkulose sprechen, wie der schleichende Beginn, Hüsteln, Gewichtsverlust und Nachtschweiß sind *unspezifisch*. Die gleichen Symptome werden auch bei vielen nicht tuberkulösen Lungenerkrankungen beobachtet.

► **Einteilung.** Wir unterscheiden zwischen *primärer* und *postprimärer* Tuberkulose, die sich in Form von akuten (vor allem bei der Primärtuberkulose) und chronischen tuberkulösen Infiltraten manifestieren können.

Die WHO empfiehlt folgende Definitionen für Tuberkuloseverdacht und -fall:

- **Tuberkuloseverdacht:** Die Person zeigt Symptome oder Befunde, die auf Tuberkulose verdächtig sind. Die häufigsten Symptome der Lungentuberkulose sind produktiver Husten während mehr als 2 Wochen, evtl. begleitet von respiratorischen Symptomen (Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Hämoptoe) und/oder konstitutionelle Symptome (Appetit- und Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß, Müdigkeit).
- **Tuberkulosefall:** Ein definitiver Tuberkulosefall (s. u.) oder ein Fall, bei dem eine vollständige Tuberkulosetherapie durch eine Medizinalperson (in der Regel Arzt) verschrieben wurde.
- **Definitiver Tuberkulosefall:** Eine Person, bei der Mycobacterium-Komplex in einer Körperflüssigkeit (z. B. Sputum, Blut, Urin) oder in einer Gewebeprobe nachgewiesen wurde.

### Primärtuberkulose

► **Klinik und Diagnostik.** Die Primärtuberkulose kann in jedem Lebensalter auftreten. Sie zeigt klinisch ein uncharakteristisches Bild; subfebrile Temperaturen, selten über 38 °C, können vorkommen. Die Diagnose einer Primärtuberkulose wird deshalb meist verpasst.

Das *Blutbild* zeigt höchstens eine mäßige Linksverschiebung, in fast der Hälfte der Fälle eine Monozytose. Eine auffällende Lymphozytose oder -penie liegt nicht vor. Die *Blutsenkungsreaktion* ist nur mäßig beschleunigt und das CRP ist wenig erhöht. Die *kutane Tuberkulinreaktion* ist in der Regel stark positiv. Die Konversion der Tuberkulinprobe oder des IGRA-Tests erfolgt zwischen 4 und 6 Wochen nach Infektion.

*Röntgenologisch* typisch ist ein *bipolarer Herd* mit einem mehr oder weniger unscharf begrenzten (exsudativen) Lungenherd und einer lymphogen entstandenen Lymphknotenschwellung auf der gleichen Seite (*Ghon-Primärkomplex*).

► **Verlauf.** Die Primärtuberkulose dauert nicht Tage, sondern Wochen oder Monate. Die meisten Fälle verlaufen inapparent, doch kann es auch zur Einschmelzung des Primärherdes (*Primärherdphthise*) kommen. Folgende Komplikationen können auftreten: Bronchuskompression, Lymphknotendurchbruch mit bronchogener Streuung und Entwicklung einer *tuberkulösen Bronchitis* und *käsigem Pneumonie*. Eine hämatogene Aussaat kann eine *Miliartuberkulose* verursachen. Eine weitere Manifestation der Primärtuberkulose ist die *Pleuritis exsudativa*.

In den meisten Fällen heilt die Primärtuberkulose ohne Residuen aus; wenn nicht, können die Residuen verkalken. Bei mangelnder Rückbildung eines Primärherdes kann sich ein *Tuberkulom* entwickeln.

### Postprimäre Lungentuberkulose

► **Definition und Pathogenese.** Man versteht darunter die Manifestationen einer Tuberkulose in einem früher tuberkulös infizierten Organismus, der eine entsprechende zelluläre Immunität aufgebaut hat (Reaktivierung).

Die Erkrankung ist in der Regel Folge einer *endogenen Reaktivierung* von alten, radiologisch oft nicht erkennbaren Herden. Seltener ist der direkte Übergang einer Pri-

märtuberkulose in eine postprimäre Tuberkulose, die aber auch durch eine *exogene Reinfektion* verursacht werden kann.

► **Klinik.** Die klinischen und radiologischen Manifestationen der postprimären Lungentuberkulose sind vielfältig. Meist besteht ein über Wochen andauernder Husten, begleitet von subfebrilen Temperaturen, Appetit- und Gewichtsverlust. Manchmal liegen neben der Lungentuberkulose auch andere Organmanifestationen vor (tuberkulöse Lymphadenitis, Urogenitaltuberkulose, Meningitis, Senkungsabszess). Wir unterscheiden:

- *lokalisierte* Manifestationen (exsudative Lungentuberkulose, tuberkulöse Kavernen)
- *generalisierte* Manifestationen (Miliartuberkulose)
- *chronische, fibroproduktive* Herdbildung

### Exsudative Lungentuberkulose

Sie ist der Ausdruck einer erheblichen Infektion des Lungengewebes mit Tuberkelbakterien. Die Herde sind exsudativ und konfluierend mit käsigem (nekrotischen) Bezirken (käsiges Pneumonie) und Kavernen (► Abb. 5.9 und ► Abb. 5.10). Die Verkäsungen und der konsekutive Zerfall der Kavernen werden vermutlich durch die aus-

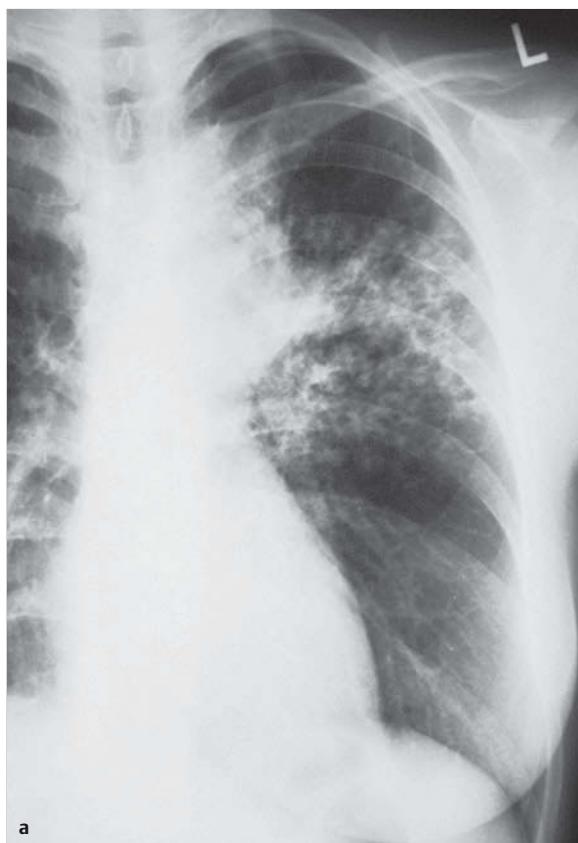
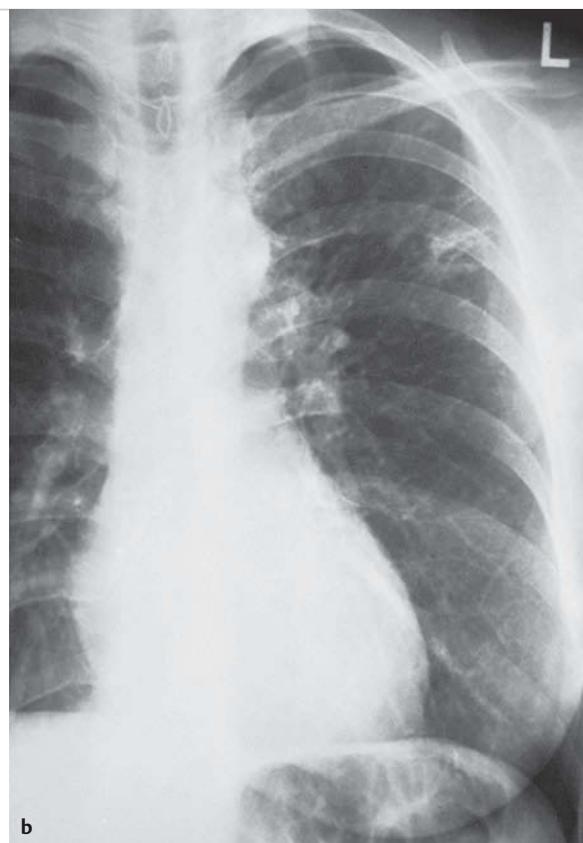


Abb. 5.9 Exsudative Lungentuberkulose. Fleckförmige, z. T. konfluierende Herdbildungen. 39-jährige Patientin.

a Vor Chemotherapie.

b Nach Chemotherapie.



geprägte Hypersensitivitätsreaktion auf das Tuberkuloprotein verursacht. Typischerweise sind die apikalen und posterioren Segmente der Oberlappen und das apikale Segment der Unterlappen befallen. Bei immunsupprimierten Patienten (z.B. im Rahmen einer HIV-Infektion) zeigt sich oft ein uncharakteristisches Thoraxröntgenbild evtl. mit hilärer oder mediastinaler Lymphadenopathie und Infiltraten auch in den Unterlappen, oft ohne Kavernen.

### Tuberkulöse Kaverne

► **Definition.** Die Kaverne gilt als typische Manifestation einer postprimären Tuberkulose (► Abb. 5.10). Es handelt sich um eine dickwandige Höhlenbildung, die meist in den apikalen und posterioren Oberlappensegmenten und in den apikalen Unterlappensegmenten lokalisiert ist.

► **Diagnostik.** Falls im Thoraxröntgenbild eine Kaverne nicht eindeutig dargestellt ist, hilft eine CT weiter. Differenzialdiagnostisch müssen ein Abszess (Flüssigkeitsspiegel), ein Aspergillom (Pilzball in einer vorbestehenden Höhle), ein nekrotisch zerfallendes Plattenepithelkarzinom (dicke Kavernenwand) und eine Vaskulitis (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, Morbus Wegener) in Betracht gezogen werden.

Liegt eine tuberkulöse Kaverne vor, lassen sich im Sputum meistens direkt mikroskopisch Tuberkelbakterien nachweisen. Eine mehrfach ausgeführte, in Bezug auf Tuberkelbakterien negative Sputumuntersuchung spricht stark gegen die tuberkulöse Ätiologie einer Kaverne. Bei negativem direktem Sputumbefund gelingt der Nachweis von Tuberkelbakterien manchmal erst in der Kultur oder allenfalls im Bronchialsekret oder im postbronchoskopischen Sputum. Durch Arrosion der Bronchialarterien

kann es bei Kavernen zu lebensbedrohlichen Hämoptysen kommen.

### Miliartuberkulose

Siehe auch Kap. 22.4.8.

► **Pathogenese.** Die Miliartuberkulose entsteht durch die hämatogene Aussaat von Tuberkelbakterien. Beim Kind kommt die Miliartuberkulose in Rahmen einer Primärinfektion vor, beim Erwachsenen meistens als Folge einer endogenen Reaktivierung, die durch eine *verminderte zelluläre Immunabwehr* (Behandlung mit TNF- $\alpha$ -Blocker, Mangelernährung, Alkoholismus, Diabetes, HIV-Infektion, hohes Alter) begünstigt wird.

► **Klinik und Diagnostik.** Die Miliartuberkulose kann akut oder chronisch und symptomarm verlaufen.



#### Merke

Röntgenologisch ist die Miliartuberkulose sehr charakteristisch. Es finden sich multiple, diskrete „hirsekorngroße“ (1–3 mm Durchmesser) Knötchen, die gleichmäßig über die gesamte Lunge verteilt sind (► Abb. 5.11).

Unter antituberkulöser Chemotherapie bilden sich die miliaren Herde meistens innerhalb von Wochen und Monaten ohne Residuen zurück. Ausnahmsweise kann ein Patient an einer Miliartuberkulose sterben, ohne dass auf dem Thoraxbild die typischen miliaren Herde vorhanden waren. Dies ist der Fall, wenn die Knötchen sehr klein sind (Durchmesser < 1 mm).



Abb. 5.10 Tuberkulöse Kaverne im linken Oberfeld. 43-jähriger Patient.

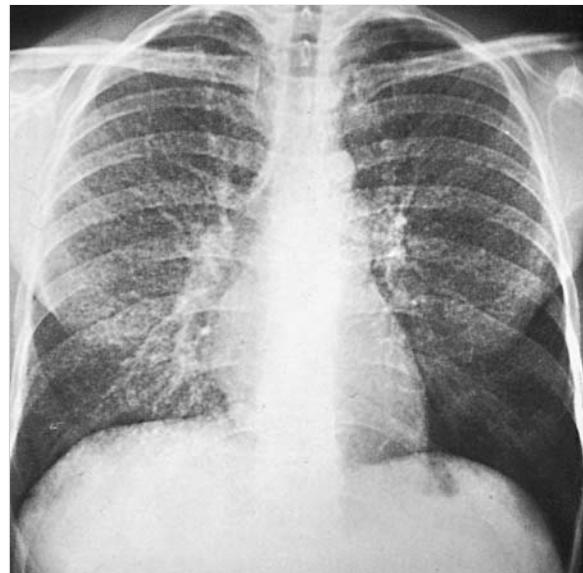
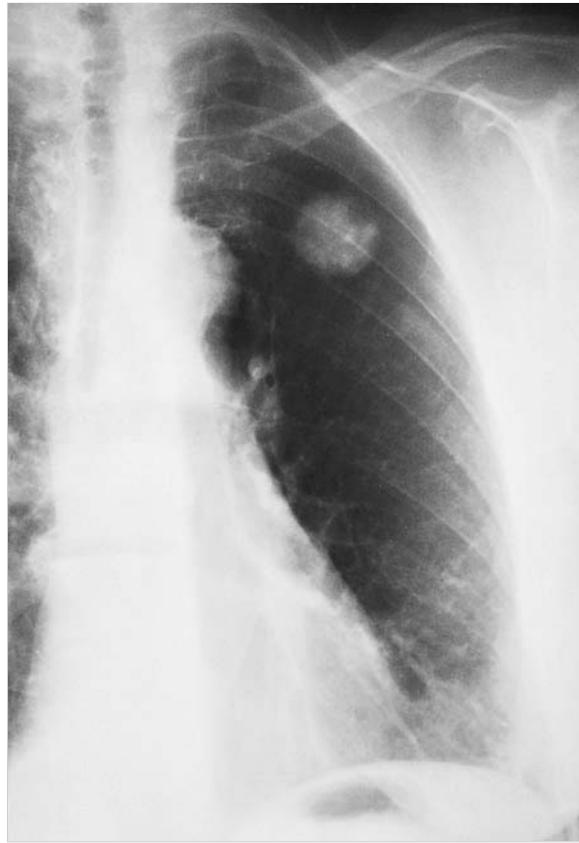


Abb. 5.11 Miliartuberkulose. Die miliaren Herde sind gleichmäßig über die Lunge verteilt.



**Abb. 5.12 Fibroproduktive Tuberkulose der Lunge.** Multiple Herde in beiden Spitzen/Mittelfeldern, der linke Hilus ist deutlich nach oben verzogen. 31-jähriger Patient.



**Abb. 5.13 Tuberkulom mit Verkalkungen.** 74-jährige Patientin.

► **Differenzialdiagnose.** Differenzialdiagnostisch kommen bei miliaren Lungenherden folgende Krankheiten in Frage:

- Sarkoidose
- Silikose
- Hypersensitivitätspneumonitis
- Langerhans-Zell-Histiozytose
- hämatogene Metastasierung
- Microlithiasis alveolaris

### Fibroproduktive Lungentuberkulose

Sie kann sich röntgenologisch vielfältig manifestieren. Im Gegensatz zu den akuten exsudativen Formen beherrschen nicht die diffusen, weichen Infiltratschatten das Bild, sondern strangförmige Veränderungen, die teilweise verkalkt sind und zu Verziehungen führen, sowie Verkalkungen, die vorwiegend in den Spitzen und Ober- sowie Mittelfeldern lokalisiert sind (► Abb. 5.12). Bei diesen Formen ist der mikrobiologische Nachweis einer spezifischen Ätiologie oft nicht möglich.

### Tuberkulom

Eine besondere tuberkulöse Manifestation ist das sog. Tuberkulom, das sich röntgenologisch als mäßig dichter, scharf begrenzter, etwa 0,5–4 cm messender Rundschaten äußert (► Abb. 5.13). Gelappte Tuberkulome kommen vor; Verkalkungen sind häufig.

### Atypische Mykobakteriosen

Ähnliche klinische Bilder wie bei der Lungentuberkulose können durch atypische Mykobakterien, auch MOTT (Mycobacteria other than Tuberle Bacilli) genannt, verursacht sein.

► **Diagnostik.** Radiologisch finden sich einzelne oder multiple Knötchen und Infiltrate im Lungenparenchym. Sofern Kavernen vorkommen, sind sie eher dünnwandig und mit weniger Infiltration des angrenzenden Lungenparenchyms als bei M. tuberculosis. Der Verdacht, dass es sich um eine atypische Mykobakteriose handelt, besteht dann, wenn bei Nachweis von säurefesten Stäbchen im Sputum oder Bronchialsekret die PCR für M. tuberculosis negativ ist, der Lungenganglion schlecht auf die übliche antibakterielle Therapie anspricht, der Patient früher eine Lungentuberkulose durchgemacht hat, unter einer chronischen Lungenerkrankung (z. B. Bronchiektasen, Lungenfibrose, chronisch obstruktive Lungenerkrankung) oder an einer HIV-Infektion leidet.

**Merke****M!**

Der Nachweis atypischer Mykobakterien erfolgt kulturell und mittels PCR. Für die Diagnose einer atypischen pulmonalen Mykobakteriose wird der 3-malige Nachweis des Erregers im Sputum oder der Nachweis in einer Biopsie gefordert.

► **Erreger.** Atypische Mykobakterien unterscheiden sich in verschiedener Weise von den Erregern der Tuberkulose: Im Gegensatz zu *M. tuberculosis* und *bovis*, die obligat menschenpathogen sind, sind die atypischen Mykobakterien Saprophyten, die ubiquitär in Erde und Wasser vorhanden sind und nur selten eine Infektion verursachen. In der Kultur wachsen einige schneller (*M. fortuitum* und *chelonae*) als die langsam wachsenden Tuberkelbakterien. Ebenfalls langsam wachsend sind *M. avium-intracellulare*, *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, *M. xenopi* und *M. szulgai*. Außerdem bilden sie Pigmente (*M. kansasii* und *M. scrofulaceum*).

► **Krankheitsmanifestationen.** Von den atypischen Mykobakterien verursachen vor allem *M. kansasii* und *M. avium intracellulare* eine Infektion der Lunge. Sehr selten sind *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. simiae* und *M. fortuitum*, *M. chelonae* sowie *M. abscessus* die Ursache eines Lungenprozesses.

Ein seltes, aber recht typisches Krankheitsbild ist die *Infektion mit M. avium intracellulare* (MAI) bei Patientinnen (es sind meist Frauen), die an Bronchiektasen leiden. Das Hauptsymptom besteht in chronischem, meist unproduktivem, lästigem Husten. In der hochauflösenden CT findet man neben den Bronchiektasen peribronchiale Infiltrate sowie „Tree-in-Bud“-Veränderungen (► Abb. 5.14), die radiologisch Ausdruck einer Infektion im Bereich der kleinen Atemwege sind.

Weitere Manifestationen der Infektion mit atypischen Mykobakterien sind: Lymphadenitis (*M. scrofulaceum*), Weichteilabszesse und Wundinfektionen (*M. fortuitum*/*chelonae*).

**Virale Pneumonien****Grippeviruspneumonie**

Die eigentliche, durch das *Influenzavirus* bedingte Pneumonie ist nicht so selten. Es werden perakut tödlich verlaufende Grippepneumonien beobachtet, bei denen mikroskopisch und kulturell keine Bakterien nachweisbar waren, die Pneumonie also durch das Virus selbst verursacht war. Häufig ist das Virus aber nur Wegbereiter für eine *sekundäre bakterielle Pneumonie* mit Pneumokokken, Staphylokokken und Streptokokken. Am häufigsten kommt es in Epidemiezeiten zu Staphylokokkenpneumonien.

Pneumonien durch *Paramyxoviren* (Parainfluenza-, Mumps-, Masern- und RS-Viren) sind bei Kindern häufig, beim Erwachsenen aber selten. REO-Viren machen beim Erwachsenen kaum Pneumonien, sie verlaufen unter dem Bild der „banalen Erkältung“ („common cold infection“).

**Adenoviruspneumonie**

Die Adenovirusinfektion macht in 10–20 % pneumonische Infiltrate. Für die Diagnose geben die allgemeinen Symptome der Adenovirusinfektion den wichtigsten Hinweis. Besonders bei Rekruten ist die Adenoviruspneumonie häufig.

► **Klinik und Diagnostik.** Akut auftretendes Fieber um 39 °C, Husten, Kopfschmerzen, Erbrechen, Meningismus, Pharyngitis, oft Konjunktivitis und Lymphknotenschwellungen gehen dem pneumonischen Infiltrat voraus. Das Blutbild zeigt eine Leukozytose um 10 000/µl ( $10 \times 10^9/l$ ).

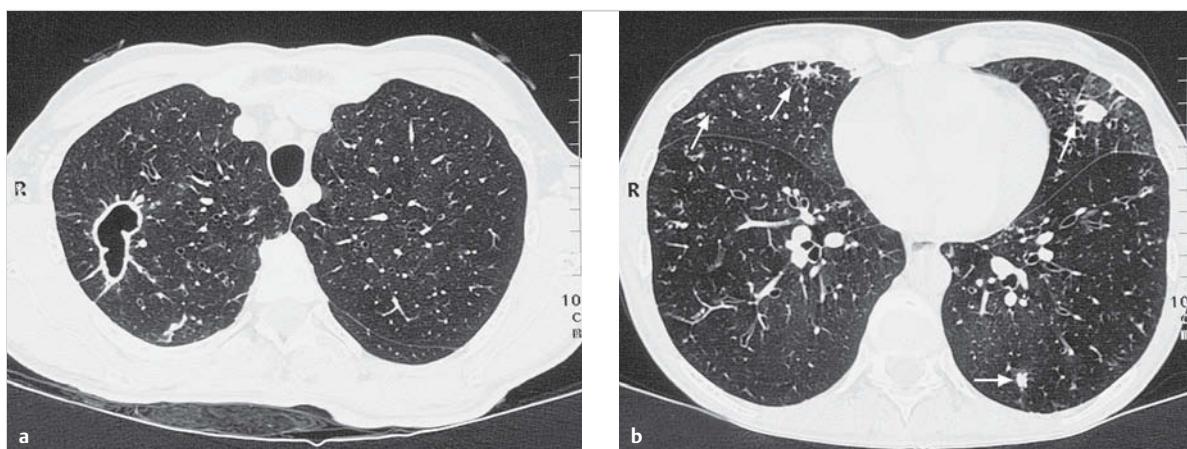


Abb. 5.14 *Mycobacterium-avium-intracellulare*-Infektion.

a Die CT zeigt eine Kaverne im rechten Oberlappen.

b Mehrere feinknotige und fleckige Infiltrate im Mittellappen, in der Lingula und im linken Unterlappen (Pfeile).

## Nicht schmerzhafte Symptome im Bereich des Thorax

Die Dauer des Fiebers beträgt durchschnittlich 2–3 Tage. Die Diagnose wird gesichert durch den positiven Ausfall der Komplementbindungsreaktion mit Titeranstieg bzw. Virusnachweis im Sputum und Stuhl. Das Infiltrat ist flau, meist nicht sehr dicht, der Auskultationsbefund im Allgemeinen nur gering ausgeprägt.

### SARS (Severe acute respiratory Syndrome) und MERS (Middle East respiratory Syndrome)

Von 2003–2007 erregten Fälle einer rasch progredienten respiratorischen Erkrankung, die initial in der Provinz Guangdong in China, im benachbarten Hongkong, in Vietnam, in Singapur und in Kanada beobachtet wurden, weltweites Interesse. Die WHO bezeichnete das Krankheitsbild als „Severe acute respiratory Syndrome“ (SARS), koordinierte Bemühungen, Fälle zu identifizieren und mögliche Ansteckungsketten aufzudecken. Dank intensiver Forschung gelang es schließlich innerhalb weniger Monate, die Ursache abzuklären, nämlich eine Infektion durch ein neuartiges *Coronavirus*. Ein weiterer Ausbruch von Coronaviren, die beim Menschen schwere Infektionen der Atemwege und Lungen verursachen, wurde ab 2012 auf der arabischen Halbinsel beobachtet und daher MERS (Middle East respiratory Syndrome Coronavirus, MERS-CoV) genannt. Dieses Virus hat seinen Ursprung in Fledermäusen, von denen es über den Zwischenwirt Dromedar sporadisch auf Menschen übertragen wird.

► **Klinik und Diagnostik.** Diese Erkrankungen verlaufen z. T. zweiphasisch und gehen mit Fieber ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ), Malaise, Myalgien und Kopfschmerzen und später Husten und Atemnot einher. Schließlich kann sich eine respiratorische Insuffizienz entwickeln. Das Thoraxröntgenbild zeigt bilaterale Infiltrate und in fortgeschrittenen Fällen weiße Lungen (ARDS) (► Abb. 5.8).

Die Krankheit unterscheidet sich klinisch nicht von anderen, potenziell schwer verlaufenden Lungeninfekten, insbesondere nicht von einer Grippevirusinfektion. Die Diagnose kann nur im epidemiologischen Kontext (Einreise aus einer Gegend mit bekannten Infektionen) vermutet werden. Der Nachweis dieser Coronaviren ist in spezialisierten Labors möglich. Es existiert zurzeit keine kausale Behandlung. Die Mortalität liegt zwischen 10 und 40 %.

### Hantaviruspneumonie

1993 wurden im Südwesten der USA Patienten mit einer akuten febrilen Erkrankung beobachtet, die innerhalb weniger Tage in eine respiratorische Insuffizienz mit Schock mündete. Die Sterblichkeit betrug 50–70 %. Die nachfolgenden Untersuchungen ergaben, dass dieses Syndrom durch RNS-Viren der Bunyaviridae-Familie, die sog. Hantaviren, verursacht war. Reservoir dieser Viren waren Nagetiere; die Infektion erfolgte vermutlich durch Ein-



Abb. 5.15 Viruspneumonie. Die Mittel- und Unterfelder sind beidseits milchglasartig getrübt. Multiple feinste retikulonoduläre Verschattungen sind knapp erkennbar. Histologisch handelt es sich um eine interstitielle Pneumonie mit Riesenzellen. Der Befund ist für eine Masernvirusinfektion typisch.

atmen aerosilierter Exkremeante. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch wurde nicht beobachtet.

Die Diagnose wird durch den serologischen Nachweis von IgM-Antikörpern oder einem vierfachen Titeranstieg von IgG-Antikörpern gestellt. Differenzialdiagnostisch ist das Krankheitsbild von anderen Viruserkrankungen, vor allem der Grippe, abzugrenzen.

### Pneumonien durch primär nicht pneumotrope Viren

Auch nicht pneumotrope Viren können gelegentlich Pneumonien verursachen. Bekannt ist die *Masernpneumonie* (► Abb. 5.15). Sie ist beim Beachten des typischen Exanthems einfach zu diagnostizieren. Schwieriger sind die *Mononucleosis-infectiosa-Pneumonie* und die Lungenentzündung bei *Erythema exsudativum multiforme*, *Hepatitis epidemica* und *Choriomeningitis* zu erkennen, wenn man nicht an die Grundkrankheit denkt. Bei immunsupprimierten Patienten können auch das *Varizellen-* oder *Zostervirus* und das *Zytomegalievirus* Ursache einer Pneumonie sein. Typisch für die Varizellenpneumonie sind miiliare Herde, die verkalken.

### Pilzpneumonien

Man unterscheidet Pilzinfektionen der Lunge, die fast ausschließlich bei *immunkompromittierten* Patienten auftreten (Agranulozytose, Neutropenie, Kortikosteroide, AIDS), und solche, die *endemisch* vorkommen, d. h. an denen in bestimmten Gegenden auch sonst gesunde Patienten erkranken. Außerdem gibt es *immunologische* Reaktionen auf eine Besiedlung des Bronchialbaumes und des

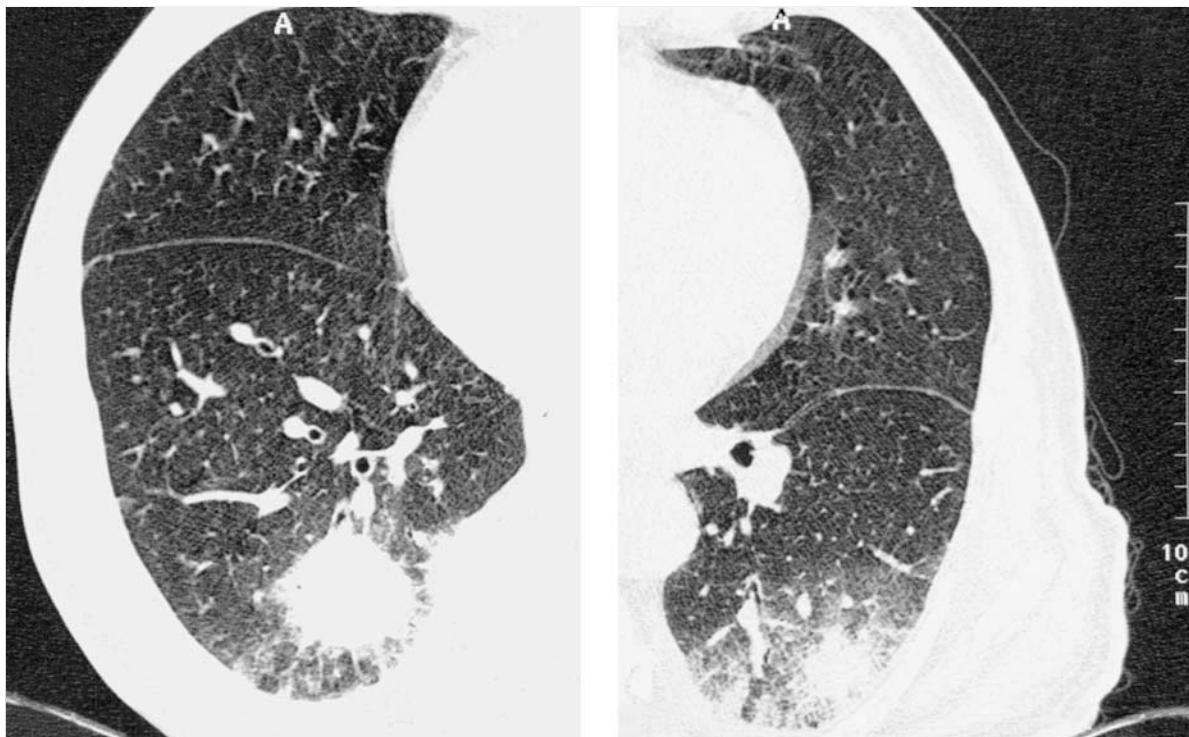


Abb. 5.16 Invasive Aspergillose der Lunge. Unscharf begrenzte pneumonische Infiltrate in beiden Unterlappen.

Lungenparenchym mit Pilzen (allergische bronchopulmonale Aspergillose: ABPA) sowie Übergangsformen mit semiinvasivem Verhalten.

### Pilzinfekte bei gestörter Immunabwehr

#### Pneumonien durch Hefe- und Schimmelpilze

Die wichtigsten Erreger sind die Hefepilze *Candida* und *Cryptococcus* sowie die Schimmelpilze *Aspergillus* und *Mucor*.

► **Diagnostik.** Diese Pilzerkrankungen können ein sehr buntes röntgenologisches Bild (► Abb. 5.16) hervorrufen, das am ehesten mit Bronchopneumonien, chronischen tuberkulösen Prozessen und einem Karzinom verwechselt werden kann. Da Pilze ubiquitär sind, genügt der Nachweis von Pilzen im Sputum zur Diagnose einer Pilzinfektion der Lunge nicht. Das invasive Pilzwachstum muss aufgrund des klinischen Kontextes vermutet werden. Die definitive Diagnose kann nur durch den histologischen Nachweis der Gewebeinfiltration und – wenn möglich – auch den kulturellen Nachweis des Erregers in bioptisch entnommenem Material gestellt werden.

► **Klinik und Vorgehen.** Bei uns am häufigsten sind die *Candidiasis* (Moniliasis) und die *Aspergilleninfektion*. Diese Erkrankungen kommen, wie oben erwähnt, praktisch ausschließlich bei Patienten mit bekannter Störung der

Immunabwehr vor. Die Behandlung dieser lebensbedrohlichen Infekte mit Fungistatika wird in der Regel ohne zeitlichen Verzug und ohne weitere Belastung der schwer kranken Patienten durch Biopsien eingeleitet. Bei invasiver Aspergillose findet man im CT der Lunge typischerweise multiple Verschattungen, die im weiteren Verlauf einschmelzen können. Bei Lungeninfiltraten und Wachstum von *Candida* in den Blutkulturen muss von einer Candidapneumonie ausgegangen werden.

### Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie

#### Merke



Die *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie wird vor allem bei Patienten mit Malignomen und immunsuppressiver Therapie sowie als Komplikation bei AIDS beobachtet (s. ► Abb. 5.5).

Rasch zunehmende Dyspnoe und milchglasartige, feinnoduläre, aber auch homogene und grobknotige Infiltrate erwecken bei Immunsupprimierten den Verdacht auf eine *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie. Das Thoraxröntgenbild kann zu Beginn der Erkrankung aber auch normal sein. Der direkte Nachweis der Pilze, die frei in den Alveolen oder phagozytiert in den Alveolarmakrophagen vorkommen, gelingt selten im spontan gelösten Sputum,

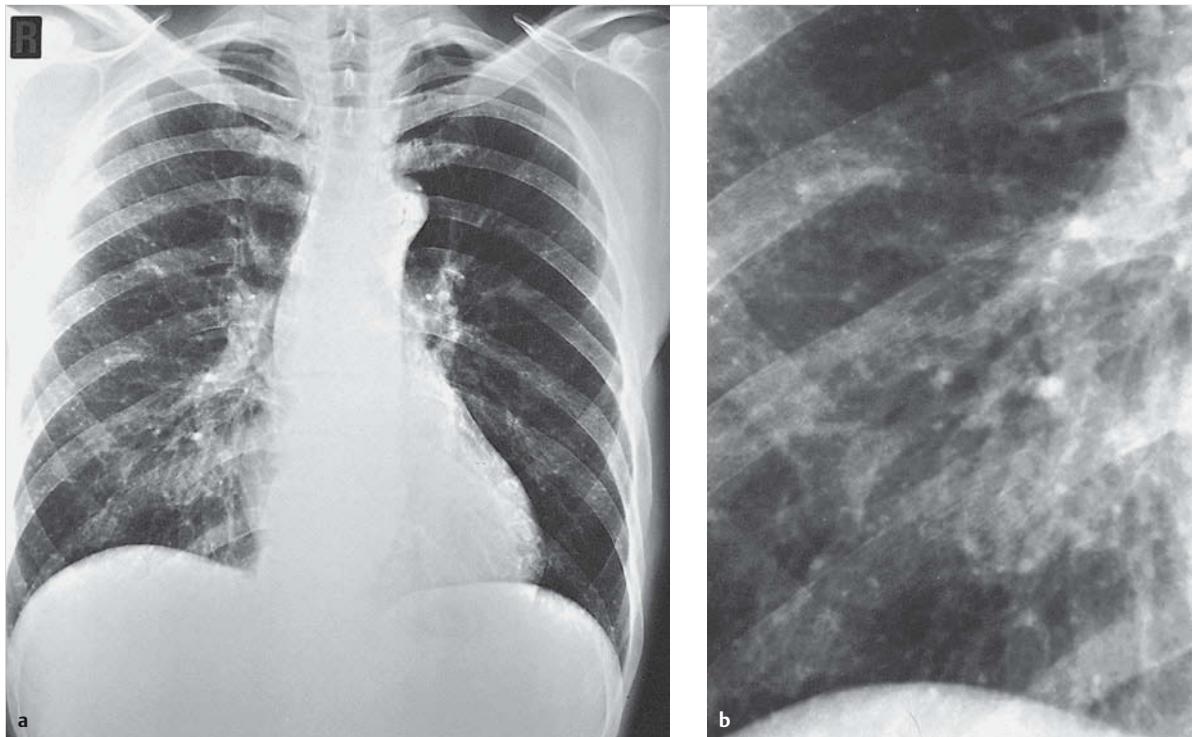


Abb. 5.17 Geheilte disseminierte Histoplasmose.

- a Typisch dafür sind die multiplen verkalkten Herde in beiden Lungen und die verkalkten Hiluslymphknoten.
- b Ausschnittsvergrößerung mit verkalkten Herden.

ehler dagegen im Reizsputum nach Inhalation von 2- bis 5%iger Kochsalzlösung. Die größte Ausbeute liefern die Bronchiallavage und transbronchial durchgeführte Lungenbiopsien.

### Endemische Pilzinfekte

Die Erreger sind dimorphe Pilze (*Histoplasma*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Blastomyces*), die vorwiegend, aber nicht ausschließlich außerhalb von Europa vorkommen. In Nordamerika haben die *Histoplasmose* und die *Koccidioidomykose* eine große Bedeutung. Bei der *Histoplasmose* kann die Infektion ohne klinische Manifestationen oder als akute Erkrankung verlaufen. Es können sich nach Abheilung verkalkte Herde im Lungenparenchym bilden (► Abb. 5.17), die von tuberkulösen Streuherden oder einer durchgemachten Varizellenpneumonie differenziert werden müssen. Hauttests und positive Komplementbindungsreaktionen können die Diagnose stützen.

### Allergische bronchopulmonale Aspergillose und Myzetom

Die Besiedelung der Lunge mit *Aspergillus fumigatus* kann zu immunologischen Reaktionen mit Hypersensitivität vom Typ I und III führen, die sich als Asthma bronchiale und als *allergische bronchopulmonale Aspergillose*

(s. Kap. 5.2.5) manifestieren. Das endobronchiale Pilzwachstum bei diesen Erkrankungen ist in der Regel nicht invasiv. Es tritt vor allem bei Atopikern, speziell bei Patienten mit einem allergischen Asthma bronchiale, und bei Patienten mit zystischer Fibrose auf. Die *diagnostischen Kriterien* umfassen ein Asthma bronchiale, Bronchiektasen, wechselnde Lungeninfiltrate, ein erhöhtes Gesamt-IgE, spezifische Anti-Aspergillen-IgE, Präzipitine und einen positiven Hauttest auf Aspergillen, den Erregernachweis im Sputum sowie eine Eosinophilie im Blut. Typische *radiologische Befunde* sind fingerförmige Ver-schattungen und zentral lokalisierte Bronchiektasen.

Das *Aspergillum* (auch Myzetom, Pilzball) entwickelt sich als saprophytär wachsender Pilz in einer Höhle, vor allem in einer alten tuberkulösen Kaverne. Der radiologische Nachweis einer Höhle, an deren Wand ein rundliches Gebilde sitzt, über dem sich eine Luftsichel abzeichnet (► Abb. 5.18), ist für das Aspergillum fast pathognomonisch. Differenzialdiagnostisch müssen ein Lungenabszess, ein einschmelzendes Bronchialkarzinom und Echinokokkuszysten in Betracht gezogen werden.

### Parasitäre Pneumonien

Viele Parasiten befallen die Lunge und rufen verschiedene Krankheiten hervor. So verursachen *Helminthen* (*Ascaris*, *Ancylostoma*, *Strongyloides* und *Filarien*) ein passageres



**Abb. 5.18 Aspergillom der Lunge.** Eine Lufthaube umgibt die in der tuberkulösen Kaverne befindliche Pilzkugel. 28-jähriger Patient.



**Abb. 5.19 Strahlenpneumonie im rechten Mittel- und Unterfeld.** Status nach Radiotherapie wegen Mammakarzinoms. 54-jährige Patientin.

## 5.2.4 Nicht infektiöse Lungeninfiltrate

### Physikalisch-chemische Pneumonie

Bei allen Pneumonien, die ätiologisch nicht eindeutig als infektiös geklärt sind, müssen stets auch nicht infektiöse physikalische oder chemische Ursachen in Betracht gezogen werden. So werden Bronchiolen und Alveolen geschädigt durch **ionisierende Strahlen** (► Abb. 5.19), **Metall-dämpfe** (Mangan, Cadmium, Quecksilber, Nickel, Eisen, Aluminium) und **Gase** (Stickoxide [Silofüllerkrankheit], Schwefeldioxid, Ozon, Ammoniak, Phosgen, Chlorgas). Je nach dem Ausmaß der Exposition kommt es zur Bronchiolitis (oft obliterierend), zum Lungenödem, zur Pneumonie und schließlich Fibrose.

### Strahlenpneumonie

Asymptomatische Strahlenschädigungen sind häufiger als solche, die Symptome verursachen. Sie treten auf nach Radiotherapie von Karzinomen der Mamma, der Bronchien und des Ösophagus sowie von Mediastinaltumoren (Thymom, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome). Die Inzidenz der Strahlenpneumonie variiert entsprechend dem Bestrahlungsprotokoll und dem Bestrahlungsfeld und hat aufgrund der Modernisierung der Bestrahlungstechnologie mit exakt eingrenzbaren Strahlenfeldern stark abgenommen. Bei Mammakarzinomen werden in bis zu einem Drittel radiologische und in bis zu 10 % klinische Veränderungen beobachtet. Bei der Bestrahlung von Bronchialkarzinomen treten Symptome in 5–15 % der Fälle auf, hingegen werden in bis zu 40 % radiologische Abnormitäten gesehen.

oder chronisches eosinophiles Lungeninfiltrat, *Echinokokken* Lungenzysten und *Protozoen*, beispielsweise *Toxoplasma gondii*, beim immunsupprimierten Patienten eine interstitielle Pneumonie.

### Wissenswertes

#### Differenzialdiagnose von Lungeninfiltraten bei HIV-Infizierten

Differenzialdiagnostisch müssen bei Vorliegen von Lungeninfiltraten bei HIV-Infizierten folgende Krankheiten als Ursachen erwogen werden:

- bakterielle Pneumonien
- virale Pneumonien
- Tuberkulose
- atypische Mykobakteriose
- Infektionen mit opportunistischen Keimen (*Pneumocystis jiroveci*, Zytomegalievirus, EBV, Toxoplasmose, Pilze)
- Kaposi-Sarkom (S. 161)
- lymphozytäre interstitielle Pneumonie
- lymphozytäre Granulomatose

► **Klinik.** Die Strahlenpneumonie tritt 1–6 Monate nach Bestrahlungsende auf. Ein langsam sich entwickelnder trockener Husten, Fieber und Atemnot lassen die Diagnose vermuten. Viele Patienten bleiben symptomlos. Die Strahlenpneumonie dauert bis zu einem Monat. Sie heilt in den meisten Fällen ohne wesentliche Residuen ab. Selten entwickelt sich eine klinisch relevante *Fibrose*. Eine Strahlenfibrose kann auch ohne vorausgehendes akutes Stadium auftreten.

► **Diagnostik.** *Funktionell* besteht eine restriktive Ventilationsstörung. *Radiologisch* findet sich eine herdförmige oder konfluierende Verschattung mit Volumenverlust (► Abb. 5.19). Vor allem nach Bestrahlung eines Mammakarzinoms kann auch eine kryptogene organisierende Pneumonie (Chronic Organizing Pneumonia, früher auch „Bronchiolitis obliterans organizing Pneumonia“ genannt) auftreten, die durch wechselnde uni- und bilaterale fleckige Infiltrate sowie Dyspnoe, Fieber und einen reduzierten Allgemeinzustand gekennzeichnet ist.

### Lipoidpneumonie

Ölige Substanzen, die zur Behandlung von Affektionen der oberen Luftwege gebraucht werden, können durch jahrelange und repetitive Inhalationen in den Bronchialbaum gelangen und dort zu radiologischen Verschattungen, vor allem in den Unterlappen, führen. Die Diagnose stellt sich aus der *Anamnese* und dem *Sputumbefund mit Fetttropfen*, der auch noch wochenlang nach Absetzen der Medikation nachweisbar sein kann.

### Lungeninfiltrate bei Linksherzinsuffizienz („Stauungspneumonie“)

► **Thoraxröntgenbild.** Linksherzinsuffizienz kann zu Veränderungen des Thoraxröntgenbildes führen, die Elemente einer infektiösen Pneumonie aufweisen können. Der Ausdruck „Stauungspneumonie“ bei einem nicht infektiös bedingten, vorwiegend rechtsseitig oder beidseitig lokalisierten interstitiellen und alveolären Lungenödem infolge postkapillärer pulmonaler Hypertension ist jedoch irreführend (► Abb. 5.20). Weitere radiologische Zeichen der pulmonalvenösen Stauung sind Verengungen und Erweiterungen der Pulmonalvenen in den unteren bzw. oberen Lungenzonen („Umverteilung“) sowie Auftreten von Kerley-A- und -B-Linien (erhöhter Lungenkapillardruck). Eine ausschließlich linksseitige Verschattung ist dagegen selten allein stauungsbedingt. Ein abgekapselter interlobärer Stauungsguss kann einen Rundschatzen anderer Genese (Tumor) vortäuschen (► Abb. 5.21). Eine seitliche Aufnahme und der Verlauf unter Behandlung der Herzinsuffizienz kann die Situation („Vanishing Tumour“) klären.



Abb. 5.20 Lungeninfiltrate rechts („Stauungspneumonie“) bei Linksherzinsuffizienz.

► **Auskultation und Sputum.** Auskultatorisch sind bei „Stauungspneumonie“ immer auch die Zeichen einer „Stauungsbronchitis“ mit Rasselgeräuschen festzustellen. Im Sputum lassen sich mit der Berliner-Blau-Färbung hämosiderinhaltige sog. *Herzfehlerzellen* nachweisen.

### Infarktpneumonie – Lungeninfarkt

► **Definition.** Bei der Infarktpneumonie handelt es sich um einen sekundär, meist aerogen infizierten Lungeninfarkt. Ist schon die Diagnose des unkomplizierten Infarktes nicht einfach, so ist jene der Infarktpneumonie noch schwieriger zu stellen, weil diese Komplikation sich klinisch und radiologisch oft kaum vom Lungeninfarkt unterscheidet (s.u.).

► **Pathogenese.** Der Lungeninfarkt ist eine seltene Folge einer Lungenembolie (► Abb. 5.22 und ► Abb. 5.23). Die Lunge wird über verschiedene Wege (Bronchien, Aa. bronchiales, A. pulmonalis) mit Sauerstoff versorgt, sodass ein massiver Sauerstoffmangel des Gewebes mit Gewebsuntergang nur selten eintritt. Bei vorbestehender Lungenstauung durch Linksherzinsuffizienz scheinen Infarkte häufiger zu sein.

► **Klinik.** Für eine Infarktpneumonie sprechen:

- rasche Verschlechterung des Befindens der Patienten
- Persistieren von Fieber und Tachykardie
- Zunahme der Leukozytose über 20 000/ $\mu$ l ( $> 20 \times 10^9/l$ ; ein unkomplizierter Lungeninfarkt kann eine Leukozytose bis zu 20 000/ $\mu$ l [ $20 \times 10^9/l$ ] verursachen!)
- Auftreten von eitrigem Auswurf
- Kavernen im Infiltrat

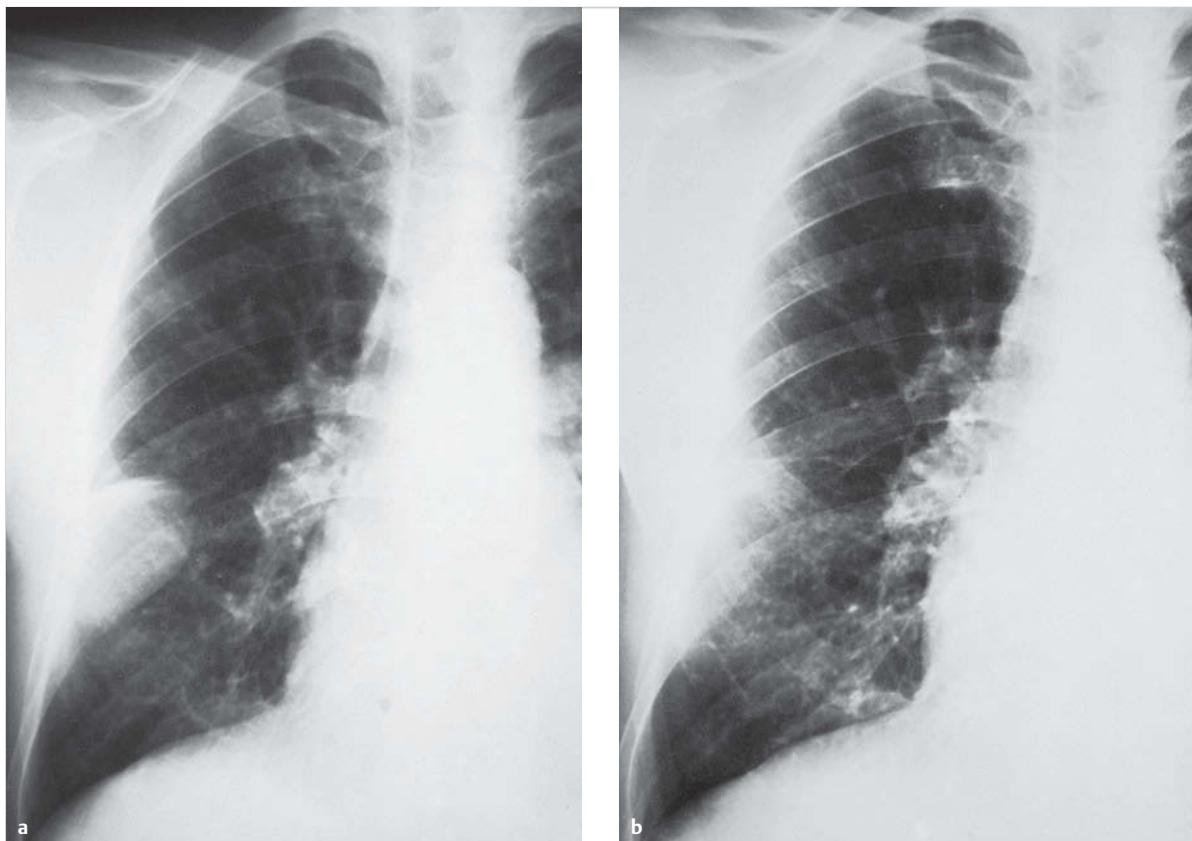


Abb. 5.21 Rechtsseitiger Interlobärerguss. 46-jähriger Patient.

- a Vor Therapie.
- b Nach Therapie (Vanishing Tumor).



Abb. 5.22 Lungeninfarkt rechts. Dreieckförmige Verschattung im Mittel- und Unterfeld, Zwerchfellhochstand, kleiner Pleuraerguss..

Beim ausgedehnten Lungeninfarkt fehlt selten der initiale *Pleuraschmerz*, der respiratorisch verstärkt wird. Wegen der Schonung der betroffenen Thoraxseite bei der Atmung lassen sich die klassischen Auskultationszeichen einer Infiltration und pleuritisches Reiben meist erst in späteren Stadien feststellen. Im Vordergrund steht in der Regel eine plötzlich einsetzende *Dyspnoe* mit einem *Oppressions- und Angstgefühl*.

Die Herzfrequenz ist tachykard, der 2. Pulmonalton gelegentlich verstärkt. Galopprhythmus ist häufig. In schweren Fällen sinkt der Blutdruck ab, die Kranken sehen blass-zyanotisch aus.

► **Diagnostik.** Wird helles bis dunkelrotes, *rein blutiges Sputum* expektoriert, stützt dies die Diagnose. Der *röntgenologische Aspekt* lässt oft den typischen keilförmigen Schatten mit hilusnaher Spitze und peripher gelegener breiter Basis vermissen.

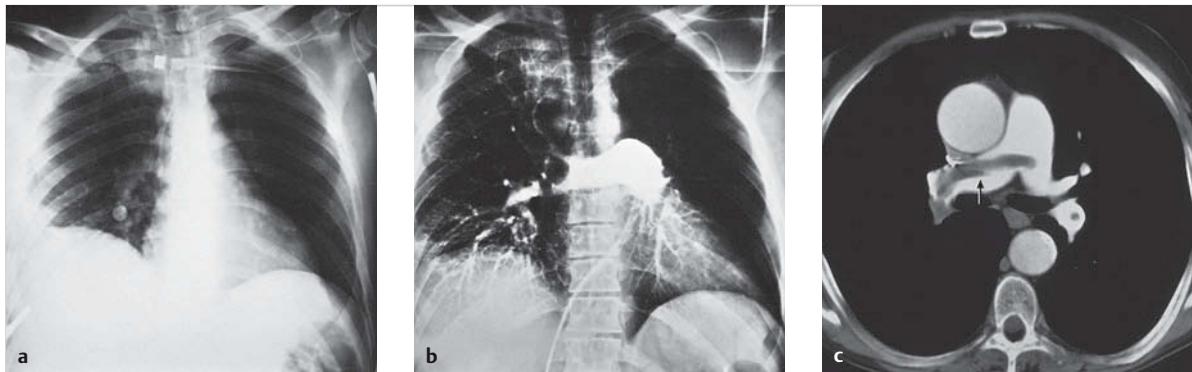


Abb. 5.23 Zentrale Lungenembolie.

- a Im Übersichtsbild ist links die Lungenezeichnung aufgehoben; einseitig helle Lunge. Rechts Zwerchfellhochstand mit lateraler Verschattung (Pleuraerguss? Blutung?).
- b Im Pulmonalisangiogramm totaler Verschluss mehrerer Äste der A. pulmonalis links, subtotaler Verschluss der rechten Äste.
- c Bei einem anderen Patienten wurde eine zentrale Lungenembolie mittels Angio-CT nachgewiesen (Pfeil: flottierender Embolus im Pulmonalhauptstamm und in der rechten Pulmonalarterie).

### Merke



Die Verschattung bei einem Lungeninfarkt kann konventionell röntgenologisch oft nicht von einer gewöhnlichen Bronchopneumonie unterschieden werden. Hingegen erlaubt die Angio-CT den Nachweis von intravaskulären Emboli in den Lungenarterien und gleichzeitig eine differenzierte Beurteilung der Lungeninfiltrate.

Große Lungeninfarkte, die das voll ausgebildete klinische Bild zeigen, werden in der Regel diagnostiziert; dagegen werden kleinere Infarkte, bei denen der dramatische Beginn fehlt, sehr häufig nicht erkannt. Besteht eine Risikosituation für eine Embolie (bei Bettlägerigkeit, postoperativ), weist das Auftreten von Pleuraschmerzen, Infiltrat, Anämie, Erguss, Tachykardie, Fieberschüben, Leukozytose oder vorübergehende Dyspnoe auf einen Infarkt hin. Die Blutgase zeigen eine Hypoxämie und respiratorische Alkalose infolge Hyperventilation.

► **Differenzialdiagnose.** Differenzialdiagnostisch stehen bei Nachweis einer Lungenembolie mit Infiltrat die *Lungenblutung* als Folge des passageren Gefäßverschlusses durch einen Embolus, die *Atelektase* und der *unkomplizierte Lungeninfarkt* im Vordergrund. Mögliche Fehldiagnosen der Infarktpneumonie sind Herzinfarkt (bei dem weder die Dyspnoe noch der von der Respiration abhängige Pleuraschmerz das klinische Bild beherrschen), Lungenödem (das mit Zeichen der Herzinsuffizienz und nicht mit rein blutigem, sondern schaumig-hellrotem Sputum einhergeht), Bronchopneumonie und Perikarditis.

### Peribronchiektatische Pneumonie

Sie zeichnet sich durch *Rezidive* an gleicher Stelle aus. Anamnestisch lassen sich meistens auch in den pneumoniefreien Perioden Husten und morgendlicher Auswurf eruieren. Auskultatorisch sind neben den pneumonischen Befunden meist noch grobblasige, in den Bronchiektasen entstehende Rasselgeräusche nachweisbar.

*Röntgenologisch* besteht kein diffuses, homogenes Infiltrat, es liegen mehr streifige Verschattungen oder bronchopneumonische Herde vor. Die Bronchiektasen können in der CT dargestellt werden (s. ► Abb. 6.13).

### Pneumonie durch bakterielle Superinfektion

Bei jedem unklaren pneumonischen Prozess stellt sich stets die Frage, ob nicht eine *bakterielle Superinfektion* bei anderer Infektionskrankheit, anderen Grundkrankheiten (Malignomen, Kollagenosen u. a.) oder unter immunsuppressiver und zytostatischer Therapie vorliegt (s. ► Abb. 5.5). Pneumonische Infiltrate durch bakterielle Superinfektion sind besonders häufig bei Grippe, Typhus, Paratyphus, Märsen, Rhinosinusitis, allgemeiner Sepsis und Malaria.

### Chronische Pneumonien

Es kann sich dabei um bakterielle Pneumonien mit abnorm langer, d. h. mehr als 8 Wochen dauernder Resorption handeln. In sehr seltenen Fällen kann sich infolge Karnifikation eine Lungenschwundung anschließen. Verantwortlich für dieses besondere Verhalten ist nicht der Erreger, sondern die Reaktion des Organismus. Eine verzögerte Abheilung einer Pneumonie wird bei älteren Patienten, bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Diabetes oder Alkoholabusus beobachtet. Liegen keine Ursachen

Tab. 5.8 Eosinophile Lungeninfiltrate.

Ursachen	Erläuterungen
medikamentös induziert	Nitrofurantoin, L-Tryptophan, Phenytoin etc.
Helminthen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• flüchtige Infiltrate bei pulmonaler Larvenpassage (Löffler)</li> <li>• Parasiten mit direkter Infiltration der Lunge und massiver Streuung: Paragonimiasis, Echinokokkose, Zystizerkose, Schistosomiasis, disseminierte Strongyloidiasis, Trichinose, Hakenwürmer (z. B. Ankylostomiasis)</li> <li>• tropische Eosinophilien: <i>Wuchereria bancrofti</i> etc.</li> </ul>
Pilze (Aspergillen)	allergische bronchopulmonale Aspergillose
eosinophile Pneumonie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute eosinophile Pneumonie</li> <li>• chronische eosinophile Pneumonie</li> </ul>
Asthma bronchiale	
eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis	= Churg-Strauss-Syndrom
andere	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hypereosinophiles Syndrom</li> <li>• im Rahmen einer Neoplasie</li> </ul>

chen für eine verzögerte Resorption vor, versteckt sich hinter dem Bild der chronischen Pneumonie in der Regel ein ernstes Grundleiden (Tumor, Tuberkulose, Bronchiektasen usw.). Differenzialdiagnostisch muss auch eine Pneumoniekomplikation (Empyem, Lungenabszess) in Erwägung gezogen werden. Auch chronische Aspirationen von oropharyngealem Material oder Mageninhalt, z. B. bei gastroösophgealem Reflux, können Ursache einer chronischen Pneumonie sein.

### Weitere nicht infektiöse Lungeninfiltrate

Eosinophile Lungeninfiltrate und Lungeninfiltrate bei Kollagenosen und anderen Systemkrankheiten sowie bei Exposition gegenüber anorganischen und organischen Stäuben werden in Kap. 5.2.5 und Kap. 5.2.6 besprochen.

## 5.2.5 Eosinophile Lungeninfiltrate

► **Definition und Einteilung.** Es handelt sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, denen eine erhöhte Zahl von eosinophilen Granulozyten im Lungengewebe oder Blut gemeinsam ist. Die Diagnose kann gestellt werden, wenn radiologisch Lungenveränderungen und eine Bluteosinophilie gefunden werden oder wenn biotisch oder mittels bronchoalveolärer Lavage eine Gewebeeosinophilie nachweisbar ist. Nicht in jedem Fall ist eine Bluteosinophilie vorhanden. Eosinophilie Lungeninfiltrate können entsprechend ► Tab. 5.8 eingeteilt werden.

### Flüchtige eosinophile Infiltrate (Löffler)

Drei Typen von Wurminfektionen können im Rahmen der Larvenpassage durch die Lunge mit transienten eosinophilen Infiltraten und einer Eosinophilie einhergehen, bevor sie sich anschließend im unteren Gastrointestinaltrakt ansiedeln: *Ascaris lumbricoides* (ursprünglich von Wilhelm Löffler beschrieben), Hakenwürmer und *Strongyloides stercoralis*.

► **Klinik.** Symptomatische Patienten klagen über einen unproduktiven Husten und uncharakteristisches Krankheitsgefühl. Häufig ist das Infiltrat jedoch nicht mit Beschwerden assoziiert. Das klassische eosinophile Infiltrat verschwindet innerhalb von 2 Wochen (*Flüchtigkeit*).

Die *Eosinophilie* kann zwischen 7 und 70% schwanken, bei normalen oder sehr gering erhöhten Gesamtleukozytenzahlen. Die Eosinophilie ist oft nicht während der größten Infiltratdichte am ausgeprägtesten, sondern hinkt dem Röntgenbefund um einige Tage nach.

Weitaus am häufigsten sind die flüchtigen Infiltrate durch *Askarisinfektionen* verursacht.. Oft sind Wurmeier im Stuhl vorhanden, die allerdings während der Infiltratdauer nicht nachweisbar sind, sondern in über 50 % der Fälle erst ca. 2 Monate später erscheinen, wenn die Askarislarve ihren Entwicklungszyklus beendet hat.

### Pulmonale Eosinophilie bei weiteren Parasiten und tropische pulmonale Eosinophilie

Auch bestimmte weitere Parasiten (► Tab. 5.8) gehen im Rahmen einer hämatogenen Streuung in die Lunge mit Eosinophilie und Infiltraten einher. Die tropische pulmonale Eosinophilie ist Ausdruck einer immunologischen Reaktion der Lunge auf Mikrofilarien von *Wuchereria bancrofti*.

### Allergische bronchopulmonale Aspergillose

► **Pathogenese.** Bei der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) handelt sich um eine Hypersensitivitätsreaktion auf eine Besiedlung des Bronchialbaums mit Aspergillen, die fast ausschließlich bei Patienten mit Asthma oder zystischer Fibrose vorkommt. Wiederholte Episoden von Bronchialobstruktion, Entzündungen und Bildung von Schleimpfröpfen („mucoid impaction“) führen

schließlich zu (zentralen) Bronchiektasen und einer Fibrosierung des Lungenparenchyms.

► **Klinische Aspekte.** In der Regel handelt es sich um Patienten mit einem langjährigen, häufig steroidabhängigen Asthma oder mit zystischer Fibrose. Die Patienten klagen über asthmatische Beschwerden, berichten über ein unspezifisches Malaise-Gefühl und husten Pfröpfe von gummiartiger Konsistenz aus.

► **Diagnostische Kriterien.** Hauptkriterien sind:

- Anamnese von Asthma
- kutane Sofortreaktion auf Aspergillenantigen
- präzipitierende Serumantikörper gegen A. fumigatus
- Gesamt-Serum-IgE > 1000 ng/ml (1 U/ml = 2,4 ng/ml)
- Bluteosinophilie
- Lungeninfiltrate
- zentrale Bronchiektasen
- spezifische IgE und IgG gegen A. fumigatus

Wenn die ersten 3 Kriterien erfüllt sind, aber keine Bronchiektasen vorhanden sind, spricht man von einer seropositiven ABPA.

### Merke



Die Minimalkriterien für die Diagnose einer bronchietatischen Form einer ABPA sind: Asthma, kutane Sofortreaktion auf Aspergillen, erhöhte IgE und zentrale Bronchiektasen.

Ein *Prick-Test* auf Aspergillen ist der erste diagnostische Schritt bei Verdacht auf eine ABPA. Bei negativem Resultat ist eine ABPA unwahrscheinlich. Nach einem positiven Prick-Test sollten das Serum-IgE und die präzipitierenden Antikörper gegen Aspergillen bestimmt werden. Eine ABPA ist unwahrscheinlich, wenn die totale IgE-Konzentration unter 1000 ng/ml liegt oder die präzipitierenden Antikörper negativ sind.

Das *Thoraxröntgenbild* kann normal sein, oder es finden sich wandernde Infiltrate, fingerförmige Verschattungen („plugs“), minderbelüftete Lungenabschnitte oder eigentliche Atelektasen. Bronchiektasen werden mittels CT diagnostiziert oder ausgeschlossen.

## Medikamentös induzierte pulmonale Eosinophilie

Eosinophile Lungeninfiltrate wurden nach Einnahme von verschiedenen Medikamenten beobachtet, am häufigsten nach nichtsteroidalen Entzündungshemmern, gewissen Antibiotika (Nitrofurantoin, Sulfonamide, Minocyclin, Daptomycin, Ampicillin), Antihypertensiva (Betablocker, ACE-Inhibitoren), L-Tryptophan, dem rekombinantern Granulozyten-Makrophagen-Stimulationsfaktor (GM-CSF) und anderen (s. auch <http://www.pneumotox.com>).

## Akute eosinophile Pneumonie

► **Klinik.** Die Symptome bestehen aus Fieber, unproduktivem Husten und Dyspnoe. Es kann sich eine respiratorische Insuffizienz entwickeln.

► **Diagnostik.** Auskultatorisch können Rasselgeräusche vorhanden sein. Die Radiologie ist uncharakteristisch: ausgedehnte, beidseitige alveolare und interstitielle Lungeninfiltrate, evtl. Pleuraergüsse. Im Blut ist die Eosinophilenzahl kaum erhöht, dagegen eindeutig in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BAL). Funktionell besteht eine restriktive Ventilationsstörung mit eingeschränkter Diffusionskapazität. Die Ätiologie dieser Krankheit ist unbekannt. Unter Steroidtherapie kommt es meistens zur raschen Abheilung.

## Chronische eosinophile Pneumonie

► **Klinik.** Es handelt sich dabei um eine subakute Erkrankung, die klinisch durch Fieber, Nachschweiß, Gewichtsverlust, wenig produktiven Husten und Dyspnoe gekennzeichnet ist.

► **Diagnostik.** Radiologisch finden sich unter Aussparung der zentralen Abschnitte dichte, peripher gelegene Infiltrate ohne segmentale Begrenzung („Batwing-Infiltrat“; fotografisches Negativ eines Lungenödems) (► Abb. 5.24). Funktionell besteht eine restriktive Ventilationsstörung mit Hypoxämie. Pathologisch-anatomisch sind Alveolen und Interstitium mit Eosinophilen infiltriert und aus gefüllt. Das periphere Blutbild zeigt oft eine Eosinophilie.



Abb. 5.24 Chronische eosinophile Pneumonie. Typisch sind die peripher gelegenen, z. T. konfluierenden dichten Infiltrate ohne segmentale Anordnung. 61-jährige Patientin.

Unter Steroidbehandlung verschwinden sowohl die Symptome als auch die Störungen der Lungenfunktion sowie die radiologischen Befunde. Typisch für die Erkrankung ist das Wiederauftreten der Infiltrate genau an derselben Stelle nach Absetzen der Therapie.

### Eosinophiles Infiltrat mit Asthma

► **Klinik.** Eosinophile Lungeninfiltrate können bei Atopikern mit lang dauerndem Bronchialasthma auftreten. Neben den Symptomen des Asthmas (Atemnot, Husten) können Fieber, Abgeschlagenheit und pleuritische Schmerzen vorhanden sein.

► **Diagnostik.** Im Blut besteht eine Eosinophilie. *Radio-logisch* finden sich bilaterale und apikale Verschattungen, die rezidivieren. Die Ursache der eosinophilen Infiltrate bleibt meistens unklar.

In jedem dieser Fälle müssen differenzialdiagnostisch eine allergische bronchopulmonale Aspergillose und eine eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis in Erwägung gezogen werden.

### Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom)

Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, früher Churg-Strauss-Syndrom) ist eine Vaskulitis, die bei Patienten mit einem meist langjährigen, schweren Asthma, häufig assoziiert mit einer chronischen Rhinosinusitis, auftritt und durch eine deutliche Eosinophilie charakterisiert ist. Manifestationen der Vaskulitis finden sich am peripheren Nervensystem (Mononeuritis multiplex), an der Haut, am Herz (eosinophile Myokarditis), am Magen-Darm-Trakt, aber kaum je an den Nieren.

► **Diagnostik.** Das Thoraxröntgenbild ist häufig normal oder zeigt uncharakteristische Infiltrate. Die Eosinophilie ist in der Regel erheblich (mehrere Tausend/ $\mu\text{l}$ ). Zudem zeigen sich unspezifische Zeichen der Entzündung wie eine normochrome Anämie, eine erhöhte Blutsenkung und ein erhöhtes CRP. Bei einigen Patienten findet man einen erhöhten MPO-ANCA/pANCA-Titer im Blut.

Die Krankheit ist selten, darf aber keinesfalls verpasst werden, da der Spontanverlauf deletär sein kann. Der Verlauf unter Kortikosteroiden ist günstig, nicht selten kommt es aber nach Absetzen der Behandlung zu einem Rezidiv.

### Hypereosinophiles Syndrom

Die schwere, fatal verlaufende Krankheit ist durch eosinophile Infiltrate verschiedener Organe gekennzeichnet.

#### ► Diagnostische Kriterien

- Eosinophilie im Blut  $> 1500/\mu\text{l}$  und länger als 3 Monate
- Zeichen und Befunde von Organfunktionsstörungen
- keine andere Erklärung der Eosinophilie

Die Ursache der Erkrankung bleibt häufig unklar (kryptogen). Nicht selten tritt das hypereosinophile Syndrom im Rahmen einer myeloproliferativen Erkrankung auf. Bei manchen Patienten entwickelt sich eine Endomyokardfibrose.

### 5.2.6 Interstitielle Lungenerkrankungen/Lungenfibrosen

► **Definition.** Die interstitiellen Lungenerkrankungen, auch diffuse parenchymatische Lungenerkrankungen genannt, sind eine ätiologisch heterogene Gruppe von Krankheiten, die das Lungenparenchym (Interstitialium) befallen und durch teilweise gemeinsame klinische, funktionelle, radiologische und morphologische Befunde gekennzeichnet sind.

► **Klinik.** Die meisten Patienten mit einer interstitiellen Lungenerkrankheit klagen über Atemnot, evtl. begleitet von Husten mit wenig Sputum. Das Thoraxröntgenbild zeigt bilaterale diffuse Lungenverschattungen. Die Lungenfunktion dokumentiert eine restriktive Ventilationsstörung und eine eingeschränkte Diffusionskapazität.

► **Einteilung.** Es ist eine große Zahl verschiedener Ätiologien und Formen der interstitiellen Lungenerkrankheiten bekannt. Man unterscheidet idiopathische Formen von Formen mit bekannter Ursache: im Rahmen von kollagen-vaskulären Erkrankungen, medikamentös oder durch Inhalation von exogenen Noxen induziert, granulomatöse interstitielle Lungenerkrankheiten, familiäre Formen und weitere, z.T. seltene Formen (► Tab. 5.9). Am häufigsten sind interstitielle Lungenerkrankheiten, die durch Inhalation von exogenen Noxen verursacht sind, insbesondere die Hypersensitivitätspneumonitis, und die Sarkoidose. Die idiopathischen Formen sind wesentlich seltener.

► **Pathogenese.** Unabhängig von ihrer Ätiologie scheint die Pathogenese der verschiedenen interstitiellen Lungenerkrankheiten auf ähnliche Weise abzulaufen. Zu Beginn kommt es zur Schädigung des Alveolarepithels oder Kapillarendothels – entweder direkt durch toxische Substanzen wie Zytostatika (Bleomycin) oder indirekt durch immunologische Mechanismen oder toxische Radikale, die durch Entzündungszellen freigesetzt werden. Im Anschluss an die Schädigung des Alveolarepithels und Kapillarendothels wandern Entzündungszellen und immunologisch kompetente Zellen ins Interstitium und die Alveolen ein; es entsteht eine Alveolitis, die typische erste Läsion jeder interstitiellen Pneumopathie (Sarkoidose, kryptogene fibrosierende und Hypersensitivitätspneumonitis, Asbestose, Kollagenosen). Je nach Art und Stadium der Krankheit dominieren lokal die neutrophilen Granulozyten (fibrosierende Alveolitis), die T-Lymphozyten (Sarkoidose) oder die eosinophilen Granulozyten (chronische eosinophile Pneumonie). Eine länger dauernde Alveolitis kann in eine Fibrose und schließlich in eine Wabenlunge übergehen.

**Tab. 5.9** Einteilung der interstitiellen Lungenkrankheiten.

idiopathische interstitielle Pneumopathien	interstitielle Lungenkrankheiten mit bekannter Ursache
<p>Hauptformen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chronische fibrosierende Formen           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ idiopathische Lungenfibrose</li> <li>◦ idiopathische nicht spezifische Pneumonie</li> </ul> </li> <li>• akute oder subakute Formen           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ organisierende Pneumonie</li> <li>◦ akute interstitielle Pneumonie</li> </ul> </li> <li>• mit Rauchen assoziierte Formen           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Pneumonie</li> <li>◦ desquamative interstitielle Pneumonie</li> </ul> </li> </ul> <p>seltene Formen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• idiopathische lymphoide interstitielle Pneumonie</li> <li>• idiopathische pleuroparenchymale Fibroelastose</li> </ul> <p>nicht klassifizierbare Formen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• interstitielle Lungenkrankheiten im Rahmen von kollagen-vaskulären Erkrankungen           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ rheumatoide Arthritis, Sklerodermie, Dermatomyositis, Polymyositis</li> </ul> </li> <li>• medikamentös induzierte interstitielle Lungenkrankheiten           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Methotrexat, Bleomycin, weitere</li> </ul> </li> <li>• interstitielle Lungenkrankheiten durch Inhalation exogener Noxen           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Hypersensitivitätspneumonitis, Pneumokoniosen, Asbestose</li> </ul> </li> <li>• granulomatöse interstitielle Lungenkrankheiten           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Sarkoidose, Hypersensitivitätspneumonitis</li> </ul> </li> <li>• familiäre Formen von interstitiellen Lungenkrankheiten</li> <li>• weitere und seltene Formen           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Lymphangioleiomyomatose</li> <li>◦ Langerhans-Zell-Histiozytose</li> <li>◦ interstitielle Lungenkrankheiten mit Aspekten von Autoimmunerkrankungen</li> </ul> </li> </ul>

### Merke



Als Folge der Alveolitis und der reparativen Vorgänge sind die Fibrose und die Wabenlunge das gemeinsame Endstadium jeder interstitiellen Lungenkrankheit.

## Idiopathische interstitielle Pneumopathien

► **Ätiologie und Einteilung.** Die Ätiologie der idiopathischen interstitiellen Pneumopathien ist definitionsgemäß unbekannt und sie treten nicht im Rahmen von Systemkrankheiten auf. Man unterscheidet mehrere Untergruppen, die sich klinisch, radiologisch und histologisch unterscheiden (► Tab. 5.9). Die Nomenklatur dieser Erkrankungen unterliegt einem erheblichen Wandel und wird in internationalen Konsens-Konferenzen den aktuellen Erkenntnissen angepasst. Die Einteilung erfolgt nach der Häufigkeit (häufige Hauptformen, seltene Formen), dem Verlauf (chronische fibrosierende und akute oder subakute Formen). In manchen Fällen ist eine eindeutige Zuordnung nicht möglich (nicht klassifizierbare Formen).

► **Differenzialdiagnose.** Die Klinik der einzelnen Formen der idiopathischen interstitiellen Pneumonien wird nachfolgend beschrieben. An erster Stelle der Differenzialdiagnosen stehen interstitielle Lungenkrankheiten, die durch inhalative Noxen oder medikamentöse Behandlungen induziert wurden, sowie Systemerkrankungen (Kollagenosen, Sarkoidose):

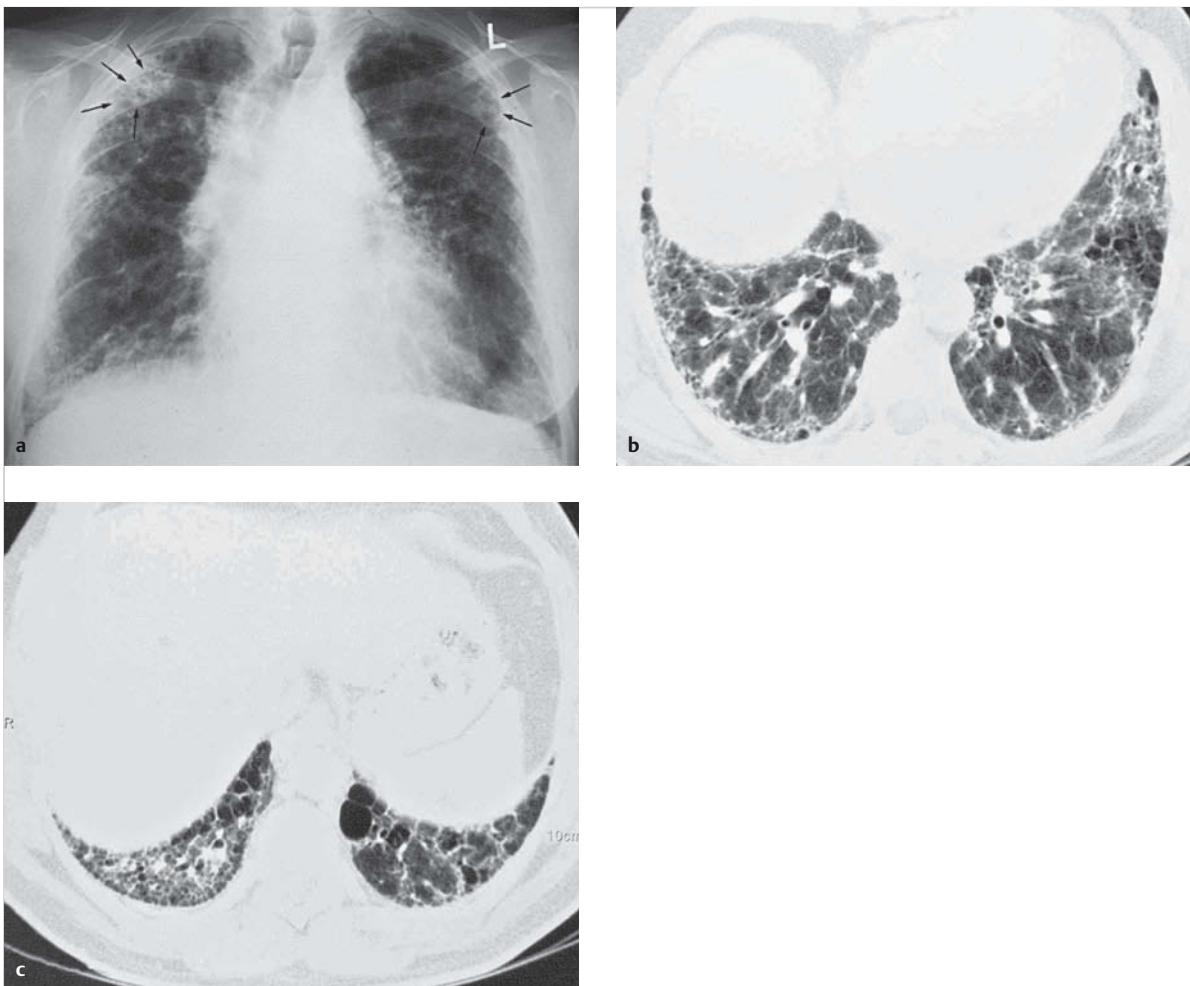
- Die sorgfältige *Anamnese* ist von größter Wichtigkeit für die Erkennung der inhalationsbedingten interstitiellen Pneumopathien wie der Hypersensitivitätspneumonitis (Farmerlunge, Befeuchterlunge) und der Pneumokoniosen (Silikose, Asbestose).
- Eine Vertiefung der Anamnese kann potenziell pneumotoxische *Pharmaka* oder *Bestrahlung* (s. ► Abb. 5.28 und ► Abb. 5.19) aufdecken.

## Idiopathische Lungenfibrose

► **Klinik.** Das Alter der Patienten ist bei Beginn der Manifestation einer idiopathischen Lungenfibrose (Idiopathic pulmonary Fibrosis, IPF) meist über 50 Jahre. Es entwickeln sich eine langsam zunehmende Atemnot und ein unproduktiver Husten. Fieber, Malaise, Gewichtsverlust, Müdigkeit und Arthralgien können vorkommen, sind aber eher ungewöhnlich. Hingegen sind Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger typisch (25–50 % der Patienten). Auskultatorisch hört man vor allem über den Lungenbasen feinblasige, z.T. ohrnahe Rasselgeräusche (Sklerosiphonie, „Velcro“-Rasseln). Zyanose, Rechtsüberlastung des Herzens bis zum Bild des chronischen Cor pulmonale und der Rechtsherzinsuffizienz sind Zeichen des fortgeschrittenen Leidens. Die mediane Überlebensrate beträgt ab Diagnosestellung lediglich 2,5–3,5 Jahre.

► **Funktionsdiagnostik.** Funktionell findet man im Frühstadium eine verminderte Diffusionskapazität, später zunehmend reduzierte Lungenvolumina, wobei die Abnahme der Vitalkapazität noch stärker ausgeprägt ist als diejenige des Erstsekundenvolumens (restriktives Muster, Quotient zwischen Erstsekundenvolumen und Vitalkapazität hochnormal). Unter körperlicher Belastung sinkt der PaO<sub>2</sub>, ein sensibler Indikator für das Vorliegen einer interstitiellen Pathologie. Mit fortschreitender Erkrankung entwickelt sich eine Ruhedyspnoe und es besteht eine ausgeprägte Hypoxämie. Erst bei fortgeschrittensten Formen einer Lungenfibrose besteht eine Globalinsuffizienz.

► **Radiologie.** Auf der Thoraxaufnahme findet man bilaterale, zunächst basal und peripher betonte retikuläre Infiltrate manchmal bereits mit Zysten- und Wabebildung und einen Volumenverlust der Lungen (► Abb. 5.25). In der CT sieht man vor allem retikuläre, basal betonte Verschattungen mit Zysten (sog. Honigwagenlunge, Honey combing), typischerweise liegt keine Milchglasverschattung vor. Die Lungenarchitektur ist massiv verändert; man erkennt Traktionsbronchiektasen und -bronchioletasen. Das unspezifische Endstadium ist die Wabenlunge



5

Abb. 5.25 Idiopathische Lungenfibrose.

- a Bilateral retikulonoduläre Verschattungen und Volumenverlust im konventionellen Thoraxröntgenbild.
- b In der hochauflösenden CT kommen verdickte Interlobularsepten und teilweise fleckige Infiltrate zur Darstellung.
- c Darüber hinaus sind Honigwabenbildungen zu erkennen. Die Veränderungen sind in verschiedenen Zonen unterschiedlich ausgeprägt.

(Honeycomb Lung) (► Abb. 5.25c). Anhand der CT-Morphologie kann die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer „Usual interstitial Pneumonia“-Histologie, dem Korrelat der idiopathischen Lungenfibrose, abgeschätzt werden (► Tab. 5.10).

► **Labor.** Die Laborbefunde sind unspezifisch. Es können Entzündungszeichen im Blut vorhanden sein (erhöhte Senkung und CRP). Auch können Autoantikörper nachweisbar sein: bei 37% bzw. 45% der Patienten mit fibrosierender Alveolitis antinukleäre, bei 13% antimitochondriale Antikörper und bei 10% Antikörper gegen glatte Muskulatur. Bei 31% der Patienten wurde der Rheumafaktor nachgewiesen. Die Gammaglobuline sind oft vermehrt; Kryoglobulinämie kommt vor.

► **Histologie.** Es besteht das Muster der „Usual interstitial Pneumonia“ mit Zerstörung der Lungenarchitektur

durch Honigwabenbildung, Fibrose und Traktionsbronchiolektasen neben erhaltenem Lungengewebe. Pathognomonisch sind Fibroblastenherde; Granulome und Langerhans-Zellen fehlen. In der *Bronchialspülflüssigkeit* dominieren die neutrophilen Granulozyten, vereinzelt findet man auch Eosinophile, während Lymphozyten kaum vermehrt sind.

► **Diagnosestellung.** Die Diagnose wird aufgrund der klinischen und radiologischen Präsentation vermutet. In gewissen Fällen sind die radiologischen Veränderungen in der hochauflösenden CT so typisch, dass auf eine histologische Untersuchung des Lungengewebes verzichtet werden kann (► Tab. 5.10). In anderen Fällen werden chirurgische Lungenbiopsien aus 2 in der CT morphologisch unterschiedlich befallenen Stellen entnommen. Solche Biopsien werden heute mittels videoassistierter Thorakoskopie durchgeführt.

## Nicht schmerzhafte Symptome im Bereich des Thorax

**Tab. 5.10** CT-radiologische Aspekte der idiopathischen Lungenfibrose\*.

„UIP“-Muster	mögliche „UIP“-Muster	Muster nicht vereinbar mit „UIP“
<ul style="list-style-type: none"> <li>• subpleurale, basale Verteilung</li> <li>• retikuläres Muster</li> <li>• Honigwabenbildung, mit oder ohne Traktionsbronchiektasen</li> <li>• Fehlen von Veränderungen, die nicht mit „UIP“ vereinbar sind</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• subpleurale, basale Verteilung</li> <li>• retikuläres Muster</li> <li>• Fehlen von Veränderungen, die nicht mit „UIP“ vereinbar sind</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verteilung v. a. in den oberen und mittleren Lungenfeldern</li> <li>• perivaskuläre Verteilung</li> <li>• ausgeprägte Milchglasverschattung (überwiegt gegenüber den retikulären Verschattungen)</li> <li>• diffuse Mikronoduli, bilateral, oberlappenbetont</li> <li>• Zysten (multipel, bilateral, nicht in Zonen mit Honigwabenveränderungen)</li> <li>• diffuse Mosaikverschattung, bilateral in mindestens 3 Lappen</li> <li>• Konsolidationen</li> </ul>

\* gemäß den gemeinsamen Richtlinien der American Thoracic Society, der European Respiratory Society und der Japanischen Respiratory Society

„UIP“ (Usual interstitial Pneumonia) bezeichnet das histologische Korrelat der idiopathischen Lungenfibrose.

## Unspezifische interstitielle Pneumonie

► **Klinik.** Patienten mit dieser unspezifischen Form der interstitiellen Pneumonie (Non-specific interstitial Pneumonia, NSIP) sind jünger als diejenigen mit idiopathischer Lungenfibrose (40–50 Jahre), der Beginn ist schleichend mit Dyspnoe und Husten. Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger fehlen. Der Verlauf ist günstiger als jener der idiopathischen Lungenfibrose. Die Auskultation ergibt feine, diskontinuierliche inspiratorische Rasselgeräusche (Knistern). Lungenfunktionell konstatiert man eine restriktive Ventilations- und eine Diffusionsstörung mit respiratorischer Partialinsuffizienz bei der Blutgasanalyse.

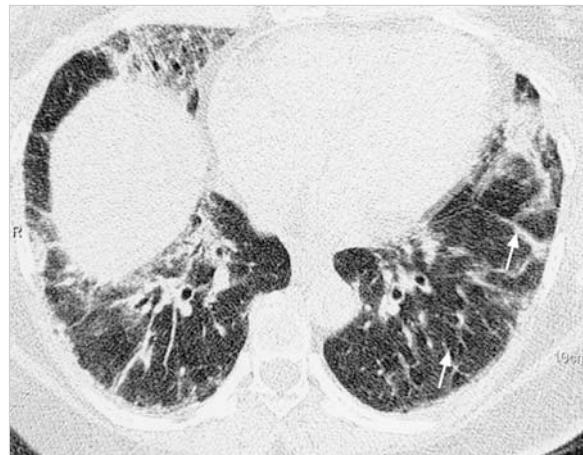
► **Radiologie.** Das Thoraxröntgenbild zeigt bilaterale, basal betonte interstitielle und auch fleckige Infiltrate. In der CT bestehen eine milchglasartige Trübung, retikuläre interstitielle Verschattungen mit basaler Betonung, jedoch kaum Zysten oder Waben. Die Lungenarchitektur ist mehrheitlich erhalten (► Abb. 5.26).

► **Histopathologie.** Bei der NSIP besteht das entzündliche interstitielle Infiltrat vor allem aus Lymphozyten und Plasmazellen; die Lungenstruktur ist weitgehend erhalten, die Fibrose ist nicht ausgeprägt. Die Erkrankung befällt verschiedene Regionen der Lunge gleichmäßig. Dies ist ein typischer Unterschied zu UIP.

► **Mischformen.** Bei Patienten mit COPD werden gelegentlich Mischformen zwischen Emphysem und interstitieller Pneumopathie beobachtet. Dies ist in der CT erkennbar, die sowohl Regionen mit Emphysem als auch mit Fibrose zeigt. Auch die Lungenfunktion ergibt eine Kombination aus obstruktiver und restriktiver Ventilationsstörung, die zu einer Pseudonormalisierung führen kann. Es findet sich meist eine deutliche Reduktion der Diffusionskapazität. Die Patienten haben oft auch eine pulmonale Hypertonie.

## Organisierende Pneumonie (kryptogene organisierende Pneumonie)

Epler und Mitarbeiter beschrieben 1983 die klinischen und funktionellen, radiologischen und histologischen Be-



**Abb. 5.26 Unspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP).** Es bestehen multiple, unscharf begrenzte Infiltrate, verdickte Interlobulärsepten (Pfeile) und Milchglasstrümpfen in beiden Lungen. Zysten oder Waben sind hingegen nicht zu sehen.

funde einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie, die im Zusammenhang mit einer Bronchiolitis obliterans auftrat. Sie nannten die Krankheit „Bronchiolitis obliterans organizing Pneumonia“ (BOOP). Heute wird anstelle von BOOP der Begriff „Organizing Pneumonia“ oder „Cryptogenic organizing Pneumonia“ (COP) verwendet, auch zur klaren Abgrenzung gegenüber der konstriktiven Bronchiolitis (► Tab. 5.9).

► **Klinik.** Hauptsymptome sind Husten, Auswurf, Dyspnoe, begleitet von Fieber, Nachtschweiß und Myalgien, die sich im Verlauf von 1–3 Monaten entwickeln. Es kommt zum Gewichtsverlust. Auskultatorisch hört man diskontinuierliche Rasselgeräusche, Trommelschlegelfinger fehlen.

► **Diagnostik.** Die *Lungenfunktionsanalyse* ergibt eine restriktive Ventilationsstörung mit reduzierter Diffusionskapazität. Eine obstruktive Komponente ist trotz Vorliegens einer Bronchiolitis nicht nachweisbar oder wenig ausgeprägt. Unter Kortikosteroiden kommt es zur raschen klinischen und radiologischen Besserung. Beim Absetzen der Therapie kann die Erkrankung aber rezidivieren.

Im *Labor* sind die Entzündungszeichen erhöht und es besteht eine Leukozytose. Typischerweise treten im *Thoraxröntgenbild* wechselnde, uni- oder bilaterale, fleckförmige Infiltrate auf, die zur Konsolidation neigen. Es kommen auch Rundschatten und in seltenen Fällen Pleuraergüsse vor.

*Histologisch* finden sich die entzündlichen Infiltrate nicht nur im Interstitium, sondern auch peribronchiolär im Bereich der membranösen und respiratorischen Bronchiolen. Typisch sind intrabronchioläre Gewebszapfen, die Lungenstruktur ist erhalten.

► **Differenzialdiagnose.** Aufgrund der klinischen Präsentation ist die Erkrankung vor allem von infektiösen Pneumonien abzugrenzen. Manchmal wird die Diagnose erst gestellt, wenn eine vermeintliche bakterielle Pneumonie trotz Antibiotika über Wochen nicht abheilt. Auch sekundäre Formen der Bronchiolitis mit organisierender Pneumonie sind zu erwähnen. Sie werden im Rahmen verschiedener Systemkrankheiten beobachtet: bei Kollagenosen (rheumatoide Arthritis, Lupus erythematoses), Colitis ulcerosa, Infektionskrankheiten (HIV-Infektion, Malaria, Viruserkrankungen), als Graft-versus-Host-Reaktion nach Organtransplantationen, bei myelodysplastischem Syndrom, Kryoglobulinämie, nach Inhalation von toxischen Gasen und als Folge von Medikamenten (Amiodaron, Cephalosporine, Bleomycin, Tryptophan, Sulfasalazin, Barbiturate, D-Penicillamin, Goldsalze etc.).

### Akute interstitielle Pneumonie

Die 1935 von Hamman und Rich beschriebene Erkrankung beginnt akut mit grippeartigen Symptomen, Husten, Auswurf und rasch progredienter Dyspnoe. Trotz intensiver Therapie, bestehend aus Kortikosteroiden und Beatmung, stirbt rund die Hälfte der Patienten mit „*Acute interstitial Pneumonia*“ (AIP) innerhalb von 1–2 Monaten. Klinisch und radiologisch manifestiert sich die AIP als ARDS. Histologisch findet sich ein diffuser Alveolarschaden mit verdickten Alveolarsepten, Organisation der Alveolen mit Entzündung und Fibrose sowie hyalinen Membranen. Differenzialdiagnostisch ist die idiopathische akute interstitielle Pneumonie vom ARDS bei Sepsis (s. ▶ Abb. 5.8), Schock und toxisch-medikamentösen Lungenschäden zu unterscheiden.

### Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Pneumonie

Diese milde verlaufende Form einer idiopathischen interstitiellen Lungenkrankheit (*Respiratory Bronchiolitis-associated interstitial Lung Disease*, RBILD) befällt vorwiegend Raucher. Sie klagen über Dyspnoe und vermehrten Husten. Sofern das Rauchen sistiert wird, kommt es in der Regel zur Besserung, ein Fortschreiten zur schweren Fibrose scheint nicht vorzukommen. Das Thoraxröntgenbild ist gekennzeichnet durch eine Verdickung der zentralen und pe-

ripheren Bronchialwände, Milchglastrübungen und andere unspezifische Veränderungen: „*Dirty Chest*“. In der CT sind zentrilobuläre Noduli und Milchglastrübung erkennbar, manchmal ein mosaikartiges Muster von umschriebenen Zonen mit verminderter und normaler Lungentransparenz in der Lungenperipherie. Histologisch sind eine Akkumulation von Makrophagen in den Alveolen und entzündliche Veränderungen der kleinen Bronchien typisch.

### Desquamative interstitielle Pneumonie

Wie die RBILD kommt auch die „*Desquamative interstitial Lung Disease*“ (DIP) fast ausschließlich bei Rauchern vor. Die Symptome bestehen in Dyspnoe und Husten ähnlich wie bei der RBILD, aber so, wie sie auch bei der chronisch obstruktiven Lungenkrankheit auftreten. Als Besonderheit entwickeln sich jedoch bei rund der Hälfte der Patienten mit DIP Trommelschlegelfinger. Die Prognose ist gut, bei Aufgabe des Rauchens und unter Kortikosteroidtherapie kommt es in der Regel zur Remission. Radiologisch findet man Milchglastrübungen, betont in den Unterlappen und im Lungenmantel, manchmal sind auch einige Zysten zu sehen. Sowohl in der Bronchiallavage als auch in der Lungeniopsie fallen viele braune Makrophagen auf.

### Lymphoide interstitielle Pneumonie

Die lymphoide interstitielle Pneumonie (*Lymphoid interstitial Pneumonia*, LIP) ist bei Frauen häufiger als bei Männern. Sie beginnt schleichend mit über Monate zunehmender Dyspnoe und Husten, radiologisch können eine Milchglastrübung und Zysten bestehen. Histologisch handelt es sich um lymphozytäre und plasmozytäre interstitielle Infiltrate. Häufig besteht zusätzlich eine Autoimmunerkrankung (Hashimoto-Thyreoiditis, Sjögren-Syndrom, hämolytische Anämie) oder eine Kollagenose (rheumatoide Arthritis, Lupus erythematoses) oder AIDS, insbesondere bei Kindern. Bei der seltenen idiopathischen LIP trifft dies jedoch nicht zu.

### Interstitielle Pneumopathien bei Kollagenosen

Die Lunge ist bei den Vaskulitiden und Kollagenkrankheiten häufig mitbeteiligt.

► **Pathogenese und Histologie.** Man unterscheidet zwischen Lungenveränderungen, die im Rahmen der Erkrankung selbst auftreten (*primäre* Veränderungen) sowie infektiösen pulmonalen Komplikationen als Folge der Erkrankung oder der eingesetzten Therapie und pulmonalen Nebenwirkungen der Medikamente (*sekundäre* Veränderungen).

Pathologisch-anatomisch handelt es sich bei den *primären* Lungenveränderungen einerseits um eine *interstitielle Pneumopathie*, die sich in keiner Weise von kryptogenen Formen unterscheidet. Sie kommt vor allem bei

## Nicht schmerzhafte Symptome im Bereich des Thorax

chronischer Polyarthritis, Sklerodermie, Dermatomyositis und Lupus erythematoses vor. Andererseits werden *Gefäße* betroffen (*Vaskulitis*) und es kann zu Nekrosen, Granulomen oder zur Fibrose kommen. Typische Folge einer Gefäßbeteiligung ist die assoziierte pulmonale Hypertonie, die bei der Sklerodermie, dem systemischen Lupus erythematoses und dem Sjögren-Syndrom vorkommt. Als Folge einer alveolären Kapillaritis kann sich die Grundkrankheit auch durch eine *alveolare Hämorrhagie* manifestieren. Lungenblutungen werden bei der Wegener-Granulomatose, dem systemischen Lupus erythematoses und bei Kryoglobulinämien beobachtet.

**Sekundäre** Lungenveränderungen sind meistens infektiöser Natur; sie sind entweder die Folge der Krankheit (Aspirationspneumonie bei Dermatomyositis, Sklerodermie) oder der immunsuppressiven Therapie (bakterielle

Infekte, Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie). Typische Auslöser medikamentöser Lungenschäden sind Methotrexat und Goldpräparate.

► **Thoraxröntgenbild.** Das radiologische Muster lässt gewisse diagnostische Rückschlüsse zu. Führt die Kollagenose zu einer interstitiellen Pneumonie oder Hämorrhagie, finden sich eine milchglasartige Trübung und diffuse und feinnoduläre Infiltrate. Besteht eine Lungenfibrose, sind die Lungenvolumina reduziert, und es finden sich eine basale Retikulation und Honeycombing (► Abb. 5.27). Sind vorwiegend die Gefäße befallen und kommt es zur Bildung von Granulomen, sind diffus verstreute, unscharf begrenzte Herde unterschiedlicher Größe vorhanden, die oft das Bild von multiplen Rundherden ergeben, die einschmelzen können.

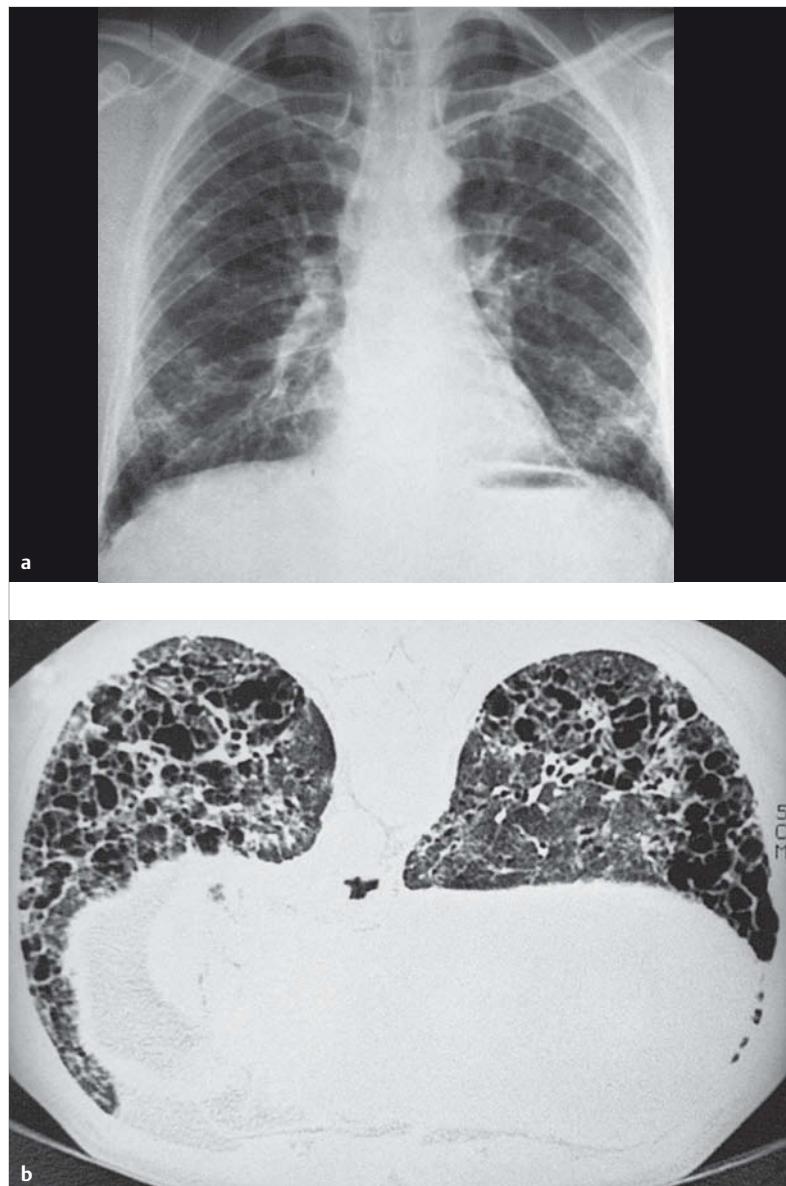


Abb. 5.27 Sklerodermielunge. 46-jähriger Patient.

- a Retikulonoduläre Verschattungen in beiden Lungen.
- b Erst in der CT kommt das generalisierte Honeycombing der basalen Lungenabschnitte zur Darstellung.

► **Extrapulmonale Manifestationen.** Klinisch weisen die extrapulmonalen Manifestationen der Kollagenosen (Haut-, Gelenkerscheinungen, Herz- und Ösophagusbefall) auf die Ätiologie hin: So sind Schluckbeschwerden für eine Sklerodermie typisch, das schmetterlingsförmige Gesichtserythem für den Lupus erythematoses. Zu den für die Kollagenosen spezifischen serologischen und immunologischen Befunden s. Kap. 22 und Kap. 35.7.

► **Differenzialdiagnose.** Extrapulmonale Symptome und Befunde sowie immunologische Untersuchungen helfen mit, die interstitiellen Pneumopathien bei Kollagenosen von den kryptogenen Formen abzugrenzen. Seltene Krankheiten, die mit diffusen Lungenvorschattungen einhergehen und differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden müssen, sind:

- Granulomatose mit Polyangitis (Morbus Wegener)
- idiopathische Lungenhämosiderose
- Anti-glomeruläre-Basalmembran-Krankheit (Goodpasture-Krankheit)
- Alveolarproteinose
- Lymphangioleiomyomatose
- Microlithiasis alveolaris

Diese sind im Abschnitt Seltene Pneumopathien (S.159) näher dargestellt. Neben den klinischen Befunden bringen die bronchoalveolare Lavage mit Suche nach infektiösen Erregern und die histologische Untersuchung biotisch entnommenen Lungengewebes oft die Klärung. Auch an Malignome, die die Lunge diffus befallen, ist zu denken, so an das Alveolarzellkarzinom der Lunge, die Lymphangiosis carcinomatosa, Lymphome und Leukämien.

## Toxische und medikamentös induzierte interstitielle Pneumopathien

Sie treten als Folge einer medikamentösen Behandlung mit verschiedenen Therapeutika und nach Inhalationen von toxischen Gasen oder nach Einnahme gewisser Substanzen auf. Siehe auch Kap. 5.2.4.

### Medikamentös bedingte Lungenfibrosen

Die Zahl der Pharmaka, die eine Lungenfibrose verursachen, ist beträchtlich:

- fast alle Zytostatika (u.a. Bleomycin, Busulfan, Cyclophosphamid, Methotrexat) (► Abb. 5.28a)
- Antibiotika (Nitrofurantoin, Sulfasalazin)
- Ganglienblocker (Hexamethonium, Mecamylamin)
- Diphenylhydantoin, Methysergid, Practolol, Ergotamin- und Goldpräparate
- das Antiarrhythmikum Amiodaron (► Abb. 5.28b).

Einerseits handelt es sich um eine rein toxische, dosisabhängige Reaktion des Lungengewebes (Zytostatika), andererseits sind immunologische Mechanismen für die Entstehung der Alveolitis oder Lungenfibrose verantwortlich (Nitrofurantoin, Amiodaron).

### Hypersensitivitätspneumonitis (exogen allergische Alveolitis)

► **Pathogenese.** Zu den interstitiellen Lungenerkrankungen mit bekannter Ätiologie gehören die Hypersensitivitätsreaktionen der Lunge, die durch Inhalation von orga-

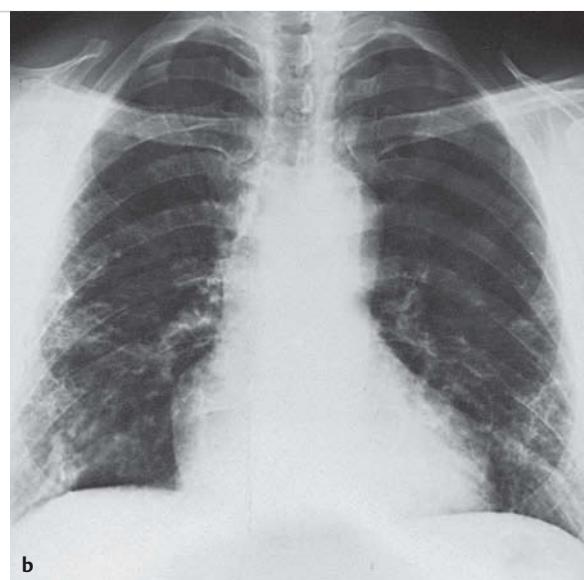


Abb. 5.28 Medikamentös bedingte Lungenfibrosen.

a Busulfan-Lunge. 46-jähriger Patient.

b Amiodaron-Lunge. In beiden Unterfeldern sowie in den peripheren Anteilen der Mittelfelder erkennt man retikulonoduläre, z.T. weiche und konfluierende Infiltrate. 53-jähriger Patient.

## Nicht schmerzhafte Symptome im Bereich des Thorax

nischen Substanzen verursacht werden. Es ist unbekannt, warum nur bei manchen Personen entzündliche, nicht asthmatische Reaktionen in den kleinen Atemwegen (Bronchiolitis) und im Alveolarraum (Alveolitis) auftreten, während dies bei anderen Personen trotz vergleichbarer Exposition nicht der Fall ist.

In der Literatur sind über 100 verschiedene Ursachen von Hypersensitivitätspneumonitiden beschrieben. Die Krankheiten werden entsprechend der Tätigkeit bzw. Exposition benannt. Die folgende Liste ist sehr unvollständig und enthält vor allem Beispiele von in unseren Breitengraden vorkommenden Typen von Alveolitiden:

- Vogelhalter-, Vogelzüchterlunge: Exkreme von Papageien, Wellensittichen etc.
- Taubenzüchterlunge: Exkreme von Tauben
- Farmerlunge: thermophile Aktinomyzeten (*Micro-polyspora faeni, Micromonospora vulgaris*)
- Befeuhterlunge
- Champignonzüchterlunge
- Käsewäscherlunge: *Aspergillus fumigatus* und *clavatus* (kann auch eine allergische bronchopulmonale Aspergillose verursachen), *Penicillium casei*
- Salamiwäscherlunge: *Penicillium candidum*
- Sägearbeiterlunge: *Cryptostroma corticale* (Ahornrin-denschälerkrankheit)
- Suberosis: Korkstaub

Bei vielen Patienten sind alle diagnostischen Elemente für eine Hypersensitivitätspneumonitis vorhanden, aber es besteht keine der in der Literatur beschriebenen typischen Expositionen. Hier ist in erster Linie an feuchte und verschimmelte Wohnräume zu denken. Manchmal lohnt sich ein Besuch bei den Betroffenen zu Hause, um mögliche Ursachen zu eruieren.

► **Klinik.** Man unterscheidet akute, subakute und chronische Formen der Erkrankung. Das Leitsymptom ist eine langsam progrediente Anstrengungsdyspnoe. Bei akuten und subakuten Krankheitsverläufen findet sich ein klarer zeitlicher Zusammenhang mit der Exposition (z.B. Abklingen der Symptome über das arbeitsfreie Wochenende). Solche Patienten klagen dann auch über Symptome einer systemischen Entzündung wie Fieber, Malaise, Gliederschmerzen und Gewichtsverlust. Bei der Auskultation kann man feine, diskontinuierliche Nebengeräusche hören. Nicht selten sind aber die Befunde über den Lungen normal!

► **Diagnostik.** Im *Blutbild* kann eine Leukozytose (Neutrophilie) bestehen. Meist fehlt eine Eosinophilie. Die Störung des Gasaustausches ist ein funktioneller Frühbefund und wird durch eine Reduktion der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität und evtl. einen Abfall der mittels Pulsoxymetrie gemessenen Sauerstoffsättigung unter körperlicher Belastung festgestellt. Nicht immer findet man eine restriktive Ventilationsstörung. Das *Thoraxröntgenbild*

kann unauffällig sein oder man sieht über beiden Lungen eine verminderte Transparenz und unscharf begrenzte kleine Knötchen. Die typischen Elemente in der CT bestehen aus milchglasartiger Trübung (Alveolitis) und zentrozinären Knötchen, die dem radiologischen Äquivalent einer Bronchiolitis entsprechen. Bei fortgeschrittenen Formen, typischerweise der Farmerlunge (indolente Landwirte), findet man eine Lungenfibrose, die sich radiologisch von Fibrosen anderer Ätiologie nicht unterscheiden lässt.

Die Diagnose stützt sich vor allem auf die *Anamnese und Klinik* (typische Exposition; Expositionskarenz und Reexposition mit Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome und der lungenfunktionellen Befunde). Die *bronchoalveolare Lavage* ist bei akuten und subakuten Formen durch eine ausgeprägte Lymphozytose (manchmal > 60 %), eine leichte Eosinophilie (unter 20 %) und vereinzelte Mastzellen gekennzeichnet. Der CD4/CD8-Lymphozyten-Quotient ist typischerweise erniedrigt ( $\leq 0,5$ ).

### Merke

Die Kombination von klinischen, funktionellen und CT-radiologischen Befunden ist meist sehr suggestiv für das Vorliegen einer Hypersensitivitätspneumonitis, die als gesichert gelten darf, wenn die bronchoalveolare Lavage typische Befunde ergibt.



Bei zweifelhaften Fällen ist eine transbronchiale oder ggf. eine chirurgische *Lungenbiopsie* nötig. Typische Elemente sind: Bronchiolitis, Granulome, entzündliche alveoläre Infiltrate und bei chronischen Formen fibrotische Anteile.

Die Sensitivität und Spezifität von präzipitierenden Antikörpern ist eher gering, ihre Bestimmung deshalb meist nicht hilfreich.

► **Differenzialdiagnose.** In der Landwirtschaft sind differenzialdiagnostisch folgende Krankheitsbilder zu erwägen: Asthma bronchiale, eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung durch Inhalation von organischem Feinstaub, die Silofüllerkrankheit und das akute Staubfieber.

Beim *akuten Staubfieber* oder „Organic Dust toxic Syndrome“ (ODTS), das sich klinisch kaum von der Farmerlunge unterscheidet, handelt es sich um eine grippeartige toxische Erkrankung nach Exposition mit hohen Konzentrationen von organischem Feinstaub. 4–8 h nach der Exposition treten Fieber, Kopfweh, Malaise, Myalgien, Schüttelfrost, Husten und Dyspnoe auf. Das Thoraxbild und die Lungenfunktion sind meistens normal, und selbst bei wiederholter Reexposition kommt es zu keinen strukturellen Veränderungen der Lunge. Auslöser der febrilen Episoden, die mit einer passageren neutrophilen Alveolitis einhergehen, sind Endotoxine der im Staub vorkommenden Bakterien (u.a. *Enterobacter agglomerans*). Die

Krankheit ist selbstlimitierend und pathogenetisch mit dem Metallrauchfieber verwandt.

Bei Patienten mit Anstrengungsdyspnoe, normalen pulmonalen Untersuchungsbefunden und einer verminderter Diffusionskapazität bei normalen Lungenvolumina ist an eine *pulmonale Hypertonie* zu denken, die mittels Echokardiografie weiter abgeklärt werden kann.

## Pneumokoniosen

### Silikose

► **Pathogenese und Prognose.** Für die Diagnose einer Silikose ist die Exposition mit *freier Kieselsäure*, die allein silikotische Lungenveränderungen hervorzurufen vermag, Voraussetzung. Der Exposition mit freier Kieselsäure, vorwiegend in quarzhaltigem Material, sind folgende Berufsarten ausgesetzt:

- Stollen- und Tunnelarbeiter
- Bergwerksarbeiter
- Sandstrahler
- Steinbrucharbeiter
- Gussputzer, Former, Kernmacher
- Gießer
- Sandsteinhauer
- Arbeiter der keramischen Industrie (Porzellan und Steingut)
- Feilenschleifer in Natursandstein
- Arbeiter der Putzmittelindustrie
- Ofenarbeiter
- Arbeiter in der Bekleidungsindustrie, die z. B. Blue Jeans sandstrahlen, um ihnen ein gebrauchtes Aussehen zu geben

In den westlichen Industrienationen Europas und in den USA werden aufgrund der schon seit Jahren durchgeföhrten prophylaktischen Maßnahmen kaum mehr neue Fälle von Silikosen beobachtet. Der Gehalt des Staubes an Quarz ( $\text{SiO}_2$ ) erzeugt die Reizwirkung, die zur Alveolitis, zum silikotischen Granulom und zur Fibrose führt. Bei Mineuren und Sandstrahlern können die Lungenveränderungen schon nach 2–4 Jahren auftreten, und sie schreiten bei diesen Berufen auch besonders rasch fort. Bei Steinbauern betragen die Latenzzeiten für Grad I über 5 Jahre. In der Regel verlaufen die Silikosen während Jahren bis Jahrzehnten fortschreitend. Es wurden aber bei massiver Silikatexposition akut verlaufende Formen von Silikosen beobachtet, die innerhalb von Monaten bis 1–2 Jahren zum Tode führten.

Als Gießersilikose wird die Staublungenerkrankung der Gießereiarbeiter bezeichnet. Es handelt sich dabei um eine sog. *Mischstaubsilikose (Sidero-Siliko-Anthrakose)*, d. h. um Lungenveränderungen nach Inhalation von kristalliner Kieselsäure, Eisen- und Kohlepartikeln. Die Prognose ist wesentlich günstiger als bei der reinen Silikose. Die mittlere Expositionszeit beträgt über 30 Jahre.

► **Klinik.** Bei den langsam fortschreitenden Silikosen ist das erste Zeichen oft eine chronische *Bronchitis* mit Husten, Auswurf, Giemen und Pfeifen. Subjektiv beherrscht die *Dyspnoe* das Bild. Die Prüfung der Lungenfunktion zeigt vor allem die Befunde einer *Obstruktion* verschiedener Schweregrade, während die Restriktion in den Hintergrund tritt.

### Merke

Die Diagnose der Silikose wird anhand der anamnestisch eruierten Exposition und des Röntgenbildes gestellt.

**M!**

In Zweifelsfällen kann die Diagnose im bioptisch entnommenen Lungengewebe bestätigt werden durch den Nachweis der Kieselsäure mittels Veraschung oder der Quarzkristalle mittels Polarisationsmikroskopie.

► **Thoraxröntgenbild.** Im Anfangsstadium bestehen feinste Knötchen oder eine netzförmig verstärkte Lungenstruktur (► Abb. 5.29a). Später treten multiple größere Noduli und vergrößerte Hili auf (► Abb. 5.29b) und schließlich kommt es zur Konglomeration von Verschattungen (Ballungesherden), Schrumpfung und Verkalkung (► Abb. 5.29c).

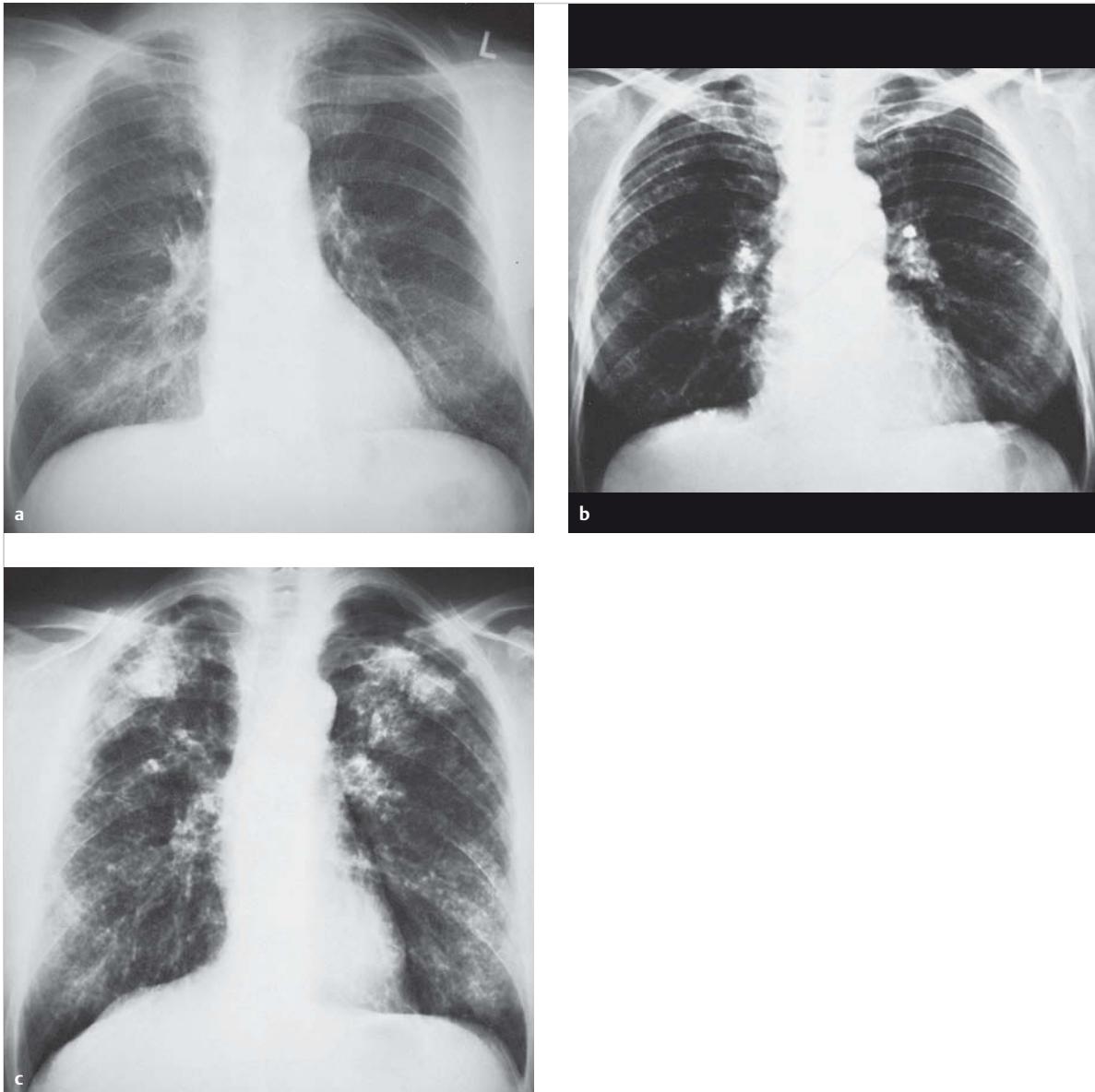
► **Differenzialdiagnose.** Bei jeder Silikose ist differenzialdiagnostisch eine begleitende Tuberkulose in Betracht zu ziehen. Röntgenologisch sprechen massive Ballungen (► Abb. 5.29c) und besonders Kavernen für Tuberkulose. Entscheidend ist der Tuberkelbakteriennachweis im Sputum oder Bronchialsekret.

*Caplan-Syndrom:* 1953 beschrieb Caplan grobknotige Lungenveränderungen bei Kohlenbergwerksarbeitern, die z. T. an einer chronischen Polyarthritiden litten. Im Gegensatz zu Pneumokoniosen entwickelten sich die Knoten rasch, kamen einzeln oder multipel vor und hatten einen Durchmesser von 0,5–5 cm. Histopathologische Untersuchungen zeigten, dass es sich nicht um pneumoknotische Ballungen, sondern um Rheumaknoten der Lunge handelt. Solche Lungenveränderungen werden bei etwa 30 % der Patienten mit einer Pneumokoniose und chronischer Polyarthritiden beobachtet.

### Silikatosen

Der Silikose ähnliche Erkrankungen, die aber nicht durch freie Kieselsäure, sondern durch *silikathaltige Stäube* hervorgerufen werden, sind die Silikatosen. Zu ihnen gehören:

- Asbestose
- Kaolinlunge (Porzellanarbeiter)
- Mikalunge (Glimmer)
- Aluminiumlunge
- Talkumlunge



**Abb. 5.29 Röntgenbefunde bei Silikose.**

- a Leichte Silikose. Feine, fleckig-retikuläre Zeichnung in den seitlichen Partien der Mittelfelder. 65-jähriger Patient.
- b Mittelschwere Silikose. Multiple feinfleckige Herde im Lungenmantel, verkalkte Hiluslymphknoten beidseits. 60-jähriger Patient.
- c Schwere Silikose. Ballungen in beiden Spitzen-/Oberfeldern. 45-jähriger Patient.

- Berylliose
- Ockerstaublunge

Die Talkumlunge kommt vorwiegend bei Gummiarbeitern vor. Auch zählt man die *Siderose* bei Schweißern und Walzwerkarbeitern ( $Fe_2O_3$ ) und die Pneumokonioesen durch Schwerspat (Bariumsulfat, Barytose), Zinnoxide (Stannose), seltene Erden (Cer, Scandium, Yttrium, Lanthan, Thorium [Inhalation von Rauch- und Kohlebogenlampe]) und Hartmetall (Wolfram, Tantal, Titan) zu dieser Gruppe.

Viele Silikatosen unterscheiden sich weder *funktionell* noch *röntgenologisch* von den Silikosen.

► **Asbestose.** Da die Asbestose keine Granulome, sondern eine Fibrose verursacht, ruft sie vor allem streifige Schattenbilder hervor, besonders in den Unterfeldern und parakardial (► Abb. 5.30).



**Abb. 5.30 Asbestose der Lunge.** Vermehrte retikuläre Lungenezeichnung im rechten Mittel- und Unterfeld sowie im linken Mittelfeld. Verkalkte Pleuraplaques über dem rechten Zwerchfell. 69-jähriger Patient.

### Merke

M!

Im Gegensatz zu anderen Staublungenerkrankungen prädisponiert die Asbestose nicht zu Tuberkulose, wohl aber zu Bronchialkarzinom, Mesotheliom der Pleura und des Peritoneums sowie zu Karzinomen des Magen-Darm-Trakts.

Neben der Lungenfibrose macht Asbest benigne Pleuraveränderungen: rezidivierende asymptomatische Pleuraergüsse als früheste Manifestation und verkalkte Pleuraplaques, vor allem an der Pleura diaphragmatica (► Abb. 5.30).

Im *Sputum und Bronchialekret* von Patienten mit Asbestose können sog. „Asbestkörperchen“ nachgewiesen werden. Bei diesen Strukturen handelt es sich um Asbestfasern, an denen nach Phagozytose durch die Makrophagen Ferritin angelagert wurde und die deshalb leicht durch Eisenfärbungen nachweisbar sind. Solche „Ferruginous Bodies“ kommen nicht nur bei Asbestose, sondern bei den verschiedensten Pneumokoniosen vor.

► **Berylliose.** Die Berylliose imitiert röntgenologisch die Sarkidose. Betroffen sind Arbeiter der Fluoreszenzlampenfabrikation und der Atomenergieindustrie. Je nach klinischem Verlauf wird eine akute von einer chronischen Form unterschieden. *Pathohistologisch* handelt es sich bei der *akuten* Berylliose um eine organisierende interstitielle Pneumonie ähnlich einer Viruspneumonie. Die *chronische* Berylliose hingegen ist durch disseminierte Granulome in Lunge, Leber, Milz, Lymphknoten gekennzeichnet.

Die Granulome unterscheiden sich nicht von Sarkoidgranulomen.

► **Differenzialdiagnose der Pneumokoniosen.** Differenzialdiagnostisch sind die Pneumokoniosen von Lungenerkrankheiten, die mit *kleinfleckigen Lungenvoränderungen* einhergehen, abzugrenzen, also von:

- Tuberkulose, besonders Miliartuberkulose (s. ► Abb. 5.11)
- Sarkidose (miliarer Morbus Boeck) (s. ► Abb. 5.58)
- Hypersensitivitätspneumonitis
- Viruspneumonien (s. ► Abb. 5.15)
- bakterielle Pneumonien (s. ► Abb. 5.4)
- Histoplasmose (s. ► Abb. 5.17)
- „Stauungslunge“ (s. ► Abb. 5.20)
- Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster (s. ► Abb. 5.31)
- Lymphangiosis carcinomatosa (s. ► Abb. 5.32)
- Kaposi-Sarkom der Lunge (s. ► Abb. 5.33)
- Lymphome und Leukämien
- Bronchiektasen
- zystische Fibrose (s. ► Abb. 5.36)
- Kollagenosen, Granulomatosen und Vaskulitiden (Granulomatose mit Polyangiitis) (s. ► Abb. 5.47)
- Hämosiderose bei Mitrastenose, idiopathische Hämosiderose
- Amyloidose
- Speicherkrankheit (Morbus Gaucher, Morbus Niemann-Pick)
- Langerhans-Zell-Histiozytose

## Diffuse granulomatöse Lungenerkrankheiten

Hier ist vor allem die *pulmonale Sarkidose* von Bedeutung. Da sie sich vorwiegend mit hilärer Lymphknotenvergrößerung präsentiert, wird sie in Kap. 5.3 besprochen.

## Seltene Pneumopathien

### Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster (früher Alveolarzellkarzinom, bronchoalveoläres Karzinom)

► **Klinik.** Das Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster ist ein seltenes Lungenkarzinom (2–6 % aller Lungenkarzinome). Es muss bei lang dauernden Lungenvorschattungen in Betracht gezogen werden. Das Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster kann sich in einer lokalisierten Form als peripherer Rundherd oder Milchglastrübung präsentieren, der als Zufallsbefund entdeckt wird. Auch bei der diffusen Form mit multiplen Rundherden, Infiltraten („chronische Pneumonie“) oder Konsolidation größerer Lungenbezirke kann die Krankheit über Monate oder gar Jahre verlaufen. Das subjektive Befinden ist anfänglich im Vergleich zum eindrücklichen



Abb. 5.31 Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster (früher Alveolarzellkarzinom).

- a Diffuser Typ.
- b Lokalisierte Typ.

röntgenologischen Befund auffallend wenig gestört. In späteren Stadien sind infolge der starken Schleimsekretion ein hartnäckiger Husten und schwere Dyspnoe häufig. Die produzierten Sputummengen können mehr als einen Liter täglich betragen. Manche Patienten haben nur einen unproduktiven Husten.

► **Diagnostik.** Im Sputum oder Bronchialsekret lassen sich manchmal Tumorzellen nachweisen. Diese einförmigen, etwas ovalen Adenokarzinomzellen unterscheiden sich zytologisch nicht von Zellen von Lungenmetastasen eines Adenokarzinoms aus dem Magen-Darm-Trakt (Kolon, Pankreas). Das Röntgenbild ist nicht typisch. Je nachdem, ob es sich um ein lokalisiertes oder diffuses Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster handelt, kommen lokalisierte Milchglasverschattungen, Rundherde oder multiple diffuse konfluierende Herdschatten und konsolidierte Bezirke vor (► Abb. 5.31). Am häufigsten besteht bei fortgeschrittenem Befall eine großfleckige bis diffuse Verschattung mit unscharfer Herdbegrenzung in einer oder beiden Lungen.

### Lymphangiosis carcinomatosa

Die Lymphangiosis carcinomatosa (► Abb. 5.32) bildet kleinfleckige Verschattungen, die in der Regel ungleichmäßig über alle Lungenfelder verteilt sind. Diese kleinfleckigen Verschattungen sind meist nicht aus Knötchen zusammengesetzt, sondern streifenförmig. Durch häufige



Abb. 5.32 Lymphangiosis carcinomatosa vor allem der rechten Lunge. Status nach operiertem Mammakarzinom. 62-jährige Patientin.

Kreuzung solcher Streifenbildung entsteht der Eindruck einer *netzförmigen Tüpfelung*.

*Differenzialdiagnostisch* ist die Lymphangiosis carcinomatosa von miliarer tuberkulöser Aussaat, den Pneumo-

koniosen, der Sarkoidose, den miliaren bronchopneumonischen Prozessen und der Lungenstauung bei Herzinsuffizienz abzugrenzen.

### Kaposi-Sarkom

Das Kaposi-Sarkom der Lunge gehört zu den malignen, im Rahmen einer HIV-Infektion (AIDS) und nach Organtransplantation auftretenden Neoplasien. Es besteht eine Assoziation mit einer Infektion mit humanem Herpesvirus 8 (HHV-8).

► **Symptome und Befunde.** Symptome sind Atemnot, trockener Husten, Hämoptysen, Fieber, Malaise und Gewichtsverlust. Die radiologischen Befunde sind unspezifisch: Ohne Prädilektion treten diffuse oder lokalisierte retikulonoduläre Infiltrate in verschiedenen Lungenbezirken auf (► Abb. 5.33). In 25 % besteht eine mediastinale Lymphadenopathie. Das Röntgenbild kann auch normal sein, vor allem beim endobronchialen Befall. Hämorrhagische Ergüsse kommen vor (40%). Ist die Bronchialschleimhaut befallen, findet man bronchoskopisch multiple rotviolette Herde in Trachea und Bronchien.

► **Differenzialdiagnose.** Differenzialdiagnostisch sind opportunistische Pneumonien, Tuberkulose und atypische Mykobakteriosen, die oft zusammen vorkommen, in Erwägung zu ziehen.

### Lungenhämosiderose

Man unterscheidet zwischen einer primären und sekundären Lungenhämosiderose. Die *primäre idiopathische Lungenhämosiderose* ist eine seltene Krankheit unbekannter Ätiologie, die vorwiegend bei Kindern, aber auch Erwachsenen, vor allem Männern, vorkommt. Sie verläuft schubweise oder akut mit Hämoptoe, pneumonischen Symptomen und mit einer hypochromen Anämie. Das Leiden ist differenzialdiagnostisch von der *sekundären Lungenhämosiderose* bei kardialer Stauung (Mitralsenose) abzugrenzen. Eine sekundäre Siderose tritt auch auf nach rezidivierenden Lungenblutungen als Folge einer Anti-Glomerulären-Basalmembran-Krankheit, einer rasch progredienten Glomerulonephritis, von Kollagenosen (Lupus erythematoses), Vaskulitiden (Granulomatose mit Polyangiitis, allergische Granulomatose und Churg-Strauss-Vaskulitis, Antiphospholipid-Syndrom) sowie nach Intoxikation mit Säureanhydriden (Trimellitsäureanhydrid) und Isozyanaten sowie D-Penicillamin.

### Anti-Glomeruläre-Basalmembran-Krankheit (Anti-GBM-Krankheit, Goodpasture-Syndrom)

► **Pathogenese.** Der Anti-GBM-Krankheit liegt eine Autoimmunerkrankung zugrunde. Diese ist durch eine Hypersensitivitätsreaktion vom Typ II gekennzeichnet



**Abb. 5.33 Kaposi-Sarkom der rechten Lunge.** Feinfleckiges, z.T. konfluierendes Infiltrat im Bereich des Mittelfeldes. Das Unterfeld ist durch einen Begleiterguss noch teilweise verschattet. 34-jähriger Patient.

mit Produktion von zirkulierenden zytotoxischen Antikörpern (IgM, IgG), die gegen die Basalmembranen der Lunge und Niere gerichtet sind. Eine Assoziation einerseits mit HLA-DRw2-Antigenen, andererseits mit Influenza-A2-Virusinfektion wurde beobachtet, ebenso wie eine familiäre Häufung. Am häufigsten sind Männer (75 %) zwischen 20 und 30 Jahren betroffen.

► **Klinik.** Hämoptysen als Zeichen der diffusen Lungenblutung sind das wichtigste Symptom. Schwere hypochrome Anämie und Hyposiderinämie sind die Folgen. Nierensymptome (Proteinurie und Hämaturie) können in Einzelfällen erst Wochen oder Monate nach der Lungs-symptomatologie auftreten.

► **Diagnostik.** Röntgenologisch sind im frischen Schub flächenhafte Infiltrate zu erkennen. Funktionell besteht eine restriktive Ventilationsstörung. Im Sputum oder Bronchalsekret finden sich viele mit Eisen beladene Makrophagen (Herzfehlerzellen).

*Differenzialdiagnostisch* kommen folgende Krankheiten, die mit rezidivierenden Lungenblutungen einhergehen, infrage: Kollagenosen (Lupus erythematoses), Vaskulitiden (Granulomatose mit Polyangiitis [früher Morbus Wegener], eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis [früher Churg-Strauss-Syndrom], Antiphospholipid-Syndrom, Purpura-Schoenlein-Henoch, Kryoglobulinämie, Behcet-Syndrom) und die idiopathische Lungenhämosiderose.

## Antiphospholipid-Syndrom

Bei Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom kann auch die Lunge befallen sein. So wurden pulmonale Thromboembolien als Folge der Gerinnungsstörung, pulmonale Hypertonie und diffuse Lungenblutungen infolge Immunkomplexkapillaritis beobachtet.

## Alveolarproteinose

Die pulmonale alveolare Proteinose (PAP), auch pulmonale alveolare Phospholipoproteinose genannt, ist eine diffuse Erkrankung des Lungenparenchyms, die durch eine Ansäumung der Alveolen durch amorphes, PAS-positives Material gekennzeichnet ist. Entzündliche Veränderungen fehlen oder sind stark im Hintergrund, die Lungenarchitektur bleibt erhalten. Das Material besteht vorwiegend aus Phospholipid- und Apoprotein-Komponenten des Surfactant. Als Ursache der primären (idiopathischen) Form der Erkrankung wird eine Funktionsstörung der Alveolarmakrophagen und deren Interaktion mit dem Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor (GM-CSF) vermutet. Von der *idiopathischen Form* sind die *sekundären Formen*, wie sie bei hämatologischen Erkrankungen, nach Knochenmarktransplantation oder im Rahmen von Infekten gesehen werden, abzugrenzen.

► **Klinik.** Die Symptome bestehen aus einer langsam progredienten Anstrengungsdyspnoe und Husten, der von Auswurf eines gelatinösen Materials begleitet sein kann. Die klinischen Befunde sind häufig normal oder bestehen aus Rasselrüschen. Aufgrund der gestörten Phagozytose der Alveolarmakrophagen kann es gehäuft zu opportunistischen pulmonalen Infekten (z. B. mit Nokardien oder atypischen Mykobakterien) kommen.

► **Diagnostik.** Das Thoraxröntgenbild zeigt typischerweise beidseitige, zentripetale, in den Mittel- und Unterfeldern der Lunge lokalisierte azinäre Infiltrate. Das HR-CT ist charakterisiert durch flächige, milchglasartige Trübungen, die in Kombination mit verdickten intra- und interlobulären Septen in polygonaler Anordnung als „Crazy-Paving“-Muster bezeichnet werden (► Abb. 5.34).

Die Diagnose wird mittels bronchoalveolärer Lavage oder transbronchialer Lungenbiopsie gestellt. Die BAL-Flüssigkeit ist typischerweise von opaleszierendem Aussehen (Eier-Shampoo). Die Alveolarmakrophagen sind vollgestopft mit PAS-positivem Material. Zudem können im Serum in manchen Fällen *Antikörper gegen GM-CSF* nachgewiesen werden. Die Sensitivität für die erworbene Alveolarproteinose wird als 100% bei einer Spezifität von 91–98 % angegeben. Der Antikörpertiter in der Bronchial-lavage korreliert mit dem Schweregrad der Krankheit.

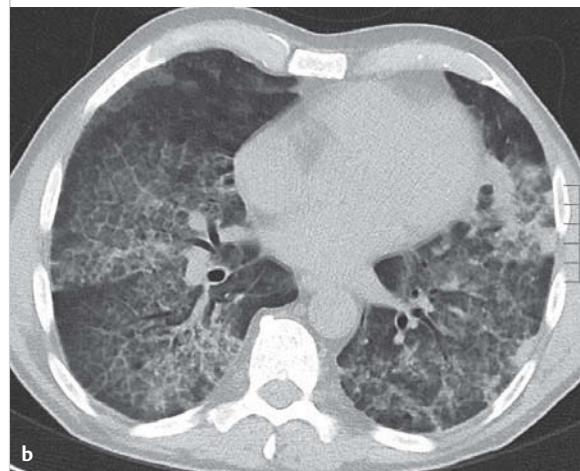
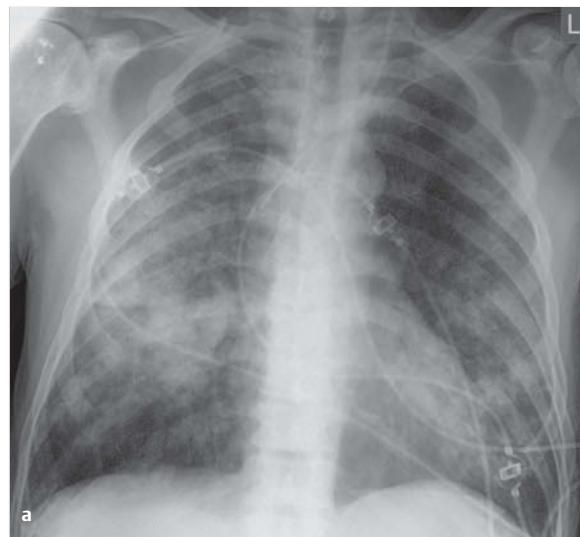
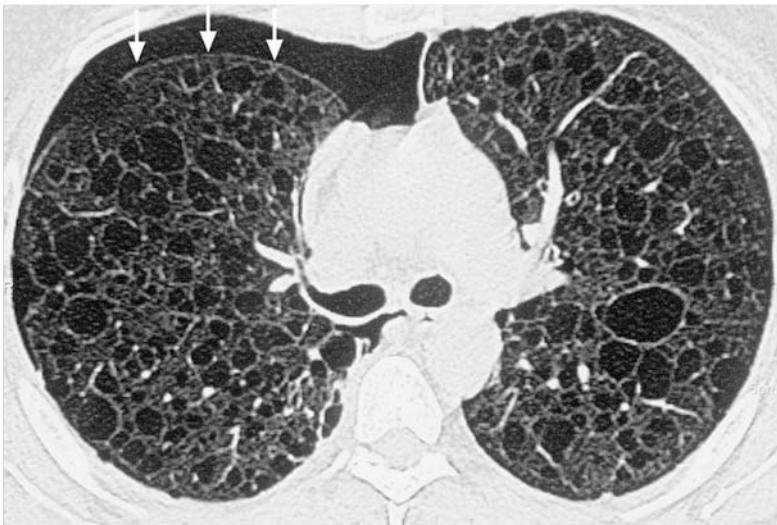


Abb. 5.34 Sekundäre Alveolarproteinose bei einem myeloproliferativen Syndrom. 75-jähriger Patient.

- a Das konventionelle a.-p. Thoraxröntgenbild zeigt bilaterale, diffuse, azinäre, z. T. konfluierende Verschattungen.
- b Im CT erkennt man das für diese Lungenerkrankung typische „Crazy-Paving“-Muster. Es ist charakterisiert durch Milchglasverschattung mit Verdickung der interlobulären Septen. Das an ein unregelmäßiges Kopfsteinpflaster erinnernde Bild ist zwar charakteristisch für Alveolarproteinose, kann aber auch bei Neoplasien, Infektionen oder pulmonalen Hämorhagien vorkommen.

## Langerhans-Zell-Histiozytose

► **Nomenklatur.** Da heute der Ursprung der im Mittelpunkt der Erkrankung stehenden Zelle – der Langerhans-Zelle – identifiziert ist, sollte nicht mehr von Histiozytose X, sondern von *Langerhans-Zell-Histiozytose* (allenfalls vom eosinophilen Granulom der Lunge) gesprochen werden.



**Abb. 5.35 Lymphangioleiomyomatose.**  
Durchsetzung des gesamten Lungenparenchyms mit multiplen Zysten, Pneumothorax (Pfeile).

► **Pathogenese.** Die Langerhans-Zell-Histiozytose der Lunge ist eine seltene interstitielle Lungenerkrankung, die fast ausschließlich junge erwachsene (20–40 Jahre) Raucher befällt. Das *Rauchen* scheint ein entscheidender ätiologischer Faktor zu sein. Die Langerhans-Zelle, eine differenzierte Zelle der Monozyten-Makrophagen-Zellreihe, steht histologisch im Zentrum und kann elektronenmikroskopisch anhand der sog. Birbeck-Granula (X-Bodies) und immunhistochemisch aufgrund der positiven Färbung des S 100-Proteins identifiziert werden.

► **Diagnostik.** Die Krankheit kann sich als radiologischer Zufallsbefund oder als Ursache eines Pneumothorax präsentieren. Bei symptomatischen Patienten stehen unproduktiver Husten und Atemnot bei Anstrengung im Vordergrund. Die klinischen Befunde sind meist normal und bei frühen Krankheitsformen ist meist nur die *Diffusionskapazität* pathologisch. Die *radiologischen Befunde* können ausgesprochen charakteristisch sein und bestehen aus retikulonodulären Infiltraten, unscharf begrenzten sternförmigen Knötchen, die zentral zerfallen können, zystischen Aufhellungen in den Oberfeldern, fehlender Schrumpfung und Aussparung der kostophrenischen Winkel. Die CT ist in solchen Fällen pathognomonisch.

Die häufigsten *extrapulmonalen Manifestationen* der Erkrankung bestehen aus zystischen Knochenläsionen (4–20%) und einem Diabetes insipidus (15%).

### Lymphangioleiomyomatose (LAM)

► **Epidemiologie.** Es handelt sich um eine sehr seltene Lungenerkrankung unbekannter Ätiologie, die fast ausschließlich bei Frauen im gebärfähigen Alter vorkommt.

► **Pathogenese.** Die Erkrankung ist pathologisch-anatomisch charakterisiert durch die Proliferation von atypischen glatten Muskelzellen um bronchovaskuläre Strukturen und im Interstitium. Ein weiterer typischer Aspekt

ist die diffuse zystische Dilatation der terminalen Atemwege.

► **Klinik.** Durch diese Dilatation der terminalen Atemwege lassen sich die klinischen Aspekte und Komplikationen erklären:

- eine progrediente Anstrengungsdyspnoe aufgrund einer obstruktiven Ventilationsstörung
- rezidivierende Pneumothoraces durch Einreißen zystischer Strukturen
- Chylothorax durch Leck von Lymphe in den Pleura-  
raum, sehr selten Chyloptoe

Die Krankheit verläuft progressiv. Die mediane Überlebenszeit beträgt unter 10 Jahren, sofern nicht eine Lungentransplantation durchgeführt wird.

► **Diagnostik.** Die *radiologischen Befunde* der hochauflösenden CT sind in der Regel pathognomonisch (► Abb. 5.35). In der *Histologie* färben sich die LAM-Zellen charakteristischerweise mit HMB-45, einem monoklonalen Antikörper, an. Häufig sind renale, retroperitoneale oder intraabdominale Angioleiomyome.

*Differenzialdiagnostisch* kommen folgende Krankheiten in Frage: idiopathische Lungenfibrose, Hypersensitivitätspneumonitis, Langerhans-Zell-Histiozytose, zystische Formen der Sarkoidose, ein Follikulin-Gen-Defekt und das Lungenemphysem. Die autosomal-dominant vererbte tuberkuläre Sklerose verursacht eine identische Lungenerkrankung.

### Wabenlunge

Bei der Waben- oder Zystenlunge ist das normale Lungengewebe durch dünnwandige Hohlräume ersetzt (ein-kammerige und multiple, mehrere Millimeter messende Waben oder Zysten). Die meisten Zysten sind angeboren; manche entstehen aber auch sekundär nach Entzündun-

gen mit Sekretstauungen und Überblähung (Bronchiolitis). Zu Lungenzysten s. Kap. 5.2.8, Abschnitt „Lungenzysten“.

### Wissenswertes

#### Waben und Zysten

Die beiden Begriffe *Waben* und *Zysten* sind im deutschen Sprachgebrauch nicht scharf voneinander abgegrenzt. Entscheidend ist die Größe der Höhlenbildung. Die Zysten sind größer, die Waben kleiner. Im angloamerikanischen Sprachgebrauch wird die Wabenlunge, Honeycomb Lung, nur für die sekundären Formen gebraucht, während sie im deutschen Sprachgebrauch sowohl für die primären, angeborenen wie auch für die sekundären Formen verwendet wird.

► **Diagnostik.** Die Diagnose Wabenlunge (Honeycomb Lung) stützt sich auf den röntgenologischen Nachweis multipler Zysten oder Waben (s. ► Abb. 5.25c). Eine weitergehende ätiologische Abklärung ist oft unergiebig. Beim Erwachsenen ist die Differenzierung primäre oder sekundäre Wabenlunge nicht mehr möglich. Die sekundäre Wabenlunge tritt nach den verschiedensten Grundkrankheiten auf: So gehen die interstitiellen Pneumopathien oft in eine Wabenlunge über, ebenso die chronische kryptogene organisierende Pneumonie, die zystische Fibrose (► Abb. 5.36) und die Lymphangioleiomyomatose.



Abb. 5.36 Zystische Fibrose. Überblähter Thorax. Die Lunge ist mit klein- bis mittelgroßfleckigen Herden und retikulären Verschattungen übersät. Prominente Hili (Cor pulmonale!). Vereinzelt sind Zysten erkennbar. 21-jähriger Patient.

### 5.2.7 Lungenrundherde

► **Definition.** Unter einem pulmonalen Rundherd (Nodus) versteht man eine bis 3 cm im größten Durchmesser messende runde Verschattung, die mehrheitlich von belüftetem Lungenparenchym umgeben ist, fakultativ an die Pleura angrenzt, aber nicht in Beziehung zu einem anderen pathologischen Prozess steht. Eine Verschattung von mehr als 3 cm Durchmesser bezeichnet man dagegen als Masse, da die Differenzialdiagnose eine andere ist als bei den kleineren Rundherden. Je nach Zahl unterscheidet man solitäre und multiple Rundherde. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Rundherd neoplastisch ist, steigt mit seiner Größe (► Abb. 5.37). Rundherde machen selten Symptome; sie werden meistens zufällig anlässlich einer Untersuchung mit Thoraxbild entdeckt.

► **Differenzialdiagnose.** Die prinzipielle diagnostische Frage lautet stets: Handelt es sich um benigne oder maligne Rundherde? Ist der Träger jung, d. h. unter 30 Jahren, sind Rundherde meistens benigne. Dabei handelt es sich entweder um Missbildungen (bronchogene Zyste, arteriovenöse Fistel) oder benigne Tumoren (Dermoid, Hamartom) oder Infektionen (Tuberkulom, Histoplasmose, Echinokokkose, Lungenabszess); selten sind Rundherde traumatisch bedingt (Hämatom) (► Abb. 5.38). Ist der Patient älter, d. h. über 40 Jahre, sind die Ursache der Rundherde meistens Malignome: Bronchialkarzinom, Metastasen, Non-Hodgkin-Lymphom usw.

Die *radiologische Charakteristik* des Rundherdes, ob solitär oder multipel, scharf begrenzt oder gelappt, verkalkt oder nicht, homogen oder zerfallend, ist nicht diagnostisch, sondern erlaubt nur, die Differenzialdiagnose etwas einzusengen. Gesichert wird die Diagnose entweder durch die direkte Punktation der Rundherde (transthorakal CT-gesteuert oder transbronchial EBUS-gesteuert) oder durch die chirurgische Entfernung mit anschließender histologischer Untersuchung des Materials.

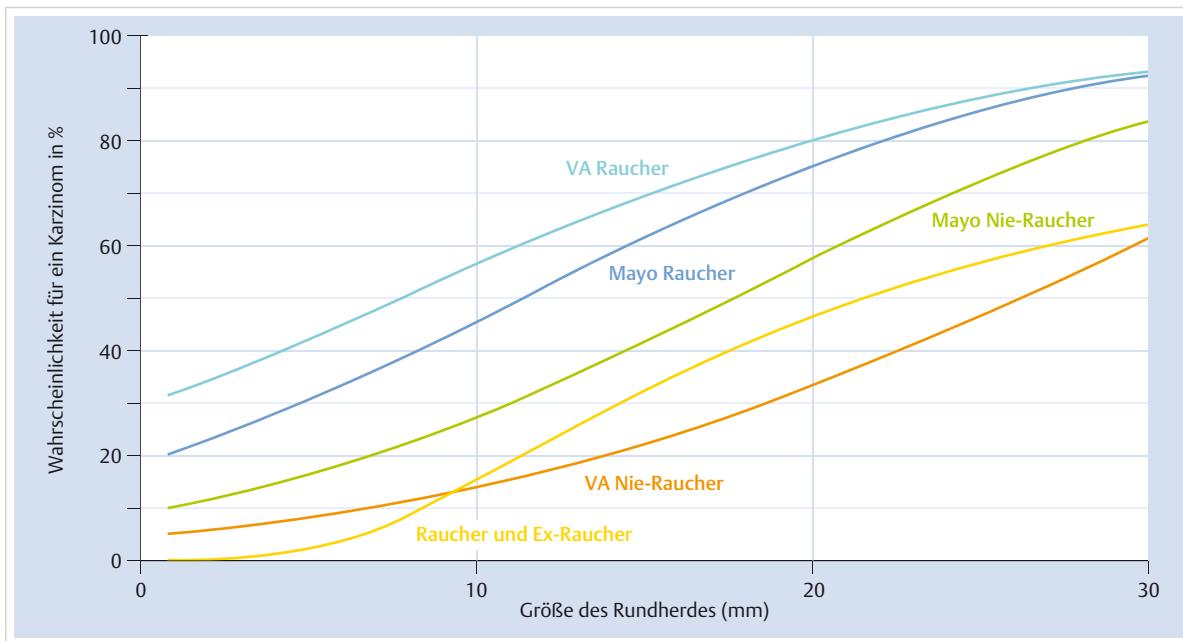
#### Solitäre Rundherde

##### Merke

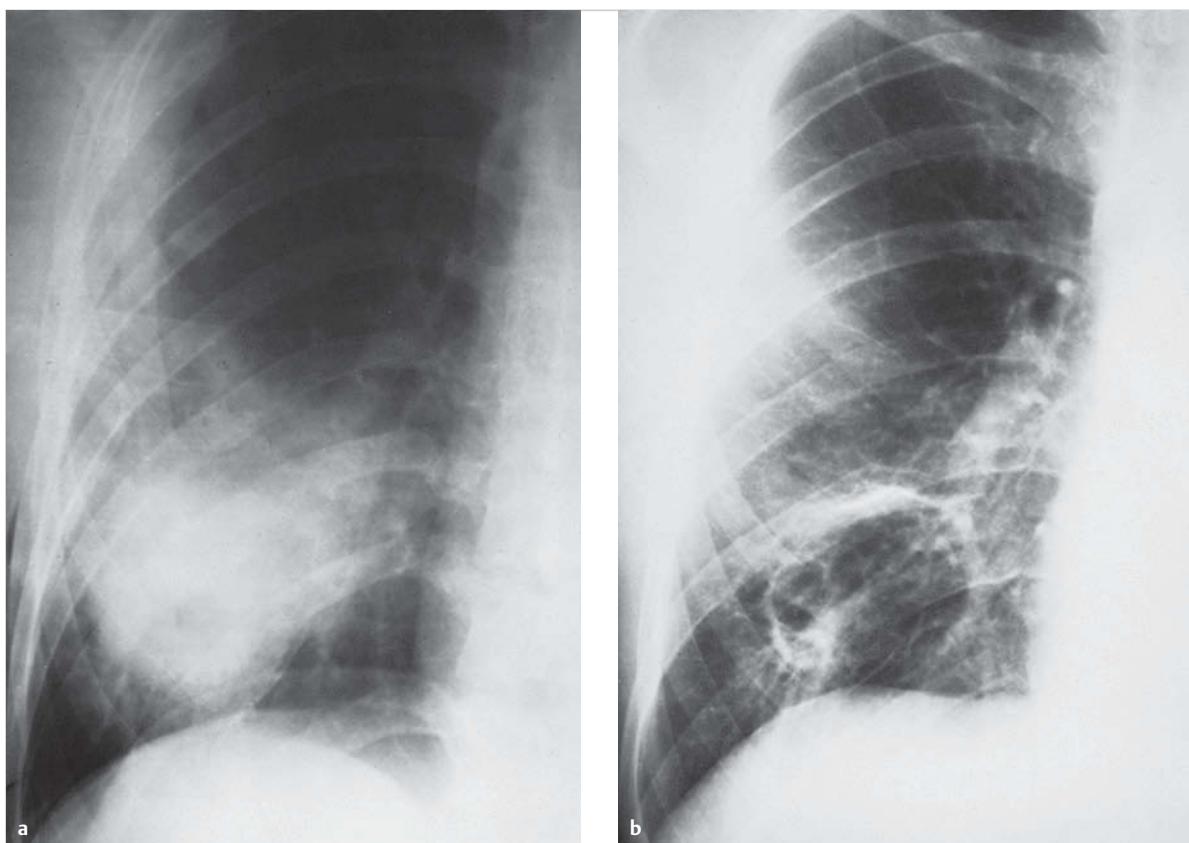
Bei einem solitären Rundherd (1–3 cm Durchmesser) im Röntgenbild sind folgende Möglichkeiten in Betracht zu ziehen: Malignome, Granulome, Hamartome und weitere benigne Läsionen verschiedenster Ätiologie.



Die Ätiologie ist stark vom Alter, von den Rauchgewohnheiten, von der Herkunft bzw. dem Wohnort, vom radiologischen Aspekt und von weiteren Faktoren abhängig. So ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein solitärer pulmonaler Rundherd bei einem Raucher im Alter von 60 Jahren einem Bronchuskarzinom entspricht, sehr hoch, während diese Diagnose bei einem jungen Nichtraucher unwahrscheinlich ist.



**Abb. 5.37 Bedeutung der Größe eines pulmonalen Rundherdes.** Dargestellt sind verschiedene Modelle, die in Abhängigkeit von der Größe eines pulmonalen Rundherdes bei einem 70-jährigen Mann die Wahrscheinlichkeit für die Malignität des Rundherdes berechnen. Sowohl bei Rauchern (als auch bei Nichtrauchern) steigt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Bronchuskarzinoms mit der Größe eines pulmonalen Rundherdes (Nodulus). Bei einer Verschattung von mehr als 3 cm Durchmesser spricht man von einer Raumforderung (oder Masse). Die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um ein Karzinom handelt, ist dann sehr hoch (50–90%). VA: Veterans Administration (Quelle: [19]).



**Abb. 5.38 Traumatisches Hämatom.**

- a Traumatisches Hämatom der Lunge.
- b Nach Resorption hat sich eine Pseudozyste gebildet.

## Diagnostisches Vorgehen

Bei der Abklärung sind neben der vermuteten Diagnose und Differenzialdiagnose des Rundherdes der Allgemeinzustand des Patienten, mögliche Zusatzerkrankungen, die pulmonalen funktionellen Reserven und weitere Faktoren entscheidend. Bei Verdacht auf Malignität eines solitären Rundherdes ist in der Regel eine thorakoskopische Entfernung des Herdes mit Schnellschnittuntersuchung notwendig. Je nach Befund der histologischen Untersuchung kann anschließend bei Bedarf eine Resektion erfolgen (in der Regel Lobektomie). Das Problem der bronchoskopischen Abklärung und transthorakalen Nadelpunktion liegt in der hohen Rate falsch negativer Befunde und in der relativ kleinen Chance, affirmativ eine nicht maligne Erkrankung (z. B. Granulom bei Infektion, Hamartom) zu diagnostizieren, auch wenn die Treffsicherheit mit modernen Techniken wie dem endobronchialen Ultraschall (EBUS) besser geworden ist. Da die thorakoskopische Biopsie eine sehr kleine Mortalität und eine niedrige Morbidität aufweist, wird sie deshalb großzügig eingesetzt.

Ist aufgrund der Größe des Herdes und der weiteren Umstände ein Malignom wenig wahrscheinlich, können wiederholte volumetrische Vermessungen mittels CT zuverlässige Aufschlüsse über das Wachstum eines Herdes und damit über seine Dignität liefern. In den letzten Jahren wurden die Ergebnisse mehrerer großer CT-Screening-Untersuchungen für das Bronchuskarzinom verfügbar. Sie haben für die Abklärung von Lungenrundherden wichtige neue Erkenntnisse geliefert, die die Basis für die aktuellen diagnostischen Empfehlungen mehrerer internationaler Fachgremien bilden (z. B. der Fleischner Society und der British Thoracic Society). Die radiologische Be-

urteilung sollte mittels hochauflösender Dünnschicht-CT und nach Möglichkeit unter Einbezug der Volumetrie erfolgen.

► **Solide Rundherde.** Gemäß den British Thoracic Society Guidelines ist bei Rundherden mit einem maximalen Durchmesser unter 5 mm (Volumen  $< 80 \text{ mm}^3$ ) oder bei klar benignen Charakteristika (typische perifissurale Noduli, ► Abb. 5.39) keine weitere Abklärung vorgesehen. Bei Rundherden von 5 bis  $< 8 \text{ mm}$  Durchmesser (Volumen  $\geq 80 \text{ bis } < 300 \text{ mm}^3$ ) werden CT-radiologische Verlaufskontrollen empfohlen. Das Intervall richtet sich nach dem anhand spezifischer Prädiktionsmodelle beurteilten Risiko für das Vorliegen eines Karzinoms (► Tab. 5.11). Bei Noduli über 8 mm Durchmesser (Volumen  $\geq 300 \text{ mm}^3$ ) und einem mittleren bis hohen Risiko ( $> 10\%$ ) wird empfohlen, entweder eine Gewebediagnose (mittels Biopsie oder Exzision) oder direkt eine chirurgische Therapie anzustreben. Wird bei geringem Karzinomrisiko eine Beobachtungstrategie gewählt, dann gilt eine Volumenzunahme von  $\geq 25\%$  oder eine Volumenverdoppelungszeit von weniger als 400 Tagen als relevant, und es wird dann die weitere Abklärung empfohlen. Diese kann u. a. die PET-CT und weitere Methoden umfassen. Bleibt der Nodus stabil, wird die Beobachtung nach 1–2 Jahren abgebrochen. Bei multiplen Lungennoduli richtet sich das Vorgehen nach der größten Läsion.

► **Subsolide Rundherde.** Besondere Empfehlungen gelten für die sog. subsoliden Noduli. Darunter versteht man reine Milchglasverschattungen von der Größe eines Rundherdes ohne oder mit soliden Anteilen (► Tab. 5.12).

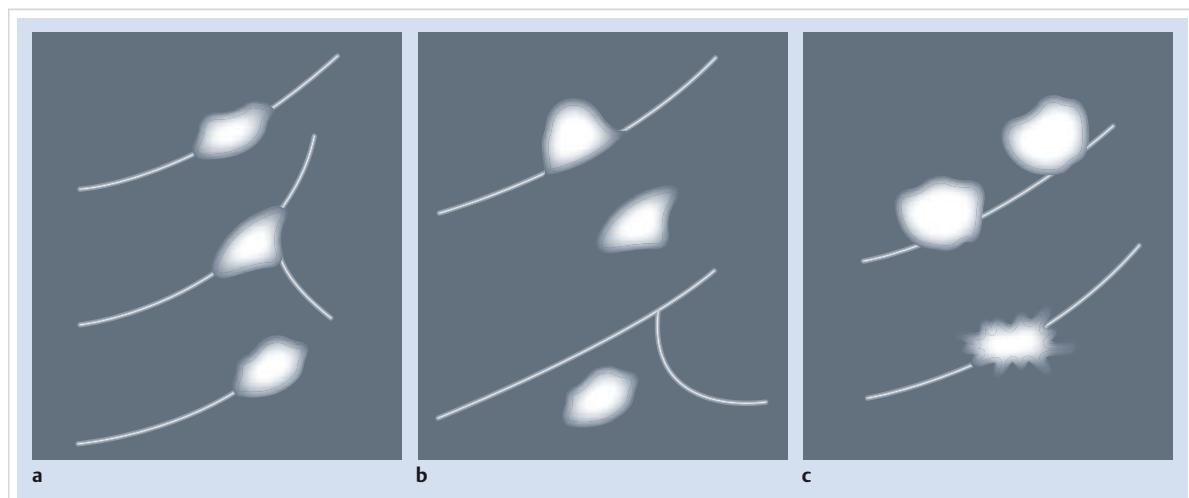


Abb. 5.39 Morphologie perifissuraler Noduli [6].

- a Typische perifissurale Noduli sind linsenförmige oder dreieckige Noduli in Beziehung zu einer Fissur.
- b Atypische perifissurale Noduli grenzen entweder nicht an eine Fissur an oder sie sind asymmetrisch, d. h. rund auf der einen und konvex auf der anderen Seite.
- c Alle mit einer Fissur in Beziehung stehenden Noduli, deren Form nicht durch die Fissur beeinflusst erscheint, sind nicht als perifissurale Noduli zu betrachten (ganz runde oder spikulierte Form)

**Tab. 5.11** Prognostisch relevante Charakteristika von Lungenrundherden.

Karzinomrisiko	Charakteristika
gering	klinische Charakteristika: • jugendliches Alter radiologische Charakteristika: • Größe unter 5 mm • Verkalkungen (diffus, zentral, lamellär oder popcornartig) • weiche Begrenzung • Satellitenläsionen • Dichte von Fett • homogene, perifissurale, linsenförmige oder dreieckige Läsion (vgl. ► Abb. 5.39)
hoch	klinische Charakteristika: • höheres Alter • Raucher/in (aktuell oder früher) • hohe Anzahl Zigaretten (Pack-Years) • extrapulmonale Neoplasie in der Vorgeschichte radiologische Charakteristika: • größerer Nodulus • Spikulierung • Oberlappenlokalisation • pleurale Einziehung • Volumenverdoppelungszeit < 400 Tage • multiple Noduli

**Tab. 5.12** Nomenklatur von pulmonalen Noduli.

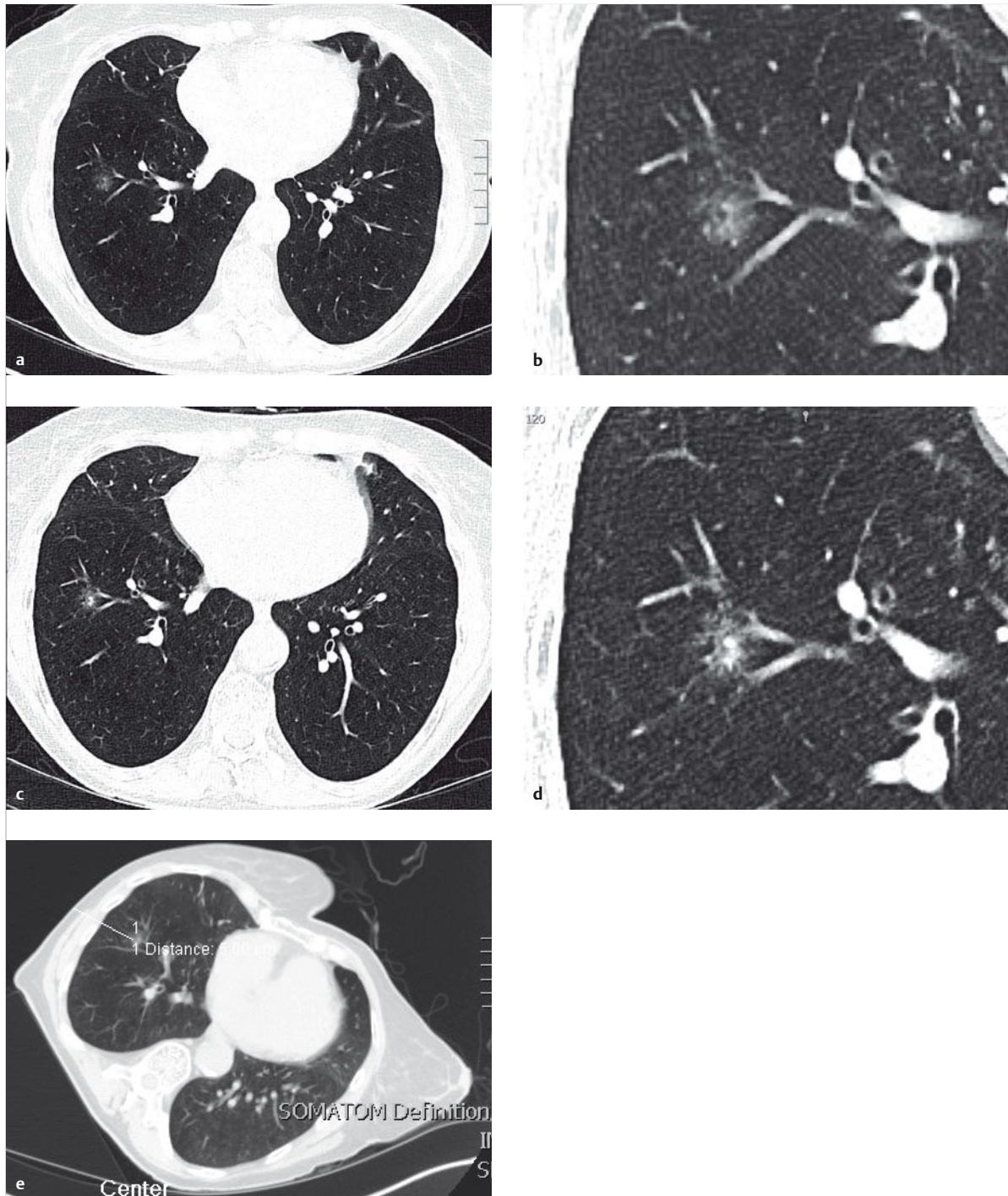
Begriff	Definition
pulmonaler Nodulus	lokalierte, runde (solide) Verschattung mit einem Durchmesser von ≤ 3 cm, mehrheitlich umgeben von belüftetem Lungengewebe mit oder ohne Kontakt zur Pleura, aber nicht in Beziehung zu einem anderen pathologischen Befund
subsolider Nodulus	lokalierte, nur teilweise solide Verschattung (Nodulus) oder reine milchglasartige Verschattung (Milchglasnodulus)
subsolider Nodulus mit reiner Milchglasverschattung (Synonym: nicht solider Nodulus)	lokalierte, rein milchglasartige Verschattung, die unscharf begrenzt sein kann und die Lungenstruktur (Gefäße, Atemwege) nicht verdeckt
teilweise solider-subsolider Nodulus	lokalierte Verschattung mit soliden und milchglasartigen Anteilen mit einem Durchmesser von ≤ 3 cm
solider Anteil	Teil eines Nodulus, der die bronchovaskulären Strukturen verdeckt
Milchglasverschattung	Verschattung, die dichter als die Dichte des umgebenden Lungengewebes ist, aber die Gefäßstrukturen nicht verdeckt

Solche Veränderungen können prämaligen Läsionen mit rein lepidischem Wachstum vom Typ einer atypischen adenomatösen Hyperplasie (AAH) oder einem Adenokarzinom *in situ* (AIS) entsprechen (► Abb. 5.40). Sofern Milchglasverschattungen solide Anteile (bis 5 mm Größe) enthalten, kann dies auf ein minimalinvasives Adenokarzinom (MIA) innerhalb einer Region mit lepidischem Wachstum hinweisen. Schließlich kann auch ein invasives (muzinöses) Adenokarzinom verschiedener Ausprägung vorliegen. Auch bei subsoliden Noduli gilt (wie bei soliden Noduli) die Empfehlung, dass eine weitere Aklärung erst ab einer Größe von 5 mm indiziert ist. Bei subsoliden Noduli ab 5 mm Durchmesser sollte eine erste CT-Verlaufsuntersuchung nach 3 Monaten erfolgen. In manchen Fällen sind die Läsionen dann verschwunden. Andernfalls wird – je nach Risikobeurteilung, die auf radiologischen und

klinischen Kriterien beruht – entweder eine Biopsie, eine Resektion oder die weitere Verlaufsbeobachtung über 4 Jahre empfohlen.

### Maligne Tumoren

► **Bronchialkarzinom.** Bei den malignen Tumoren der Lunge überwiegt das Bronchialkarzinom. Diagnostisch entscheidende Gesichtspunkte sind: Anamnese (Rauuchen), radiologischer Verlauf, sofern dokumentiert, Hinweise für Metastasen in Lymphknoten und Leber, Bronchoskopie, Zytologie und Histologie der bei der Bronchoskopie entnommenen Sekrete und Biopsien. Maligne Rundherde sind vor allem in den Oberlappen lokalisiert, weisen eine unscharfe Begrenzung auf, zeigen in 2–10% Einschmelzungen, vor allem beim Plattenepithelkarzinom, verkalken jedoch selten (► Abb. 5.41).



**Abb. 5.40 Subsolider Nodus.** 61-jährige Patientin.

- a Bei einer ersten CT-Untersuchung war ein reiner Milchglasnodulus von 11 mm Durchmesser im rechten Unterlappen zu erkennen. Verlaufsuntersuchungen zeigten keine Größenzunahme.
- b Ausschnittsvergrößerung der Erstuntersuchung.
- c Hingegen war nach 2 Jahren ein solider Anteil von 4 mm Durchmesser aufgetreten. Der nun teilweise solide-subsolide Nodus war damit verdächtig auf ein Adenokarzinom.
- d Ausschnittsvergrößerung der Untersuchung nach 2 Jahren.
- e CT-gesteuerte Markierung des Nodulus mit einem Draht. Danach erfolgte die Resektion der Läsion. Die histologische Untersuchung des Resekts bestätigte die Diagnose eines Adenokarzinoms.



Abb. 5.41 Solitärer Lungenrundherd in der Lingula.

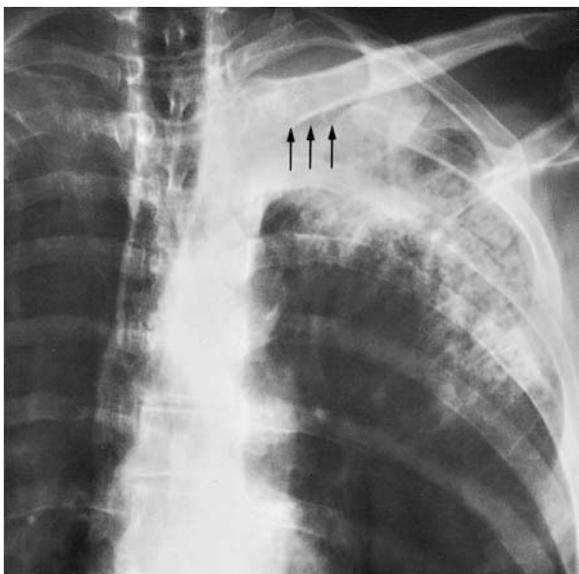


Abb. 5.42 Pancoast-Tumor. Peripheres Bronchialkarzinom der linken Lungenspitze mit Zerstörung der 3. Rippe (Pfeile).

► **Pancoast-Tumor.** Karzinome der oberen Lungenfurche, sog. Pancoast- oder Sulcus-superior-Tumoren, machen typische Symptome: Schultergürtelschmerzen, in späteren Stadien Lähmung der Hand mit Muskelatrophie und den Horner-Symptomkomplex. Sehr oft zeigen sich Rippenzerstörungen (► Abb. 5.42). Histologisch handelt es sich beim Pancoast-Tumor um alle Formen der Bronchialkarzinome, nämlich Plattenepithel-, Adeno-, groß- und kleinzellige Karzinome.

► **Hodgkin-Lymphom.** Besonders das Hodgkin-Lymphom macht Lungenverschattungen: solitäre und multiple Rundherde sowie große konfluierende Infiltrate; sie sind einem tuberkulösen Prozess, einem Bronchialkarzinom oder pneumonischen Infiltratbildung ähnlich. Erleichtert wird die Diagnose durch die Tatsache, dass die Lunge nur selten isoliert befallen ist. Über die klinische Symptomatologie des Hodgkin-Lymphoms s. Kap. 26.3.4.

► **Primäres malignes Lymphom der Lunge.** Das seltene primäre maligne Lymphom gehört mit dem Pseudolymphom, der lymphoiden interstitiellen Pneumonie, der lymphomatoiden Granulomatose und dem Plasmazellgranulom zu den primären lymphoproliferativen Erkrankungen der Lunge. Während das Plasmazellgranulom eine benigne Erkrankung ist, können die übrigen lymphoproliferativen Erkrankungen in ein malignes Lymphom entarten. Klinisch sind die Krankheiten oft schwer abzugrenzen. Zur Diagnose ist eine histologische Untersuchung des Biopsiematerials erforderlich, wobei die Abgrenzung zwischen primärem malignem Lymphom und kleinzelligem Bronchialkarzinom lichtmikroskopisch Schwierigkeiten bereiten kann. Die Differenzialdiagnose umfasst das Bronchialkarzinom und eine chronische Pneumonie.

Husten, Schmerzen, Hämoptoe, Oppressionsgefühl bei wenig hervortretenden Allgemeinsymptomen sind die wichtigsten *klinischen* Erscheinungen. *Radiologisch* ist das primär maligne Lymphom der Lungen am häufigsten als isolierte, mit dem Mediastinum nicht in Verbindung stehende, mehr oder weniger scharf begrenzte Verschattung gekennzeichnet.

► **Lungenmetastasen und weitere Tumoren.** Metastasen (3–5 % aller solitären Rundherde), Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome sowie das multiple Myelom (► Abb. 5.43) sind neben dem Bronchuskarzinom weitere Ursachen eines malignen solitären Rundherdes.

### Benigne Tumoren

Sie verlaufen oft symptomlos und werden meist als Zufallsbefunde bei Röntgenuntersuchungen entdeckt. Fibrome, Lipome, Chondrome, Osteome, Hamartome zeichnen sich durch scharf begrenzte Schattenbildungen aus; sie wachsen außerordentlich langsam, d. h. während Jahren, und zeigen häufig Kalkherde. Sie haben ihren Ausgangspunkt in der Regel in der Peripherie, während die Neurinome vom hinteren, Dermoiide und Teratome vom vorderen Mediastinum ausgehen und eine beträchtliche Größe erreichen können. Kein Wachstum, völliges Wohlbefinden und Fehlen aller humoralen Veränderungen suggerieren in den meisten Fällen die Diagnose eines benignen Tumors.

Manche gutartigen oder semimalignen Lungentumoren (Karzinoid) wachsen endobronchial und verursachen Husten, Atelektasen und Pneumonien. Selten sind sie Ur-

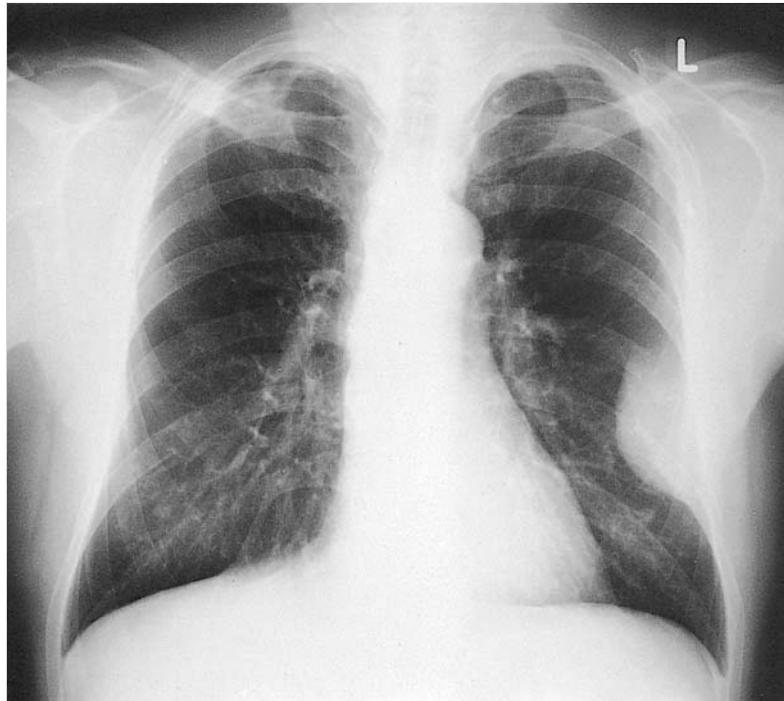


Abb. 5.43 Multiples Myelom im Bereich der linken Lunge. 56-jähriger Patient.

II

sache endokrinologischer Krankheitsbilder: Karzinoidsyndrom bei Bronchialkarzinoiden und Hypoglykämien bei intrathorakalen mesodermalen Tumoren.

### Entzündliche Rundherde

Entzündliche Rundherde sind entweder immunologischer oder infektiöser Natur.

► **Immunologische Ursachen.** Immunologisch verursacht ist der entzündliche Lungenrundherd bei Granulomatosen und Angitiden (Wegener-Granulomatose) sowie Kollagenosen. Auch der nekrobiotische Rundherd (Rheumaknoten) bei chronischer Polyarthritis, der oft subpleural in den Unterfeldern gelegen ist, multipel und zusammen mit einem Pleuraerguss auftreten kann, gehört in diese Kategorie.

► **Infektiöse Ursachen.** Ursachen eines solitären entzündlichen Rundherdes sind:

- **bakterielle Infekte** (Tuberkulose, Klebsiellenpneumonie, Aspirationspneumonie, Aktinomykose)
- **Pilzinfektionen** (Aspergillose, Histoplasmose, Nocardia asteroides, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis und Cryptococcus neoformans)
- **Parasiten** (Echinokokkose, Filariose)

Von diesen sind in der täglichen Praxis in Zentraleuropa vor allem das Tuberkulom und die Echinokokkose bedeutsam.

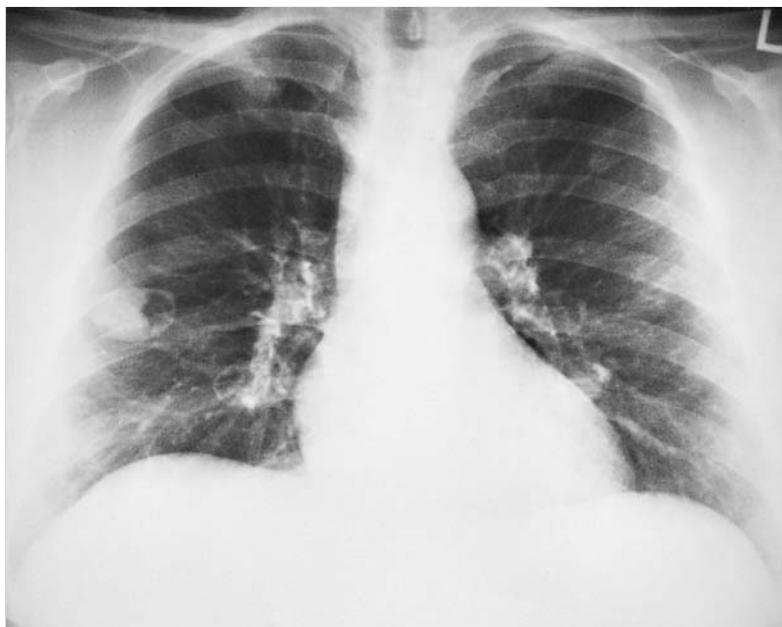
### Tuberkulom

Die Verdachtsdiagnose stützt sich auf die Lokalisation in den Oberlappen, die aber keineswegs bindende Schlüsse zulässt. Evtl. zeigen sich eine zentrale Einschmelzung, Kalk (ein wesentliches, aber ebenfalls nicht pathognomisches Argument) (s. ► Abb. 5.13) und „Satellitenläsionen“, d. h. kleine diskrete Veränderungen in der Umgebung des Tuberkuloms (in 80 %), und eine in der Regel fehlende Wachstumstendenz. Die Tuberkulinprobe ist meistens positiv. Je größer das Tuberkulom ist, desto größer ist die Möglichkeit, dass es noch aktiv ist.

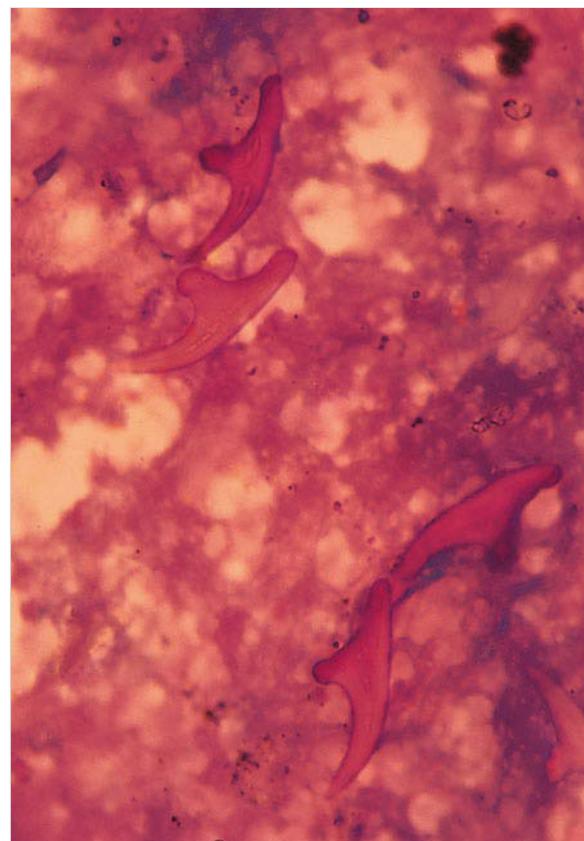
### Echinokokkose

Scharf umschriebene solitäre oder multiple Rundherde (► Abb. 5.44) erwecken den Verdacht auf Echinokokkose, wenn der Patient aus einem Endemiegebiet stammt und evtl. über Husten oder Pleuraschmerzen klagt.

► **Diagnose.** Klinisch sprechen für eine Echinokokkose: Eosinophilie (nur in etwa 20–25 %) und vor allem positiver Ausfall der serologischen Tests. Seltener wird im Röntgenbild eine schmale, schalenförmige Aufhellung oberhalb der Verdichtung beobachtet. Bleibt nach Aushusten des Zysteninhalts ein rundlicher luftgefüllter Hohlraum zurück, ist die Echinokokkusdiagnose höchst wahrscheinlich. Bei Ruptur einer Zyste kommt es oft infolge Antigenaussaat zu anaphylaktischen Reaktionen mit schwerer Bluteosinophilie (cave Punktions!). Bewiesen wird der Echinokokkus durch den Nachweis von charakteristischen Echinokokkenhäckchen im Sputum (► Abb. 5.45), der aber äußerst selten gelingt. Beim Aushusten von Membranen



**Abb. 5.44 Echinokokkose der Lunge.** Es sind mindestens 3 Zysten (2 rechts, 1 parakardial links) erkennbar. Die linke Zyste weist einen Flüssigkeitsspiegel auf, die große rechts eine Aufhellung. 42-jähriger Patient.



**Abb. 5.45 Echinokokkenhäkchen nach Aushusten im Sputum.** 45-jährige Patientin.

lässt sich durch Beigabe von 10%iger (1,8 mol/l) Kalilauge unter dem Mikroskop die charakteristische Parallelstreifung nachweisen.

Differenzialdiagnostisch müssen gutartige Tumoren und maligne Geschwülste, aber auch ein großer tuberkulöser Herd (bei verkalkten Echinokokken) in Erwägung gezogen werden.

### Rundherde verschiedener Ätiologie

*Interlobärergüsse*, vor allem zwischen Mittellappen und Ober- sowie Unterlappen (► Abb. 5.21), und *intrapulmonale Hämatome* (► Abb. 5.38) können sich als Rundherd manifestieren. Diese Verschattungen werden auch als *Vanishing Tumors* oder *Phantomtumoren* bezeichnet, da sie mit oder ohne Therapie rasch verschwinden. Selten ist ein Rundherd durch die chronische Verabreichung von ölhaltigen Nasentropfen verursacht (*Lipoidpneumonie*), oder es liegt ihm eine Amyloidose zugrunde. Auch können Missbildungen als Rundherde in Erscheinung treten. Am besten bekannt sind *bronchogene Zysten*, selten ist die Ursache eine Lungensequestration, eine arteriovenöse Fistel oder eine Varikose der Lungenvenen.

### Multiple Rundherde

Die Ursachen von multiplen Rundherden entsprechen weitgehend jenen der solitären Rundherde mit Ausnahme des Bronchialkarzinoms, das selten multizentrisch auftritt. Neben Malignomen, d. h. vor allem Metastasen, können Infektionskrankheiten (Tuberkulome, septische Staphylokokkenabszesse, Echinokokken, Histoplasmose), Immunopathien (Wegener-Granulomatose, rheumatische Polyarthritis, Sarkoidose), Pneumokoniose (Silikose) und Missbildungen (bronchogene Zysten, arteriovenöse Fis-

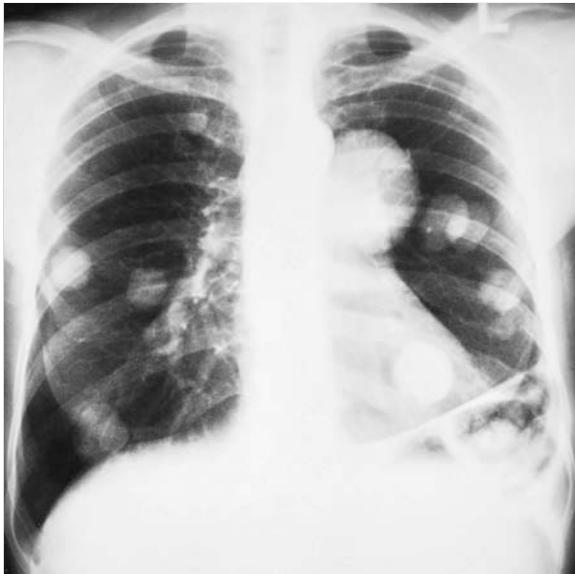


Abb. 5.46 Multiple Lungenmetastasen eines Nebennierenrindenkarzinoms. 54-jähriger Patient.



Abb. 5.47 Granulomatose mit Polyangiitis. Multiple schlecht begrenzte Rundherde in der linken Lunge. Rechts Einzelherd im Mittelfeld. 63-jähriger Patient.

teln) multiple Rundherde verursachen. Die Abklärung erfolgt nach den gleichen Prinzipien wie diejenige des solitären Rundherds, wobei sich das Vorgehen nach dem Durchmesser des größten Nodulus richtet.

## Metastasen



### Merke

Finden sich multiple, nicht verkalkte, scharf begrenzte Rundherde, handelt es sich meistens um Metastasen eines malignen Tumors (► Abb. 5.46).

Klinisch stehen oft nicht die Symptome, die durch die Lungenmetastasen verursacht werden, im Vordergrund, sondern jene des Primärtumors. Besonders häufig finden sich Lungenmetastasen bei:

- Kolon- und Magenkarzinom
- Nierenzellkarzinom
- Hodentumoren
- Sarkomen
- Mammakarzinom
- Prostatakarzinom
- Thyreoidekarzinom
- Pankreaskarzinom

## Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener-Granulomatose)

Die Granulomatose mit Polyangiitis ist durch nekrotisierende Granulome des oberen Respirationstraktes (bei 90 % der Patienten), meist multiple 0,5–9 cm messende

Lungenrundherde (90 %), die in bis zu 50 % kavernös zerfallen, und Nierensymptome (80 %) charakterisiert. Der Lungenbefall (► Abb. 5.47) kann aber auch wie ein pneumonisches Infiltrat aussehen. Fieberschübe sind häufig. Die Diagnose wird durch den Nachweis zirkulierender cANCA (Sensitivität 96 %; Spezifität > 90 % bei aktiver Erkrankung) und die Biopsie des befallenen Organs (auch Nasenschleimhaut), deren histopathologische Untersuchung nekrotisierende Granulome und/oder eine Entzündung der kleinen Gefäße (Arterien, Venen, Kapillaren) ergibt, gestellt.

### Wissenswertes

#### Weitere pulmonale Granulomatosen

Aufgrund klinischer und pathologisch-anatomischer Befunde werden 5 pulmonale Granulomatosen und Angiitiden unterschieden.

- Neben der klassischen *Granulomatose mit Polyangiitis* kommt eine „*limitierte Granulomatose mit Polyangiitis*“ vor, die keinen Befall des oberen Respirationstraktes und auch keine fokale Glomerulonephritis aufweist.
- Die „*lymphomatoide Granulomatose*“, ein T-Zell-Lymphom, gekennzeichnet durch eine ausgeprägte lymphoretikuläre Proliferation, befällt Lunge, Niere, Haut und das ZNS.
- Die „*nekrotisierende sarkoidähnliche Granulomatose*“ und
- die „*bronchozentrische Granulomatose*“ scheinen nur die Lunge zu befallen. Letzterer kann eine allergische bronchopulmonale Aspergillose zugrunde liegen.

## Arteriovenöse Malformationen

In seltenen Fällen sind Rundherde durch aneurysmatische arteriovenöse Malformationen bedingt. Zyanose, Polylglobulie, Trommelschlegelfinger, Dyspnoe und Hämoptoe sind die wichtigsten Begleitsymptome. Ob eine Zyanose besteht und wie ausgeprägt sie ist, hängt von der Größe des Rechts-links-Shunts und damit von der Größe und Zahl der arteriovenösen Malformationen ab. Diese können sich radiologisch als einzelne Lungenrundherde (► Abb. 5.48a) oder als zahllose, z.T. winzige diffuse Veränderungen manifestieren. In der Regel ist die CT mit Kontrastmittel diagnostisch, bei Zweifelsfällen kommt die pulmonale Angiografie zum Einsatz (► Abb. 5.48b). Diese erlaubt den kathetertechnischen Verschluss von Gefäßen.

Ein Drittel bis die Hälfte der Patienten mit arteriovenösen Lungenmalformationen haben auch in anderen Organen Gefäßmissbildungen: Sie leiden an der *familiären hereditären Teleangiektasie* (Rendu-Osler-Weber, ► Abb. 5.48b). Demgegenüber weisen nur 20 % der Patienten mit der Rendu-Osler-Weber-Krankheit Lungenaneurysmen auf. Bekannte Komplikationen der pulmonalen arteriovenösen Missbildungen sind Hämoptoe, zerebrovaskulärer Insult und Hirnabszesse. Bei erheblichem Rechts-links-Shunt oder großem Kaliber des zuführenden Gefäßes (> 2–3 mm Durchmesser) ist ein kathetertechnischer Verschluss oder eine Resektion indiziert.

### 5.2.8 Kavernöse und zystische Lungenerkrankungen

► **Definitionen.** Bei einer *Kaverne* handelt es sich um einen durch Gewebeinschmelzung entstandenen Hohlraum in der Lunge. Dieser entsteht meistens durch zentrale Nekrose eines Lungeninfiltrates oder von Rundherden; der nekrotische Teil wird ausgehustet. So entstehen die tuberkulöse Kaverne und die Höhle der abszedierenden Pneumonie. Unter einer *Zyste* oder einer *Bulla* versteht man demgegenüber einen lufthaltigen, dünnwändigen, avaskulären Hohlraum, der entweder angeboren oder erworben ist.

► **Differenzialdiagnose.** *Kavernöse* Prozesse treten solitär oder multipel auf. Bei solitären Prozessen ist in erster Linie an eine kavernöse Tuberkulose zu denken (s. ► Abb. 5.10), ein zerfallendes Bronchialkarzinom (2–10 % der Bronchialkarzinome zerfallen) oder einen unspezifischen (nicht tuberkulösen) Lungenabszess (s. ► Abb. 5.7). Als Ursache multipler Prozesse kommen septische Abszesse, eine Granulomatose mit Polyangiitis (s. ► Abb. 5.47) und Metastasen eines Malignoms (bis zu 4 % der Lungenmetastasen zerfallen) in Frage.

Zu den *zystischen* Lungenerkrankungen gehören einerseits *angeborene* bronchogene Zysten, deren flüssiger Inhalt ausgehustet wurde, zystische Bronchiektasen und die Zystenlunge. Diese ist von der Wabenlunge (Honey-

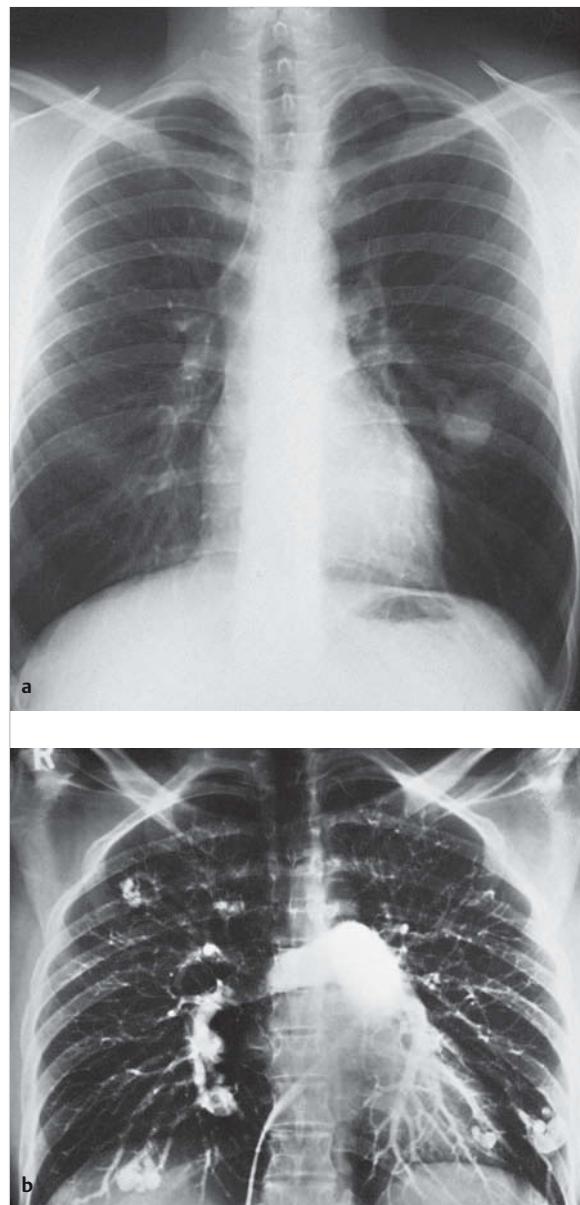


Abb. 5.48 Arteriovenöse Malformationen der Lunge.

a Solitäre arteriovenöse Malformation der linken Lunge. 20-jähriger Patient.

b Multiple arteriovenöse Malformationen der Lunge bei familiärer hereditärer Teleangiektasie (Morbus Rendu-Osler-Weber). Die Pulmonalisangiografie beweist die aneurysmatische Natur der Rundherde. 27-jährige Patientin.

comb Lung) zu unterscheiden, die erworben und das Endstadium der Lungenfibrose ist. Zu den *erworbenen zystischen* Prozessen gehören die großen Bullae, deren Ursachen ein Emphysem (bullöses Emphysem), ein Lungenabszess, Tuberkulose oder Zysten bei Echinokokkose oder Paragonimiasis sein können.

Die Unterscheidung zwischen Kaverne und Zyste oder Blase ist oft schwierig, manchmal unmöglich, vor allem dann, wenn es sich um einen Spätzustand eines kavernösen Lungenprozesses handelt. So kann eine gereinigte tuberkulöse Kaverne wie eine Zyste oder Blase aussehen.

II

### Tuberkulöse Kaverne

Siehe Kap. 5.2.3, Tuberkulöse Kaverne (S. 137).

### Lungenabszess

► **Ursachen.** Man unterscheidet zwischen Abszessen, die als Komplikation einer Pneumonie entstehen und solchen, die Folge einer hämatogenen Streuung in die Lunge sind. Grundsätzlich kann jede Pneumonie abszedieren, entsprechend dem Erregerspektrum ist dies aber selten oder häufig. Klassisch ist der Lungenabszess im Rahmen einer Aspirationspneumonie, bei der u. a. anaerobe Bakterien eine Rolle spielen. Solche Abszesse sind fast immer singulär. Abszesse, die durch eine hämatogene bakterielle Streuung entstehen, sind multipel, in beiden Lungen lokalisiert. Typisch sind solche Abszesse im Rahmen einer Rechtsherzendokarditis durch *Staphylococcus aureus*.

► **Klinik.** Ein *solitärer Lungenabszess* manifestiert sich mit Husten und Auswurf, der bei einem Anaerobierinfekt übel riechen kann. Häufig ist die Körpertemperatur nur wenig oder nicht erhöht. Die entzündlichen Blutveränderungen diskriminieren nicht von anderen pulmonalen Infekten. Im Grampräparat findet man eine Mischflora, bestehend aus grampositiven und gramnegativen Stäbchen und Kokken.

Patienten mit *hämatogenen Lungenabszessen* klagen bei peripher die Pleura berührenden Abszessen über Thoraxschmerzen oder haben keine pulmonalen Symptome. Die Symptomatik besteht aus Fieber, verursacht durch die systemische Entzündung, Schüttelfrost im Rahmen der septischen Streuungen und bei Trikuspidalklappenendokarditis evtl. Bauchschmerzen und Beinödem, die durch einen erhöhten zentralvenösen Druck verursacht sind.

► **Diagnostik.** Die physikalischen Zeichen sind immer sehr spärlich. Die Diagnose wird radiologisch im klinischen Kontext gestellt.

*Röntgenologisch* ist die Abszesshöhle, die sich durch eine Aufhellung auszeichnet, von breiten Rändern umgeben (s. ▶ Abb. 5.7). Fast immer ist ein Flüssigkeitsspiegel nachzuweisen. Hämatogene Lungenabszesse enthalten meist keine Flüssigkeit.

Bei hämatogen verursachten Lungenabszessen, speziell bei einer Rechtsherzendokarditis, sind die Blutkulturen in der Regel positiv.

► **Differenzialdiagnose.** Die Differenzierung eines Lungeneabszesses von einer *tuberkulösen Kaverne* ist in der Regel durch den Tuberkelbakteriennachweis möglich. Eine Kaverne unterscheidet sich von einem Abszess radiologisch durch eine dicke Wand und das Fehlen eines Luft-Flüssigkeit-Spiegels. Bei kavernösen Einschmelzungen sind differenzialdiagnostisch in Betracht zu ziehen: ein Bronchuskarzinom (vor allem ein nekrotisch zerfallendes Plattenepithelkarzinom), ein Aspergillom und ein bronchopulmonaler Sequester. Differenzialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten können eine infizierte Lungenemphysemblase oder eine bronchogene Zyste und ein Pleuraempyem, das durch eine Fistel Anschluss an den Bronchialbaum gefunden hat.

### Lungenabszess infolge Aspiration

Siehe auch Aspirationspneumonie (S. 134).

M!

#### Merke

Die Aspiration von Speichel oder Mundinhalt bei Schluckstörungen aufgrund neurologischer Krankheiten, im epileptischen Anfall, im Alkoholrausch oder bei bewusstseinsgetrübten Patienten mit herabgesetzten Rachenreflexen ist das klassische Risiko für die Entwicklung eines Lungenabszesses.

Häufig findet sich eine ausgeprägte Paradontitis bei ungepflegtem Gebiss und zu denken ist auch an die Aspiration eines Fremdkörpers.

Die *Lokalisation* der Abszesse ist typisch: Erfolgt die Aspiration im Liegen, entwickeln sich Abszesse in den posterioren Segmenten des Oberlappens oder den apikalen Segmenten der Unterlappen; erfolgt sie im Sitzen, sind die Abszesse vor allem in den basalen Segmenten des rechten Unterlappens lokalisiert.

Die für den Abszess verantwortlichen *Erreger* entstammen der anaeroben Mundflora: gramnegative Bazillen wie *Bacteroides fragilis*, *oralis*, *corrodens* und *melaninogenicus* und *Fusobacterium nucleatum*; grampositive Kokken wie *Peptostreptokokken* oder *Peptokokken* und grampositive Bazillen wie *Propionibacterium* sp., *Eu-bacterium* sp.

### Lungenabszess als Komplikation von bakteriellen Pneumonien

Er tritt bei Pneumonien durch Staphylokokken, gramnegative Bakterien (Friedländer-Pneumonie) und Anaerobier, aber nur selten bei einer Pneumokokkenpneumonie auf.

## Metastatische Lungenabszesse

Typisch sind die multiplen Abszesse bei hämatogener Streuung, z. B. aus infizierten Beckenvenen, oder – wie oben beschrieben – bei einer Rechtsherz-, meistens einer Triskuspidalklappenendokarditis.

► **Amöbenabszess.** Eine besondere Form eines metastatischen Lungenabszesses ist der Amöbenabszess. Er ist in 95 % im rechten Unter- und Mittellappen lokalisiert und entsteht durch direkte Infektion der Lungen mit *Entamoeba histolytica* durch die Penetration eines subphrenischen Leberabszesses. Bei Infektion der Pleura bildet sich ein Empyem. Bei 15 % der Amöbenabszesse der Leber kommt es zur Infektion der Pleura und Lunge.

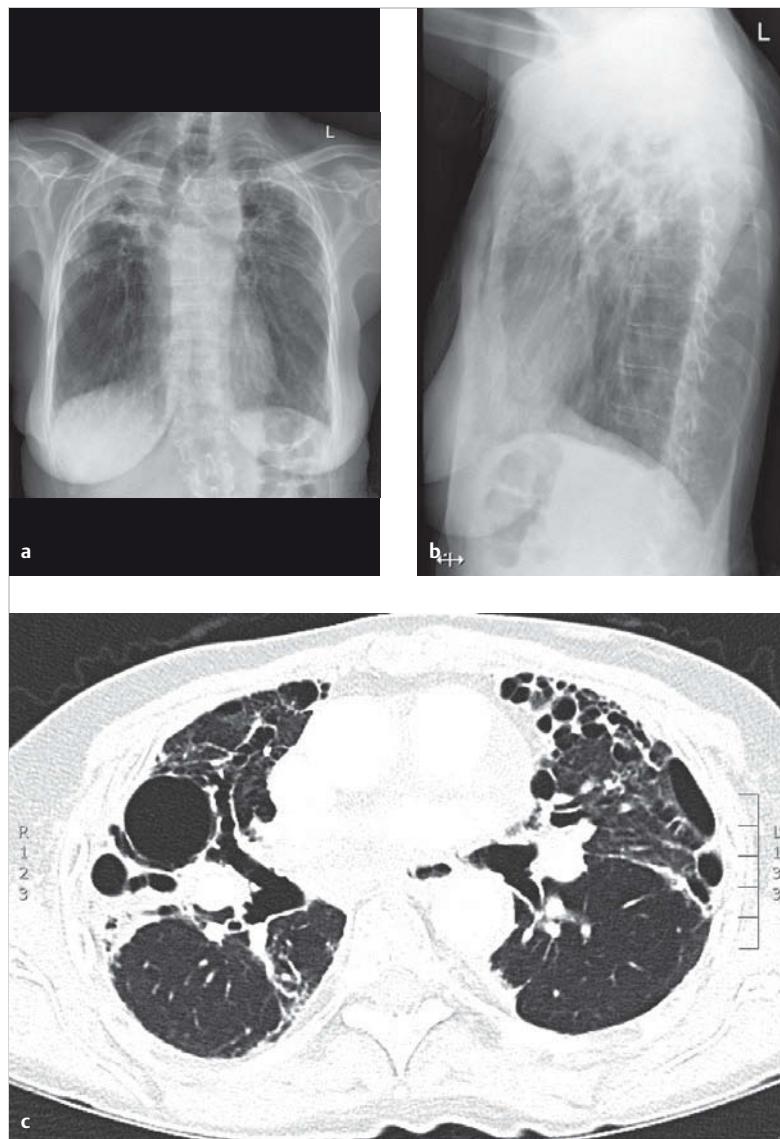
Die Diagnose eines Amöbenprozesses kann im Sputum durch den mikroskopischen Nachweis der Trophozoit

oder Zysten erfolgen. Besteht eine Fistel zum Leberabszess, hustet der Patient schokoladenfarbiges Material aus.

## Lungenzysten

Unkomplizierte solitäre oder multiple Zysten machen klinisch keine Symptome und stellen röntgenologische Zufallsbefunde dar. Sie sind durch ihre äußerst zarte Wandung ohne umgebendes Infiltrat gekennzeichnet.

Selten, aber differenzialdiagnostisch wichtig ist die *bronchogene Zyste*. Am häufigsten ist sie im Bereich des Lungenhilus lokalisiert, ihre häufigste Komplikation ist eine Superinfektion. Zysten können auch nach einem pulmonalen Infekt auftreten oder die Folge von Thoraxverletzungen bzw. eines ARDS sein (► Abb. 5.49). Diese Zysten sind dünnwandig und werden auch als Pneumatoze



**Abb. 5.49** Zysten nach Pneumokokkenpneumonie mit ARDS. Man erkennt multiple Zysten, Narbenschwielen und Traktionsbronchiektasen in beiden Oberlappen. 81-jährige Patientin 5 Jahre nach Pneumokokkenpneumonie mit ARDS.

- a Thoraxröntgenbild p.-a.
- b Thoraxröntgenbild seitlich.
- c CT.

## Kavernöse und zystische Prozesse verschiedener Ätiologie

Weitere Ursachen von kavernösen und zystischen Lungenvorgängen, die in der Differenzialdiagnose berücksichtigt werden müssen, sind:

- Bronchiektasen
- Lungensequestration
- Echinokokkose
- Aktinomykose
- Nokardiose
- endemische Pilzerkrankungen (Histoplasmose, Kokzidioidomykose, Kryptokokkose)
- opportunistische Pilzerkrankungen (invasive Aspergillose)
- Granulomatose mit Polyangiitis
- chronische Polyarthritiden (nekrobiotische Rheumaknoten)
- sehr selten Sarkoidose, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom, hämatogene Metastasen

► **Aspergillom.** Kavernen können durch Aspergillen bronchogen besiedelt werden. Es bildet sich dann ein intrakavitäres, saprophytisch wachsendes Aspergillom, eine Pilzkugel, die aus Myzelien, zellulärem Debris, Fibrin und Mukus besteht. Der radiologische Befund ist typisch (s. ► Abb. 5.18): Innerhalb einer meist im Oberlappen gelegenen Höhle stellt sich eine von Luft umgebene (Lufthaube), frei bewegliche, kugelige Verschattung dar. Das Aspergillom kann Kalk enthalten. Oft werden Aspergillome zufällig entdeckt, denn sie machen wenige Symptome. Eine gefürchtete Komplikation ist aber die Hämoptoe. Sie entsteht durch Platzen arterieller Gefäße, welche die Aspergillomwand versorgen. Die Diagnose eines Aspergilloms wird mittels CT gestellt. Der Nachweis von Aspergillen im Sputum und Antikörper im Serum sind nicht geeignet, diese Diagnose zu stellen oder auszuschließen.

## 5.2.9 Atelektasen

Als Atelektase bezeichnet man Lungengewebe ohne Luft. Atelektasen kann man aufgrund ihrer Pathogenese oder ihrer Ausdehnung charakterisieren.

► **Pathogenese.** Man spricht von einer *obstruktiv* bedingten Atelektase, wenn Luft bei verschlossenen Atemwegen aus dem nicht belüfteten distalen Lungengewebe resorbiert wird. Die Obstruktion eines Lappenbronchus erzeugt eher eine Atelektase als die Obstruktion eines Segmentbronchus, da die kollaterale Ventilation zwischen Lungensegmenten besser ist als jene zwischen Lungenlappen.

**Obstruktive Atelektasen** treten auf bei

- Tumoren in den Bronchien (am häufigsten Bronchialkarzinom, ► Abb. 5.50 und ► Abb. 5.51), Karzinoid (S. 169); Atelektasen eines Segmentes oder eines Lungenglappens machen selbst keine Beschwerden; es ist die Ursache (z. B. Bronchuskarzinom), die Symptome (Hämoptoe, Husten) verursacht,
- Verlegung der Bronchien durch einen Schleimpfropf, Mucoid Impaction (S. 147),
- Obstruktion der Bronchien durch Fremdkörper. An einen Fremdkörper ist immer zu denken, vor allem bei Kindern und älteren Patienten. Da das aspirierte Material oft nicht röntgendicht ist, muss der Fremdkörper radiologisch nicht zu sehen sein. Fremdkörper sitzen häufiger im rechten als im linken Bronchialbaum und sollten möglichst bald bronchoskopisch entfernt werden.

**Nicht obstruktive Atelektasen** entstehen durch

- Verlust des Kontaktes zwischen Pleura visceralis und parietalis (Pneumothorax, Pleuraerguss),
- Kompression (Raumforderung); Kompressionsatelektasen spielen diagnostisch eine geringere Rolle, da das Bild in der Regel durch die Grundkrankheit geprägt ist,
- Stabilitätsverlust durch Mangel an Surfactant (Frühgeburt, ARDS),
- narbige Verziehungen; eine Sonderform ist die sog. Rundatelektase, wie man sie bei asbestbedingten Pleuraveränderungen sehen kann.

Die häufigsten Atelektasen sind die *Streifen-* oder *Plattenatelektasen* (► Abb. 5.52), die fast ausschließlich als Folge eingeschränkter Zwerchfellflexionen auftreten. Sie werden vor allem in der postoperativen Phase nach zwerchfellnahen Eingriffen beobachtet, können aber auch als eine der unspezifischen radiologischen Veränderungen im Rahmen einer Lungenembolie gesehen werden.

► **Diagnostik.** Durch die *physikalisch-klinischen* Untersuchungsmethoden kann die Diagnose Atelektase nur gestellt werden, wenn große Lungenbezirke betroffen sind.

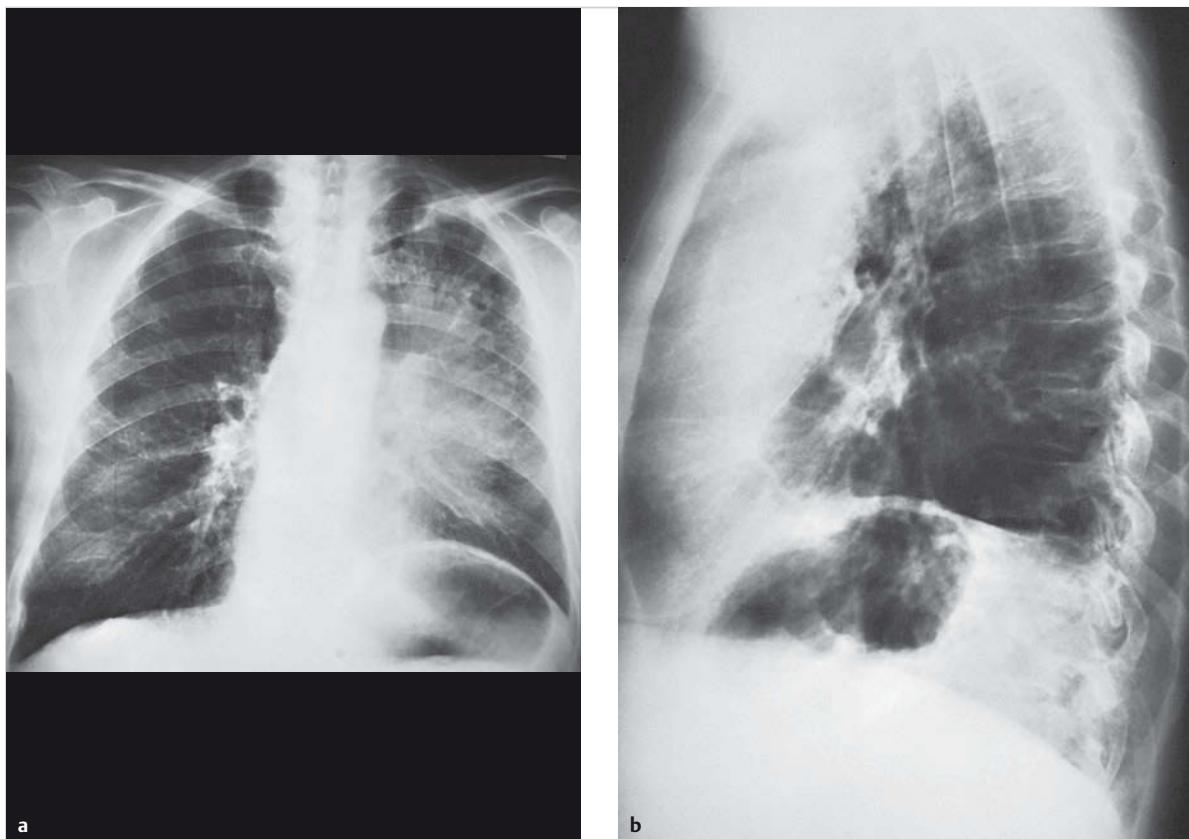
**Röntgenologisch** achtet man auf Aspekte der Atelektase selbst (z. B. Oberlappenkollaps) und die möglicherweise sichtbaren Ursachen (Raumforderung).

Die wichtigsten radiologischen Zeichen sind:

- lokalisierte Verschattung
- Verlagerung einer Fissur
- Volumenverlust

Weitere radiologische Hinweise auf eine Atelektase sind:

- Elevation des Zwerchfells
- Verlagerung des Mediastinums inklusive Trachea
- Verlagerung des Hilus
- Verminderung des interkostalen Abstandes
- Fehlen eines Airbronchogramms



**Abb. 5.50 Atelektase des linken Oberlappens.** Die Ursache ist ein zentrales Bronchialkarzinom.

- a Im p.-a. Bild ist die linke Herzkontur durch den atelektatischen Oberlappen verwischt („positives“ Silhouettenzeichen).
- b Im Seitbild ist die Lappengrenze nach ventral verschoben. Fehlendes Air-Bronchogramm. Zwerchfellhochstand links. 70-jähriger Patient.



**Abb. 5.51 Atelektase des rechten Oberlappens.** Die Atelaktase ist die Folge eines zentralen Bronchialkarzinoms. Die Fissur zwischen Ober- und Mittellappen ist nach oben verschoben. Fehlendes Air-Bronchogramm. 69-jähriger Patient.



**Abb. 5.52 Streifenatelektasen.** Atelektasen in Form horizontaler Streifenschatten im linken und rechten Unterfeld bei hoch stehenden Zwerchfellen. 67-jährige Patientin.

## 5.2.10 Mittellappensyndrom

- **Definition.** Es handelt sich um rezidivierende, vom Mittellappen ausgehende Beschwerden mit Husten, Infektionen in Kombination mit radiologisch nachweisbaren Infiltraten bzw. einer Belüftungsstörung des Mittellappens.
- **Pathogenese.** Der Mittellappen macht nur etwa 10% des gesamten Lungenvolumens aus. Im Vergleich zu anderen Lungenlappen hat er eine größere Tendenz zu Atelektasen. Dies lässt sich durch die in der Regel fehlende kollaterale Ventilation erklären, da der Mittellappen vom angrenzenden Ober- und Unterlappen der rechten Lunge durch eine komplett Fissur getrennt ist. Der Mittellappen wird durch einen relativ langen Bronchus, der mit einem spitzen Abgangswinkel vom Intermediärbronchus abzweigt, versorgt. Zudem ist er von einem Kranz von Lymphknoten, die anschwellen können, umgeben.

- **Ursachen.** Die Verschattung im Bereich des rechten Mittelfeldes kommt durch Atelektasen, selten durch eine Schrumpfung des Mittellappens zustande (► Abb. 5.53). Die Vergrößerung von peribronchialen Lymphknoten durch eine Tuberkulose ist heute eine seltene Ursache, häufiger ist eine tumoröse Obstruktion. Nicht selten ist aber der Mittellappenbronchus offen. Erfahrungsgemäß spielen sich im Mittellappen wie in der Lingula, einem Teil des linken Oberlappens, besonders häufig Infekte ab, was sich radiologisch mit tubulären Bronchiektasen und narbigen Veränderungen äußern kann.

## 5.2.11 Verschattungen im Bereich der Herz-Zwerchfell-Winkel

Verschattungen im Bereich des rechten und linken Herz-Zwerchfell-Winkels sind Hinweise auf eine Pathologie des medialen Segmentes des Mittellappens, des anterioren Segmentes des rechten Unterlappens oder des inferioren Segmentes der Lingula. Streifenförmige Verschattungen sind verdächtig auf Bronchiektasen in diesen Lungenabschnitten. Eine unscharfe Begrenzung der Spitze des linken Ventrikels kommt häufig durch pleuroperikardiale Adhäsionen zustande. Hier hilft das seitliche Thoraxröntgenbild weiter.

Liegt eine homogene, scharf begrenzte Verschattung vor, muss zwischen einem neoplastischen Prozess, der seinen Ausgangspunkt von der Lunge, den Bronchien, dem Mediastinum, dem Perikard, der Pleura und dem Zwerchfell nimmt, und zystischen Gebilden, Hernien oder Zwerchfellrupturen differenziert werden.

- **Mesotheliale Zyste (Perikardzyste).** Die runden bis ovalen, einige Zentimeter messenden, dünnwandigen Zysten enthalten klare, strohgelbe Flüssigkeit und sind meistens im kardiophrenischen Winkel (rechts häufiger als links) lokalisiert. Die Zysten sind in der Regel symptomlos und werden oft als Zufallsbefund entdeckt (s. ► Abb. 5.74).

- **Hernien und Rupturen.** Eine Herniation von abdominalen oder retroperitonealen Strukturen in den Thoraxraum kann durch eine kongenitale oder eine, meist traumatisch erworbene Lücke entstehen. Die häufigste nicht traumatische Hernie ist die *Hiatushernie*. Bei Erwachsenen kann eine in der Regel asymptomatische, aus Fett bestehende *Bochdalek-Hernie* auftreten. Die Verschattung

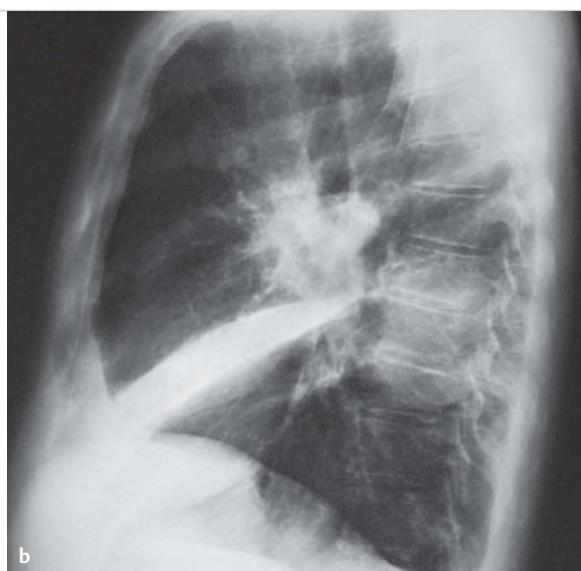


Abb. 5.53 Mittellappensyndrom bei zentralem Bronchialkarzinom. 66-jähriger Patient.

- a Der atelektatische luftleere Mittellappen verwischt die rechte Herzkontur auf der p.-a. Aufnahme („positives“ Silhouettenphänomen).
- b Erst das Seitbild beweist, dass es sich um eine Atelektase des Mittellappens handelt.

## 5.2 Thoraxbildveränderungen

ist posteromedial gelegen und ist differenzialdiagnostisch von anderen paravertebralen Prozessen abzugrenzen. Seltener ist die *Morgagni-Hernie*, die retro- oder parasternal gelegen ist, durch erhöhten abdominalen Druck entsteht (abdominale Adipositas, Trauma) und Omentum, Leber- oder Darmanteile enthalten kann.

► **Zwerchfellbucketel.** Der häufige, klinisch belanglose Zwerchfellbucketel kann als Formanomalie der Zwerchfellwölbung einen pathologischen Prozess vortäuschen.

### 5.2.12 Lungensequestration

Bei einer Anamnese von rezidivierenden bronchopulmonalen Infekten und einer posterobasalen Verschattung im Thoraxröntgenbild sowie Hinweisen, dass sich der Infekt immer an der gleichen Stelle abspielt, muss an das Vorliegen eines Sequesters gedacht werden. Dabei handelt es sich um eine Entwicklungsanomalie der Lunge, die aus einem funktionslosen Lungenabschnitt besteht, der keine Verbindung zum Bronchialbaum hat und durch Blut aus dem Systemkreislauf gespeist wird.

Die wichtigste Differenzialdiagnose sind postinfektiöse Bronchiektasen, die ebenfalls am häufigsten in den posterobasalen Abschnitten der Lungenunterlappen lokalisiert sind. Die Diagnose eines Sequesters kann, bei entsprechendem Verdacht, in der Regel computertomografisch gestellt werden, indem das arterielle Versorgungsgefäß, das in der Regel aus der Aorta abgeht, dargestellt wird.

## Literatur

- [1] Bont J, Hak E, Hoes AW et al. Predicting death in elderly patients with community-acquired pneumonia: a prospective validation study re-evaluating the CRB-65 severity assessment tool. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1465–1468
- [2] Carmona EM, Kalra S, Ryu JH. Pulmonary Sarcoidosis: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 946–954
- [3] Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee: American Thoracic Society; European Respiratory Society; World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur Respir J* 1999; 14: 735–737
- [4] Cottin F, Cordier F. Eosinophilic lung diseases. *Immunol Allergy North Am* 2012; 32: 557–586
- [5] Currie GP, Watt SJ, Maskell NA. An overview of how asbestos exposure affects the lung. *BMJ* 2009; 339: 506–510
- [6] de Hoop B, von Ginneken B, Gietema H et al. Pulmonary perifissural nodules on CT scans: Rapid growth is not a predictor of malignancy. *Radiology* 2012; 265: 611–616
- [7] Gómez-Puerta JA, Hernández-Rodríguez J, López-Soto A et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest* 2009; 136: 1101–1111
- [8] Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA et al. on behalf of the ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367–416
- [9] Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2153–2165
- [10] Judson MA. The three tiers of screening for sarcoidosis organ involvement. *Respir Med* 2016; 113: 42–49
- [11] Kishaba T. Community-Acquired Pneumonia Caused by *Mycoplasma pneumoniae*: How Physical and Radiological Examination Contribute to Successful Diagnosis. *Front Med (Lausanne)* 2016; 3: 28
- [12] Kitamura T, Uchida K, Tanaka N et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 658–662
- [13] Lally L, Spiera RF. Pulmonary vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41: 315–331
- [14] Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733–748
- [15] Wallis A, Spinks K. The diagnosis and management of interstitial lung diseases. *BMJ* 2015; 350: h2072
- [16] Zumla A, Chakaya J, Centis R et al. Tuberculosis treatment and management – an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 220–234
- **Leitlinien**
- [17] ACCP evidence based practice guidelines. Diagnosis and management of cough. *Chest* 2006; 129 (1 Suppl): 63S–71S
- [18] American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 17: 1388–1416
- [19] Callister ME, Baldwin DR, Akram AR et al. British Thoracic Society Pulmonary Nodule Guideline Development Group, on behalf of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015; 70 (Suppl. 2): ii1–ii54
- [20] Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al.; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–3069
- [21] MacMahon H, Austin JH, Gamsu G et al.; Fleischner Society. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005; 237: 395–400
- [22] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: S27–72
- [23] National Clinical Guideline Centre (UK). Pneumonia: Diagnosis and Management of Community- and Hospital-Acquired Pneumonia in Adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014
- [24] NICE clinical guideline NG33: Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. 2016. Im Internet: [http://www.nice.org.uk/guidance/ng33/](http://www.nice.org.uk/guidance/ng33;); Stand: 21.03.2016
- [25] Remy-Jardin M, Pistoletti M, Goodman LR et al. Management of suspected acute pulmonary embolism in the era of CT angiography: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2007; 245: 315–329
- [26] Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. Official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824
- [27] Spiro SG, Gould MK, Golice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests and paraneoplastic syndromes. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. 2nd ed. *Chest* 2007; 132 (3 Suppl): 149S–160S
- [28] Wells AU, Hirani N et al. on behalf of the British Thoracic Society Interstitial Lung Disease guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee, in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish thoracic Society. Interstitial lung disease guideline. *Thorax* 2008; 63: v1–v58
- [29] WHO. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 4th ed. Geneva: WHO; 2010
- [30] Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infection. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (Suppl): E1–E59

► **Websites (Stand 21.03.2016)**

- [31] <http://www.brit-thoracic.org.uk>
- [32] <http://www.chestnet.org>
- [33] <http://www.ersnet.org>
- [34] <http://www.europeanlung.org/de/>
- [35] <http://www.thoracic.org/>

## 5.3 Hilusvergrößerung und Mediastinalverbreiterung

S. Ulrich, K. E. Bloch; unter früherer Mitarbeit von E. W. Russi

### 5.3.1 Überblick und Einteilung

#### Kernpunkte



- Hilusvergrößerung und Mediastinalverbreiterung sind radiologische Befunde, die eine Thoraxröntgenaufnahme voraussetzen.
- Die Hilusvergrößerung wird durch eine Veränderung an einer der hilusbildenden Strukturen – Lymphknoten, Bronchien und Gefäße – verursacht. Es lassen sich einseitige und doppelseitige Hilusvergrößerungen unterscheiden.
- Als Ursache einer Mediastinalverbreiterung kommen neben Tumoren, Entzündungen und anderen Veränderungen (z. B. Bronchial-, Lungen-, Perikardzysten, Aortenaneurysma, mediastinale Strumen) der Mediastinalorgane Lymphknotenmetastasen und Gefäßveränderungen infrage.
- Symptome der Hilusvergrößerung und der Mediastinalverbreiterung richten sich nach der zugrunde liegenden Ursache und nach der Funktionseinschränkung der verdrängten Organe, können aber auch völlig fehlen.
- Die häufigste Ursache des radiologischen Zufallsbefunds einer beidseitigen asymptotischen Hilusvergrößerung ist die Sarkoidose.
- Das Standardverfahren zur genauen Beurteilung von Hilusprozessen und Mediastinalverbreiterungen ist die CT.

## Ursachen und Einteilung

Lymphknoten, Gefäße und Bronchien machen den Hilus aus. Die röntgenologische Vergrößerung des Hilus wird daher durch eine Veränderung dieser Strukturen verursacht (► Tab. 5.13 und ► Tab. 5.14). Für Mediastinalverbreiterungen können neben Tumoren, Lymphomen und Lymphknotenmetastasen Erkrankungen der Mediastinalorgane und der großen thorakalen Gefäße verantwortlich sein (s. ► Abb. 5.72).

► **Einteilung der Hilusvergrößerung.** Differenzialdiagnostisch ist eine Einteilung in *einseitige* und *doppelseitige Hilusvergrößerung* gerechtfertigt, obwohl manche Krankheiten sowohl zu einseitiger als auch doppelseitiger Verschattung der Hilusgegend führen können. Kap. 5.3.3 und Kap. 5.3.4 sind dieser Einteilung entsprechend aufgebaut.

## Symptomatik

Klinisch ist eine Hilusvergrößerung nicht festzustellen: Sie verursacht für sich alleine keine spezifischen Symptome und bei der klinischen Untersuchung keine eindeutig feststellbaren Befunde außer bei einer sehr großen, vom Hilus ausgehenden Raumforderung, die evtl. als Dämpfung perkutiert werden kann.

Die Beschwerden und Befunde werden durch die zugrunde liegende Erkrankung bestimmt (z. B. Infektionskrankheit, Bronchuskarzinom, Gefäßmissbildung). Ist die Hilusvergrößerung mit einer Bronchialobstruktion oder einer Infiltration des Lungenparenchyms verbunden, können entsprechende Befunde auskultiert werden: *Bronchialatmen*, diskontinuierliche Nebengeräusche (*Rasselgeräusche*) über der entsprechenden Region der Lunge, *Herz-* oder *Gefäßgeräusch*. Evtl. können *extrathorakale Lymphstationen*, die im Rahmen der Erkrankung ebenfalls vergrößert sind, palpiert werden.

Mediastinalverbreiterungen, die auf autochthonen Mediastinalgallenbergen beruhen, können sich klinisch bemerkbar machen durch lokale Einwirkungen auf Nerven, eine obere Einflussstauung oder Druck auf Mediastinalorgane

Tab. 5.13 Ursachen der Hilusvergrößerung.

Lymphknoten	Bronchien	Gefäße
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarkoidose</li> <li>• Bronchuskarzinom</li> <li>• Metastasen</li> <li>• maligne Lymphome einschließlich Morbus Hodgkin (s. auch Kap. 26.3.4)</li> <li>• Hiluslymphknotentuberkulose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchialkarzinom</li> <li>• Karzinoid</li> <li>• gutartige Tumoren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungenstauung (Linksherzinsuffizienz)</li> <li>• erweiterte Pulmonalarterien (kongenitale Vitien, pulmonale Hypertonie)</li> <li>• Aneurysmen</li> </ul>

Tab. 5.14 Häufigste und seltene Ursachen einer Hilusvergrößerung.

häufigste Ursachen	seltere Ursachen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarkoidose</li> <li>• Lungenstauung</li> <li>• Bronchialkarzinom</li> <li>• maligne Lymphome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• präkapilläre pulmonale Hypertonie</li> <li>• Aneurysma der A. pulmonalis</li> <li>• Hiluslymphknotentuberkulose</li> </ul>



mit Dyspnoe, kardialen Symptomen oder Schluckbeschwerden.

## 5.3.2 Differenzialdiagnostisches Management

Die Diagnose Hilusvergrößerung oder Mediastinalverbreiterung wird *radiologisch* gestellt; die Differenzierung einer Hilusvergrößerung ist unter Berücksichtigung der klinischen Befunde oft möglich (► Tab. 5.15). In der konventionellen Thoraxröntgenaufnahme ist die Beurteilung, ob ein Hilus noch normal konfiguriert oder pathologisch vergrößert ist, schwierig. Der rechte Hilus ist normalerweise prominenter als der linke, der z.T. vom Herzschatten überlagert ist.

### Merke

Zur genauen Beurteilung von Hilusprozessen und Mediastinalverbreiterungen ist die CT (mit Kontrastmittel) das Standardverfahren.

- Tab. 5.16 fasst das diagnostische Vorgehen zusammen.
- Abb. 5.54 zeigt eine Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei einer röntgenologisch festgestellten Hilusvergrößerung.

**Tab. 5.15** Synoptische Darstellung der Differenzialdiagnose der wichtigsten Hilusvergrößerungen.

	Sarkoidose	Tuberkulose	Hodgkin-Lymphom	Non-Hodgkin-Lymphom
Alter	jugendlich	jedes Alter	jugendlich	jedes Alter
Hiluslymphknoten	symmetrisch	asymmetrisch	asymmetrisch	asymmetrisch
Lungenbeteiligung	diffus kleinfleckig, streifig	gelegentlich umschrieben	15–40 % grobfleckig, nodulär	bis zu 50 %
Beteiligung des Mediastinums	häufig	selten	häufig (bis zu 61 %)	häufig
Fieber	selten (nur bei Löfgren-Syndrom)	subfebril	subfebril bis hochfebril (Pel-Ebstein)	gelegentlich
Allgemeinbefinden	wenig gestört	wenig gestört	wenig gestört bis starkes Krankheitsgefühl	unterschiedlich
andere Lymphknoten	28–73 %	sehr selten	30–50 %	95 %
Splenomegalie	10–18 %	sehr selten	12–48 %	30 %
Blutsenkungsreaktion	normal bis mäßig erhöht (nur bei Löfgren-Syndrom)	normal bis mäßig erhöht	mäßig bis stark erhöht	mäßig bis stark erhöht
C-reaktives Protein	normal	erhöht	normal oder erhöht	normal
Blutbild	normal oder Leukopenie	normal oder Linksverschiebung, Monozytose	Lymphopenie, Eosinophilie	uncharakteristisch
Interferon-γ-Release-Assay	negativ	positiv	positiv (nach durchgemachter Tuberkulose), später negativ wegen Störung der zellulären Immunität	

**Tab. 5.16** Diagnostik bei Hilusvergrößerungen und Mediastinalverbreiterungen.

Untersuchung	Erläuterungen
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatik: Husten, Auswurf, Hämoptoe, Fieber, atemabhängige Schmerzen, Dyspnoe, andere Beschwerden</li> </ul>
körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auskultation, Perkussion</li> <li>• Lymphknotenvergrößerungen</li> </ul>
Labor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutbild, Entzündungsparameter</li> <li>• je nach klinischem Bild Sputumdiagnostik, Tuberkulintest, Interferon-γ-Test</li> </ul>
CT mit Kontrastmittel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• evtl. kombiniert mit Positronenemissionstomografie (PET-CT)</li> </ul>
ggf. Bronchoskopie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mit endobronchialem Ultraschall und Biopsie (Histologie) bzw. transbronchialer Feinnadelaspiration (Zytologie)</li> </ul>
ggf. Mediastinoskopie, Thorakoskopie	



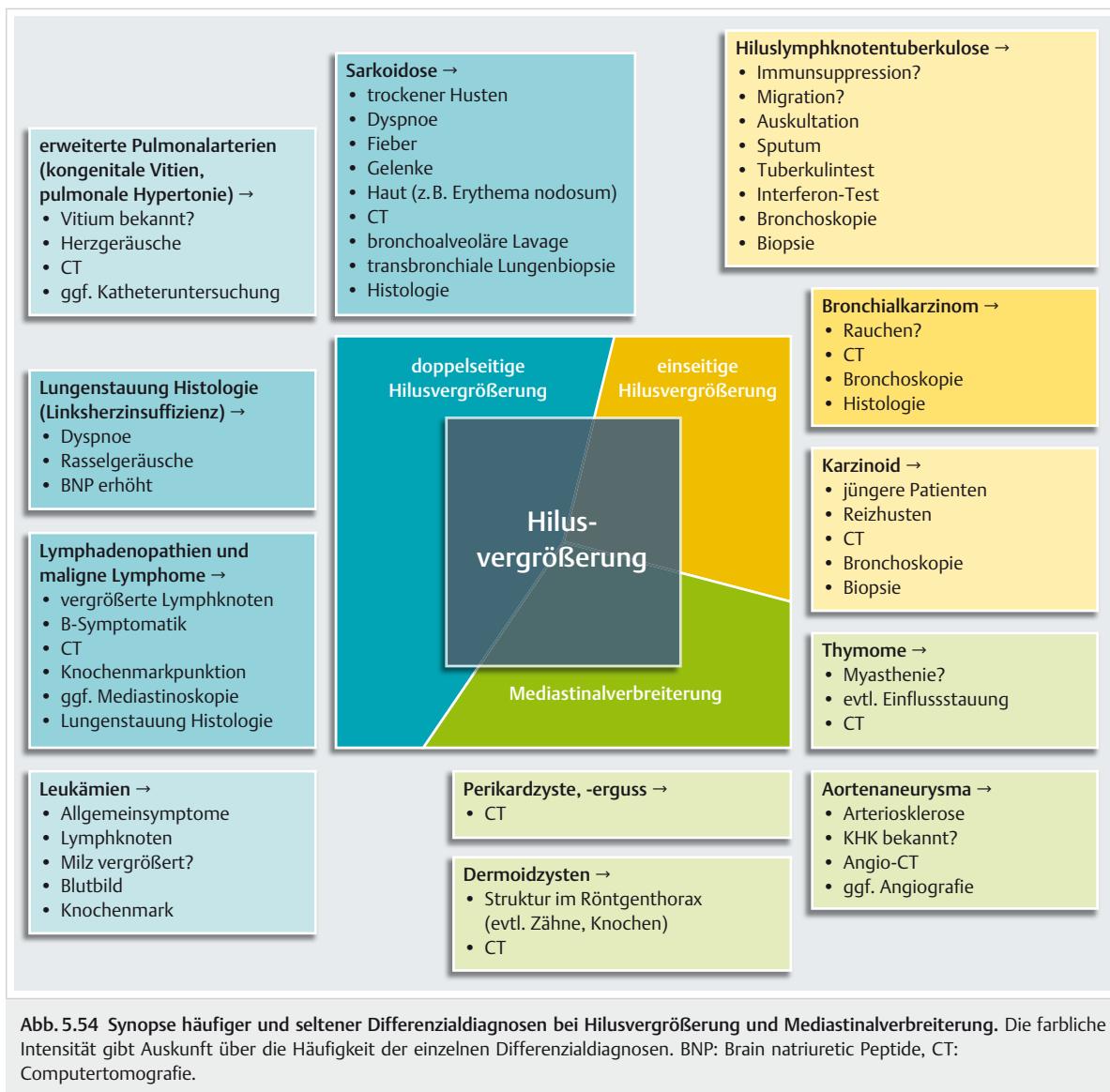


Abb. 5.54 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Hilusvergrößerung und Mediastinalverbreiterung. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen. BNP: Brain natriuretic Peptide, CT: Computertomografie.

### 5.3.3 Doppelseitige Hilusvergrößerung

#### Lungenstauung

Stauungshili (► Abb. 5.55) werden durch erweiterte Lungenvenen, die strahlenförmig von der Peripherie gegen den Hilus ziehen, verursacht. Die Abgrenzung des Hilusgebietes vom Lungengewebe ist unscharf, was eine Differenzierung von tumorösem Gewebe möglich macht. Die Verdichtung nimmt fächerförmig und allmählich gegen die Peripherie hin ab. Beide Seiten sind in der Regel gleichmäßig betroffen.

Bei röntgenologisch ausgeprägten Stauungshili finden sich als Ausdruck der Lungenstauung auskultatorisch fein- bis mittelblasige endinspiratorische Rasselgeräusche über

beiden Lungen, besonders im Bereich der unteren Abschnitte und auf der rechten Seite. Die Differenzialdiagnose wird erleichtert, wenn Hinweise auf eine Herz-erkrankung vorliegen: Symptome und Zeichen der Herz-insuffizienz, Herzvergrößerung, auskultatorisch Zeichen eines Vitiums, Galopprhythmus und ein erhöhtes BNP.

Das *Leitsymptom* der Lungenstauung ist in der Regel die Dyspnoe. Diese wird in Kap. 6 besprochen, wo die Lungenstauung in Kap. 6.4 „Durch kardiovaskuläre Erkrankungen bedingte Dyspnoe“ ausführlich abgehandelt wird.

► Ursachen. Die Lungenstauung ist Folge eines Versagens des *linken* Ventrikels infolge einer hypertensiven oder ischämischen Herzerkrankung, einer Kardiomyopathie oder eines Aorten- oder Mitralklappens.



Abb. 5.55 Beidseitige Stauungshili bei kombiniertem Mitralklappenfehler. Die Lungengefäße sind im Spitzen-/Oberfeldbereich deutlich sichtbar, es besteht eine „Umverteilung“. 65-jährige Patientin.

Erkrankungen, die eine vermehrte pulmonale Venenzeichnung verursachen, sind Herztumoren (z.B. Vorhofmyxom) oder eine primäre Erkrankung der Lungengefäßen („veno-occlusive disease“).

## Hilusvergrößerung durch erweiterte Pulmonalarterien

Siehe auch kongenitale Herzfehler, Kap. 7)

Eine Hilusvergrößerung mit scharfen Konturen durch Erweiterung der Pulmonalarterien kommt vor

- bei Vitien mit vermehrtem pulmonalem Durchfluss bei Links-rechts-Shunt (Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt),
- bei pulmonaler Druckerhöhung (pulmonale Hypertonie) (► Abb. 5.56),
- Eisenmenger-Komplex (s. Kap. 7, ► Abb. 7.9c),
- Aneurysma der A. pulmonalis.

Je älter die Kranken sind, umso unwahrscheinlicher ist ein kongenitales Vitium.

## Sarkoidose

M!

### Merke

Die häufigste Ursache einer beidseitigen Hilusvergrößerung bei einer asymptomatischen Person (radiologischer Zufallsbefund) ist die Sarkoidose, eine „benigne“ Granulomatose.

► **Ätiologie.** Die Ätiologie der Sarkoidose ist bis heute unbekannt. Die Inhalation von Berylliumstaub erzeugt ein Krankheitsbild, das sich von einer Sarkoidose nicht unterscheidet. Zurzeit besteht die Ansicht, dass die Sarkoidose durch einen lokalen Exzess und eine Hyperaktivität von T-Helfer-Lymphozyten verursacht wird, wobei die auslösenden Stimuli unbekannt sind. Da eine familiäre Häufung der Sarkoidose und eine erhöhte Prävalenz der Erkrankung bei Schwarzen und bei Patienten mit gewissen HLA-Typen beobachtet werden, werden auch genetische Faktoren in der Entstehung postuliert.

► **Pathogenese.** Immunologisch ist die Sarkoidose durch eine Immundysregulation gekennzeichnet, die sich in der Lunge anders als im Blut manifestiert. In der Lunge werden Makrophagen und vorwiegend CD4-positive T-Helfer-Lymphozyten aktiviert. Diese setzen Interferon  $\gamma$ , Interleukin 2 und weitere Zytokine frei, was die Proliferation von T-Zellen zusätzlich stimuliert. Die Makrophagen produzieren Tumornekrosefaktor  $\alpha$ , Interleukin 12, Interleukin 15 und Wachstumsfaktoren. Das Verhältnis der alveolären T4-/T8-Lymphozyten wird zugunsten der T4-Zellen verschoben: In der Bronchialspülflüssigkeit beträgt der Quotient  $> 3,5$  statt normalerweise um 2. Die in großer Zahl vorhandenen aktivierten T-Lymphozyten stimulieren die lokalen B-Zellen, die mit einer gesteigerten Antikörpersynthese reagieren. Daraus resultiert die bei der Sarkoidose beobachtete Hypergammaglobulinämie.

► **Histologie.** Histologisch liegt ein Granulom mit Epitheloid- und Riesenzellen vor, bei dem die Verkäsung fehlt. Nekrosen können vorkommen. Das Knötchen ist jedoch nicht pathognomonisch, finden sich doch „Sarcoid-like Lesions“ sowohl in von Morbus Hodgkin oder Tumormetastasen befallenen Lymphknoten als auch bei chronischen Entzündungen (u.a. Tuberkulose, Lues, Pilzerkrankungen, Berylliose, allergische Alveolitis, Katzenkratzkrankheit, primär biliäre Zirrhose, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, infektiöse Hepatitis) und bei der gewöhnlichen Fremdkörperreaktion.

► **Thoraxröntgenbild.** Röntgenologisch spricht eine völlig symmetrische polyzyklische Vergrößerung der Hiluslymphknoten für eine Sarkoidose (► Abb. 5.57). Zusätzlich schmetterlingsförmig über die Mittelfelder verteilte kleinfleckige Infiltrate machen die Diagnose wahrscheinlich (► Abb. 5.58). Bei den Lungenherden handelt es sich um feine, in beiden Lungen verteilte Fleckschatten, die von den nodulären Verschattungen einer Miliartuberkulose (s. ► Abb. 5.11) oder Silikose (► Abb. 5.29a und ► Abb. 5.29b) zu unterscheiden sind.

► **Verlauf.** Bei 75–90 % der Patienten mit Sarkoidose findet sich eine bilaterale Hilusvergrößerung, die in ungefähr 50 % mit einer radiologisch sichtbaren Lungenbeteiligung vergesellschaftet ist. In dieser Gruppe kommt es bei 70–80 % zu einer vollständigen radiologischen Remis-

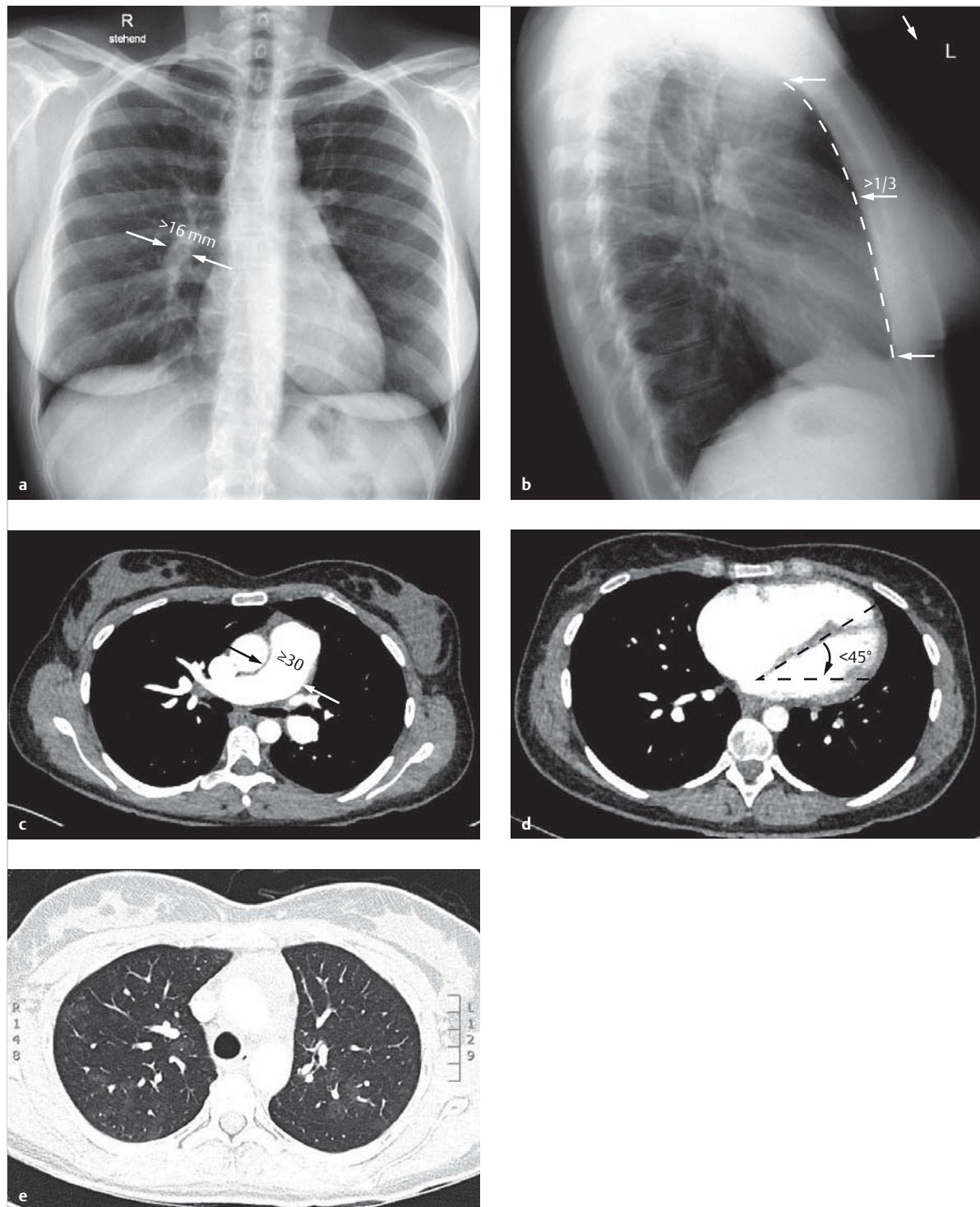


Abb. 5.56 Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie. 36-jährige Patientin.

- a Im p.-a. Röntgenbild sind die prominenten Pulmonalarterien mit peripherem Kalibersprung zu erkennen (Pfeile,  $\geq 16 \text{ mm}$  Durchmesser der rechten Interlobärarterie).
- b Im Seitbild ist der dilatierte rechte Ventrikel in langstreckigem Kontakt ( $> \frac{1}{3}$ ) mit der Thoraxwand.
- c Die CT zeigt den dilatierten Truncus pulmonalis ( $\geq 30 \text{ mm}$ ), dessen Durchmesser größer ist als der der Aorta ascendens.
- d Die Dilatation des rechten Ventrikels führt zur Verlagerung des interventrikulären Septums ( $<45^\circ$ ).
- e Das Lungenparenchym zeigt aufgrund der inhomogenen Perfusion ein Mosakimuster mit Zonen unterschiedlicher Dichte.

sion, obwohl die Hilusvergrößerung bis zu 15 Jahren lang unverändert bestehen kann. 16–25 % der Patienten mit Sarkoidose weisen nur einen Lungenbefall ohne Hilusbeteiligung auf. Bestehen die Lungenveränderungen länger als 2 Jahre, so ist eine Remission die Ausnahme. Ungefähr 20 % der Sarkoidosepatienten entwickeln eine Lungenfibrose (► Abb. 5.59). Die Fibrose ist typischerweise in den Lungenoberlappen akzentuiert.



**Abb. 5.57** Sarkoidose, Stadium I. Die Hiluslymphknoten sind beidseits deutlich vergrößert, das Lungenparenchym ist unauffällig.

### Wissenswertes

#### Stadieneinteilung der pulmonalen Sarkoidose

Die pulmonale Sarkoidose wird anhand des konventionellen Thoraxröntgenbildes in verschiedene Stadien eingeteilt. Es ist zu beachten, dass die Stadieneinteilung nicht der pathophysiologischen Evolution dieser generalisierten Systemerkrankung entspricht.

Pathologisch-anatomische Befunde sowie die Ergebnisse der zytologischen Untersuchung der bronchoalveolären Lavage zeigen, dass schon in einem frühen Krankheitsstadium die Lunge und andere Organe diffus befallen sein können – oft bei unauffälligem Thoraxbild!

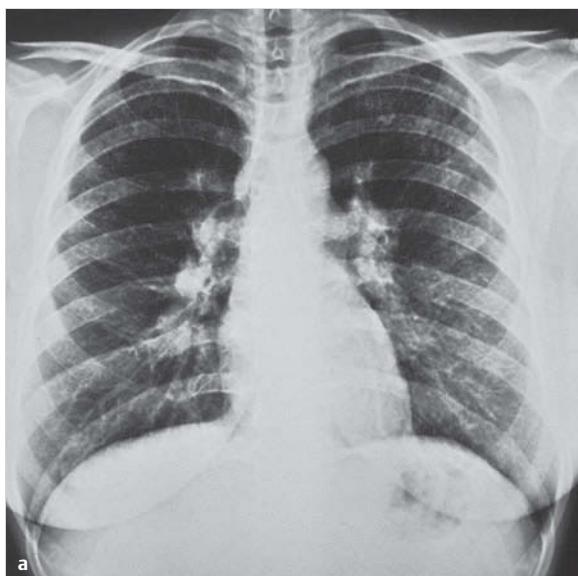
Einteilung nach Wurm (1958) und Siltzbach (1974):

- (Stadium 0: Hilus und Lunge frei)
- Stadium I: Befall der Hiluslymphknoten, Lunge frei
- Stadium II: Befall der Lymphknoten und der Lunge
- Stadium III: Lungenfibrose

Einteilung nach Scadding (1967):

- (Gruppe 0: Hilus und Lunge frei)
- Gruppe I: Befall der Hiluslymphknoten, Lunge frei
- Gruppe II: Befall der Hiluslymphknoten und der Lunge
- Gruppe III: Befall der Lunge ohne Lymphknotenvergrößerung
- Gruppe IV: Lungenfibrose (Lungenbefall von 2 Jahren und mehr)

► **Klinik.** Die Sarkoidose kann klinisch akut (Löfgren-Syndrom), subakut oder chronisch beginnen und verlaufen.



**Abb. 5.58** Sarkoidose, Stadium II. 42-jährige Patientin.

- a Befall der Hiluslymphknoten und des Lungenparenchyms. Die Granulome sind in der Lungenperipherie gut sichtbar.
- b Nach 2 Jahren Rückbildung des Lungenbefalls und der Hiluslymphome ohne Therapie.



Abb. 5.59 Sarkoidose, 25-jähriger Verlauf. 65-jährige Patientin.

- a Stadium III nach Scadding: Befall des Lungenparenchyms ohne Hiluslymphome.
- b Zunahme der retikulonodulären Verschattungen, Zwerchfellhochstand rechts als Folge der Schrumpfung (Lungenfibrose), verkalkte Hiluslymphknoten.

Etwa 50 % aller Patienten mit Sarkoidose sind bei Stellung der Diagnose symptomlos. Handelt es sich *nicht* um ein Löfgren-Syndrom (s. unten), ist das radiologische Stadium I klinisch stumm: Die Hilusvergrößerung wird bei einer radiologischen Untersuchung zufällig entdeckt. Auch verursacht der Befall des Lungenparenchyms oft keine Symptome. Nur 20–30 % der Patienten klagen über unproduktiven Husten und Dyspnoe, die bei der Lungenfibrose aber das klinische Bild prägen.

► **Lungenfunktion und Labor.** Die physikalische Lungenuntersuchung kann bei Befall des Lungenparenchyms abnorm sein. Die Lungenfunktion ist meistens beeinträchtigt: Bei radiologisch unauffälligem Lungenparenchym ist als Frühsymptom die Diffusionskapazität herabgesetzt. Je ausgeprägter der Lungenbefall und die Fibrose sind, desto deutlicher ist die restriktive Ventilationsstörung. Typisch ist eine kombiniert restriktiv-obstruktive Ventilationsstörung, da bei der Sarkoidose häufig der Bronchialbaum in den Entzündungsprozess einbezogen ist. In unterschiedlicher Häufigkeit werden eine Hypergammaglobulinämie und eine mäßige Hyperkalzämie gefunden. Eine Hyperkalziurie ist häufig (10–60 %), während eine Nephrokalzinose mit Niereninsuffizienz selten ist. Noch seltener ist eine Nierenbeteiligung mit Boeck-Knötchen.

### Sarkoidose-Manifestationen an anderen Organen

Die Sarkoidose ist eine Systemerkrankung (► Abb. 5.60). Neben der Lunge, die zu 90 % befallen ist, wurden Boeck-

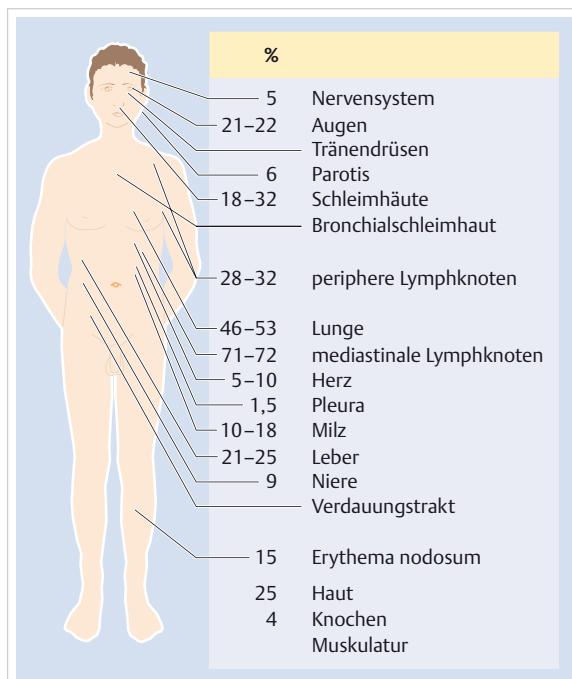


Abb. 5.60 Organmanifestationen der Sarkoidose. Angaben zum klinischen Befall in % (nach Mayock, Silzbach und Newman).

Knötchen in fast allen Organen beschrieben: Leber und Milz sind in je 70 %, das Herz in bis zu 76 % (!) und die Muskulatur in 20 % der Fälle befallen.



Abb. 5.61 Sarkoidose der Haut.

- Der Befall des *Nervensystems* (Neurosarkoidose) führt gelegentlich zu Paresen der basalen Hirnnerven, des Rückenmarks und peripherer Nerven.
- Die *Leberbeteiligung* ist klinisch meist symptomlos, kann aber mit einer Erhöhung der Transaminasen einhergehen. Selten kommt es zur portalen Hypertonie.
- Der Befall des *Herzens* manifestiert sich mit tachykarden oder bradykarden Rhythmusstörungen, einem Blockbild im EKG oder als Kardiomyopathie.
- In manchen Fällen ist die *Haut* involviert (► Abb. 5.61), selten als subkutanes *Sarkoid Darier-Roussy*. Als Lupus pernio bezeichnet man blasse, indurierte Plaques an Nase, Wangen, Lippen und Ohren, die im Rahmen einer chronischen Sarkoidose auftreten. Demgegenüber wird das Erythema nodosum bei akuter Sarkoidose beobachtet (Löfgren-Syndrom, s. u.).
- Das sog. *Heerfordt-Syndrom* oder *Febris uveoparotidea* (Parotitis mit Fazialisparese und Augensymptomen) weist auf die Erkrankung dieser Organe hin.
- Bekannt, aber selten ist die *Ostitis multiplex cystoides* (Jüngling). In besonders ausgeprägten Fällen lassen sich bereits klinisch Aufreibungen an den Fuß- und Handendphalangen beobachten, die einer Spina ventosa ähnlich sind. Röntgenologisch sind die an den Phalangen lokalisierten zystischen Aufhellungen kennzeichnend.

## Akute Sarkoidose (Löfgren-Syndrom)

- Klinik.** Die akute Sarkoidose kann febril, gelegentlich sogar hochfebril und in Schüben mit Leukozytose verlaufen. Die Hauptsymptome sind vorwiegend an den unteren Extremitäten auftretende, meist symmetrische Gelenkschwellungen und ein doppelseitiges, seltener ein einseitiges Erythema nodosum. Die doppelseitige Hilusschwellung (s. ► Abb. 5.57) ist obligat, nur in 1–3 % liegt eine einseitige Hilusschwellung vor.

Die *Gelenkbeteiligung* der Sarkoidose manifestiert sich als

- Schwellung und Schmerzen an verschiedenen Gelenken (Arthralgien) von einigen Tagen bis 2 Monaten Dauer mit vorangehendem oder gleichzeitigem Erythema nodosum und Hilusschwellung,
- mono- oder polyartikuläre Arthritis mit schubweisem Verlauf,
- persistierende poly- oder seltener monoartikuläre Arthritis, möglicherweise mit Gelenkdeformierungen.

## Diagnosestellung der Sarkoidose



### Merke

Die Diagnose der Sarkoidose beruht auf einer Konstellation von mit der Erkrankung vereinbaren Symptomen, klinischen und radiologischen Befunden und dem Ausschluss anderer Ursachen, die mit ähnlichen Befunden einhergehen können.

► **Computertomografie.** Oft liefert die CT des Thorax wertvolle Hinweise. Sie zeigt einerseits die typische bilaterale Vergrößerung von multiplen hilären und mediastinalen Lymphknoten ohne hypodense Zonen, eine Verdickung und Noduli im Bereich des bronchovaskulären Bündels, feinnoduläre, überlappenbetonte und z.T. pleurahe Lungenparenchym infiltrate, verdickte Interlobularsepten und Milchglastrübungen. In fortgeschrittenen Fällen kann es zur Konglomeration von Noduli, Parenchymdestruktion, Schrumpfung und Fibrose kommen. Andererseits kann die CT andere diagnostisch wegweisende Befunde zeigen, wie z. B. eine Einschmelzung von Lymphknoten bei Tuberkulose oder ein infiltrativ-destruktives Wachstum bei malignen Tumoren.

► **Histologische Sicherung.** Bei völlig typischen Präsentationen (asymptomatische Sarkoidose radiologisch Stadium I, Löfgren-Syndrom) kann auf eine histologische Sicherung der Diagnose verzichtet werden. In anderen Fällen ist eine histologische Verifizierung nötig. Bei palpablen Lymphknoten können diese biopsiert werden. Eine transbronchiale Lungenbiopsie in Kombination mit einer Biopsie der Bronchialschleimhaut zeigt selbst ohne radiologisch nachgewiesenen Befall des Lungenparenchyms in über der Hälfte der Fälle nichtverkäsende Granulome. Falls diese Untersuchung kein konklusives Resultat liefert, sind chirurgische Biopsien, z. B. durch Mediastinoskopie oder Thorakoskopie zur Klärung der Diagnose notwendig. Das Biopsiematerial sollte auch mikrobiologisch aufgearbeitet werden, um eine mögliche Infektionskrankheit zu erfassen.

► **Nicht invasive Tests.** Zu den nicht invasiven Tests, die die Diagnose der Sarkoidose unterstützen, gehört die bronchoalveolare Lavage, die typischerweise eine Lymphozytose mit Überwiegen von T-Lymphozyten (CD4/CD8-Verhältnis > 3) zeigt. Bei kardialem Befall durch die Sarkoidose kann eine MRT entsprechende Veränderungen darstellen. Durch Blut- und Urinuntersuchung wird nach Hyperkalzämie, einem Leberbefall und Hyperkalziurie gesucht. Durch eine ophthalmologische Untersuchung sollte nach einem möglicherweise therapiebedürftigen Augenbefall gefahndet werden.

## Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome

Das Hodgkin-Lymphom (► Abb. 5.62) und auch das Non-Hodgkin-Lymphom manifestieren sich *einseitig oder doppelseitig, aber asymmetrisch*, was im Thoraxröntgenbild einen einseitigen Befall vortäuschen kann. Ein wirklich einseitiger Befall (CT) ist ungewöhnlich. Die Diagnose kann leicht gestellt werden, wenn für Biopsien gut zugängliche extrathorakale Lymphknoten vergrößert sind. Veränderungen des Blutbildes weisen auf eine Infiltration des Knochenmarks hin. Ein Hodgkin-Lymphom wird besonders dann vermutet, wenn ein intermittierender Fiebertypus (Pel-Ebstein) vorliegt (s. Kap. 22.10), Pruritus besteht und im Blutbild eine hochgradige Lymphopenie und eine Eosinophilie gefunden werden.

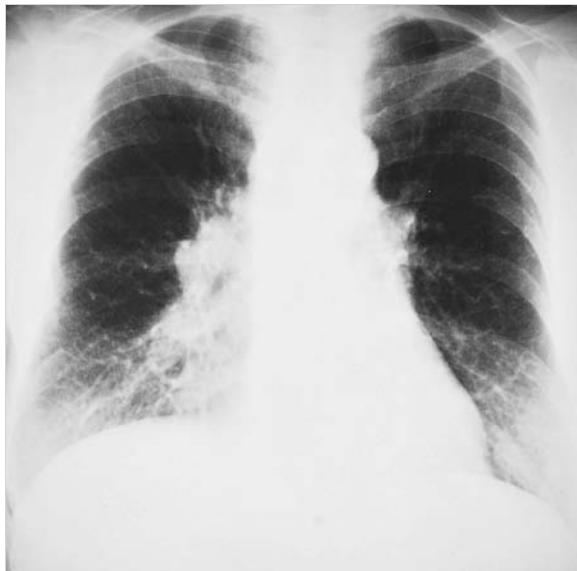
### Merke

Die histologische Untersuchung ist für die Diagnose, Klassifizierung und zur Beurteilung der Prognose von Lymphomen entscheidend.

M!

Falls keine peripheren Lymphknotenvergrößerungen vorhanden sind und eine Knochenmarkbiopsie nicht diagnostisch ist, wird Material zur histologischen Diagnostik mittels *Mediastinoskopie* entnommen.

Eine wichtige Differenzialdiagnose ist die *Castleman-Erkrankung*, eine angiofollikuläre Lymphknotenhyperplasie. Es handelt sich um eine lymphoproliferative Erkrankung, die mit dem HIV und dem humanen Herpesvirus-8 (HHV-8) assoziiert sein kann.



**Abb. 5.62** Hodgkin-Lymphom mit deutlichen rechtsseitigen Hiluslymphomen. Auch der linke Hilus ist vergrößert. 54-jährige Patientin.

## Leukämien

Leukämien zeigen gelegentlich Hiluslymphknotenvergrößerungen. Die Diagnose ergibt sich aus dem Blutbild bzw. dem Knochenmarkbefund.

## Hiluslymphknotenvergrößerungen bei anderen Krankheiten

In seltenen Fällen können Hiluslymphknotenvergrößerungen auch bei anderen Krankheiten mit allgemeiner Lymphknotenschwellung, besonders bei Jugendlichen, beobachtet werden (Mononukleose, Rubeolen usw.).

## 5.3.4 Einseitige Hilusvergrößerung

Bei einseitiger Hilusvergrößerung ist neben malignen Lymphomen vor allem das Bronchialkarzinom in Erwägung zu ziehen. Seltener Ursachen sind Metastasen oder eine Hiluslymphknotentuberkulose.

### Bronchialkarzinom

► **Epidemiologie.** Das Bronchialkarzinom ist das weltweit häufigste zum Tod führende Tumorleiden bei Männern und Frauen. Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines Lungenkrebses ist das Inhalieren von Zigarettenrauch. Patienten, die beruflich gewissen Stäuben und Dämpfen ausgesetzt sind (Asbest, Kohlenwasserstoffe etc.), haben ein zusätzliches Risiko.

► **Histologie.** Man unterscheidet zwischen kleinzelligen (25 %) und nichtkleinzelligen (75 %) Bronchuskarzinomen (Plattenepithelkarzinom, großzelliges Karzinom, Adenokarzinom). Diese Differenzierung, die durch eine zytologische und/oder histologische Untersuchung getroffen wird, ist prognostisch und für die Therapie entscheidend. Die nichtkleinzelligen Karzinome werden, falls keine mediastinalen Lymphknoten auf der Gegenseite befallen sind und keine extrathorakalen Metastasen bestehen, bei genügender funktioneller Reserve (Lungenfunktion) chirurgisch entfernt. Kleinzellige Karzinome setzen früh – häufig mit den zurzeit zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden nicht fassbare – Mikrometastasen und werden deshalb meist primär mit Chemotherapie, allenfalls in Kombination mit einer Bestrahlung, behandelt.

► **Prognose.** Die Prognose des Bronchialkarzinoms hat sich trotz moderner Therapiekonzepte in den letzten Jahren nur wenig verbessert. Fünf Jahre nach Diagnosestellung leben im Durchschnitt noch rund 15 % der Patienten. Eine Ausnahme sind Patienten, die mit an Mutationen ansetzenden biologischen Therapien behandelt werden können, z.B. bei Mutation des EGFR-Gens (Epidermal Growth Factor Receptor).

► **Thoraxröntgenaufnahme.** Röntgenologisch lassen sich verschiedene Manifestationen unterscheiden. Das *zentrale* Bronchialkarzinom zeigt sich als hiläre oder mediastinale einseitige Raumforderung, evtl. zusammen mit einer Atelektase. Das *periphere* Lungenkarzinom manifestiert sich als solitärer Lungenrundherd (<3 cm Durchmesser, von Lungenparenchym umgeben und von der Pleura und dem Mediastinum abgesetzt), als Infiltrat (Adenokarzinom, speziell mit lepidischem Wachstum) oder als Raumforderung (>3 cm), die in die Lungenspitze oder die Thoraxwand vorwachsen kann (► Abb. 5.63).

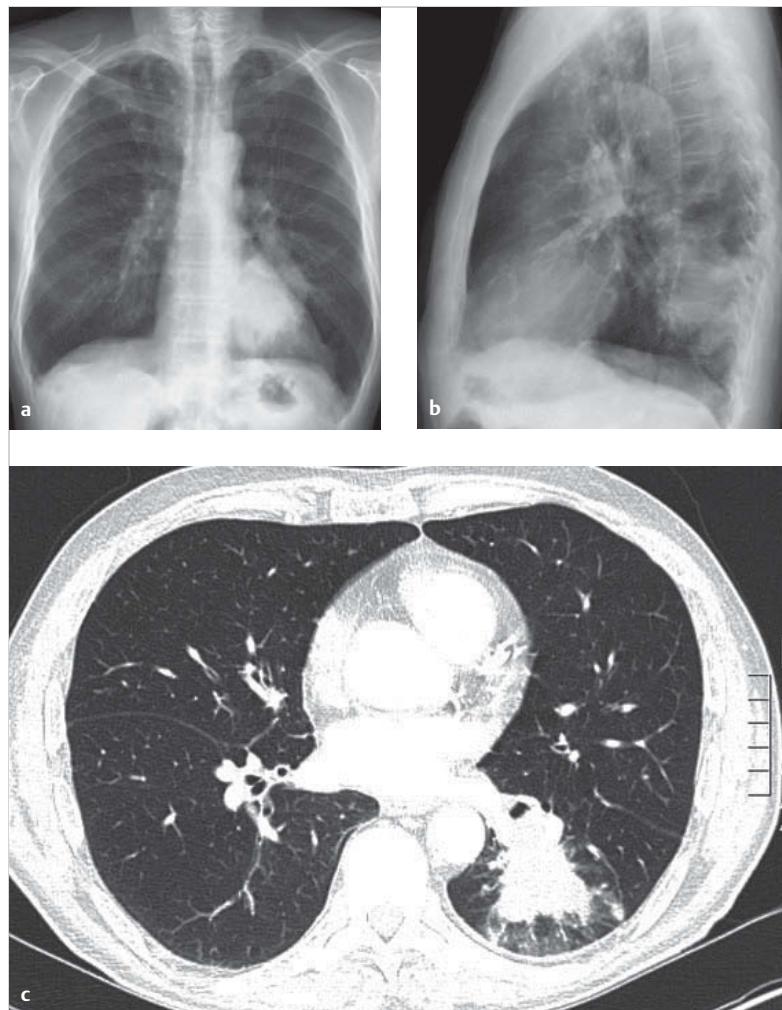
### Merke



Bei Rauchern ist jeder Lungenrundherd, jede länger bestehende infiltrative Lungenveränderung, jede Hilusvergrößerung und jede solide Lungenverschattung verdächtig auf das Vorliegen eines Bronchuskarzinoms.

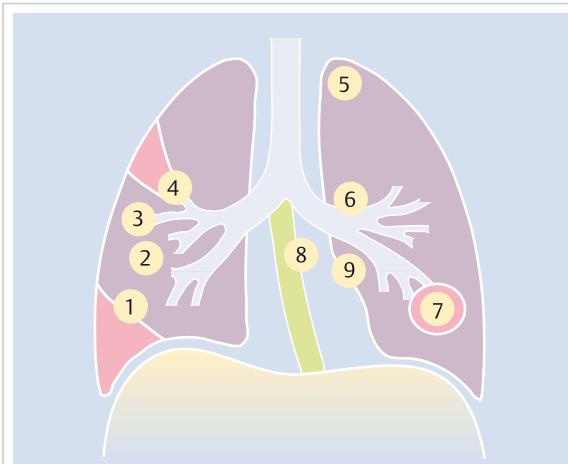
Eine Übersicht über die *verschiedenen Lokalisationen* des Bronchialkarzinoms und häufige Fehldiagnosen gibt ► Abb. 5.64.

► **Klinik.** Die klinischen Symptome (► Tab. 5.17) bestehen aus einer neu auftretenden und länger als wenige Wochen dauernden Bronchitis oder bei Rauchern mit einer chronischen Bronchitis in einer Änderung der bronchitischen Beschwerden im Sinne einer Zunahme des Hustens, Verfärbung des Sputums (Minor-Hämoptoe), neuem Auftreten von Atemnot oder einer Verschlimmerung der Atemnot (Atelektase). Bei einem Karzinom, das sich als solitärer Lungenrundherd präsentiert, fehlen Symptome in der Regel völlig. Die Leitsymptome können aber auch aus einer tumorunspezifischen Allgemeinsymptomatik mit ungewolltem Gewichtsverlust und Adynamie, Folgen lokaler Komplikationen des Tumors (Thorax- oder Schulterschmerzen, obere Einflussstauung, Heiserkeit bei Rekurrensparese) oder Symptomen seitens extrathorakaler Metastasen (vergrößerte Lymphknoten, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen) bestehen.



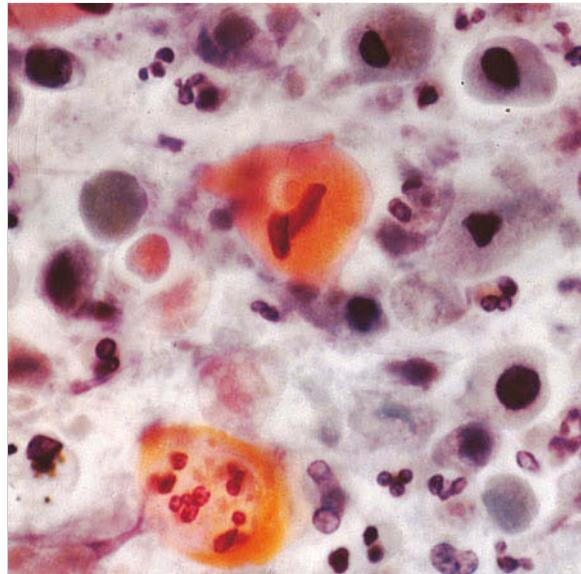
**Abb. 5.63 Bronchuskarzinom im linken Unterlappen.** 57-jähriger Patient.

- a Im p.-a. Röntgenbild ist aufgrund des Silhouettenphänomens erkennbar, dass der Tumor im Unterlappen und nicht in der dem Herzen vorne anliegenden Lingula liegt.
- b Die Lokalisation im Unterlappen wird im Seitbild bestätigt.
- c Die CT zeigt eine unregelmäßige (spikierte) Abgrenzung des Karzinoms.



**Abb. 5.64 Verschiedene Lokalisationen bei Bronchialkarzinom.** Die verschiedenen Lokalisationen bei Bronchialkarzinom und die für diese Lokalisationen charakteristischen Fehldiagnosen:

- 1: Pleuraerguss (statt peripheres Karzinom mit Pleuritis carcinomatosa),
- 2: Tuberkulose (statt karzinomatöser Rundherd),
- 3: chronische Pneumonie (statt karzinomatöses Infiltrat),
- 4: Atelektase (statt Bronchusverschluss durch Karzinom),
- 5: Neuritis (statt Pancoast-Tumor),
- 6: gutartiger Hilustumor (statt zentral gelegenes Bronchialkarzinom),
- 7: Lungenabszess (statt zerfallenes Bronchialkarzinom),
- 8: Ösophaguskarzinom (statt in den Ösophagus einwachsendes Bronchialkarzinom),
- 9: Perikarditis und Myokarditis (statt in das Perikard und Myokard eingewachsenes Bronchialkarzinom).



**Abb. 5.65 Tumorzellen im Sputum.** Verhorntes Plattenepithelkarzinom. Papanicolaou, Vergrößerung ca. 300-fach.

eine zuverlässige Unterscheidung zwischen kleinzelligen und nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen erlauben. Typische Metastasenlokalisierungen sind Nebennieren, Knochen, Gehirn und Leber.

► **Diagnostik.** Die Befunde im *Labor* sind unspezifisch. Eine Anämie, eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase oder eine Hyperkalzämie sind Hinweise auf eine Metastasierung des Tumorleidens. Beim kleinzelligen Bronchuskarzinom ist eine Erhöhung der LDH Hinweis auf eine ausgedehnte Metastasierung, u. a. ins Knochenmark.

Je proximaler ein Bronchialkarzinom im Bronchialbaum lokalisiert ist, desto größer ist die Chance, dass bereits im *Sputum* Tumorzellen nachweisbar sind (► Abb. 5.65). Allerdings ist in den meisten Fällen, vor allem auch zur Festlegung des Tumorstadiums (Staging), eine *Bronchoskopie* notwendig. Die mit flexiblen Instrumenten am sedierten Patienten durchgeführte Untersuchung ist schonend und erlaubt einen Einblick bis in die subsegmentalen Aufzweigungen. Je nach Lokalisation des Tumors kann dieser direkt unter Sicht, evtl. mithilfe des endobronchialen Ultraschalls oder unter Röntgenbildverstärkerkontrolle mit einer Zange biopsiert oder transbronchial punktiert werden. Material für die zytologische Untersuchung wird durch Bürstenabstrich, Spülung oder durch Feinnadelpunktion gewonnen. So sind insbesondere gewisse mediastinale und hiläre Lymphknoten einer Endobronchialer-Ultraschall-(EBUS)-gesteuerten transbronchialen Feinnadelaspiration zugänglich, was auch ein Staging erlaubt.

► **Histologie.** Die Histologie des Bronchialkarzinoms verteilt sich wie folgt: Plattenepithelkarzinom (20–30%),

**Tab. 5.17 Häufigkeit der Symptome bei Bronchialkarzinom [5], [6].**

Symptome	zu Beginn %	im Verlauf %
Husten	29–87	48–84
Gewichtsabnahme	3–69	36–42
Dyspnoe	8–58	23–42
Thoraxschmerzen	30–60	28–58
Hämoptoe	6–57	9–63
Lymphadenopathie	22–23	15–20
Knochenschmerzen	7–25	–
Hepatomegalie	21–22	–
Trommelschlegelfinger	12–21	–
zerebrale Symptome	3–13	–
Einflussstauung	4–7	–
Heiserkeit	1–18	1–4
Dysphagie	1–5	2–6
respiratorische Infekte	–	18–46

Das kleinzellige Bronchuskarzinom präsentiert sich häufig mit einem großen intrathorakalen Tumorvolumen, Plattenepithelkarzinome neigen zum nekrotischen Zerfall. Im Übrigen gibt es aber keine klinischen Befunde, die

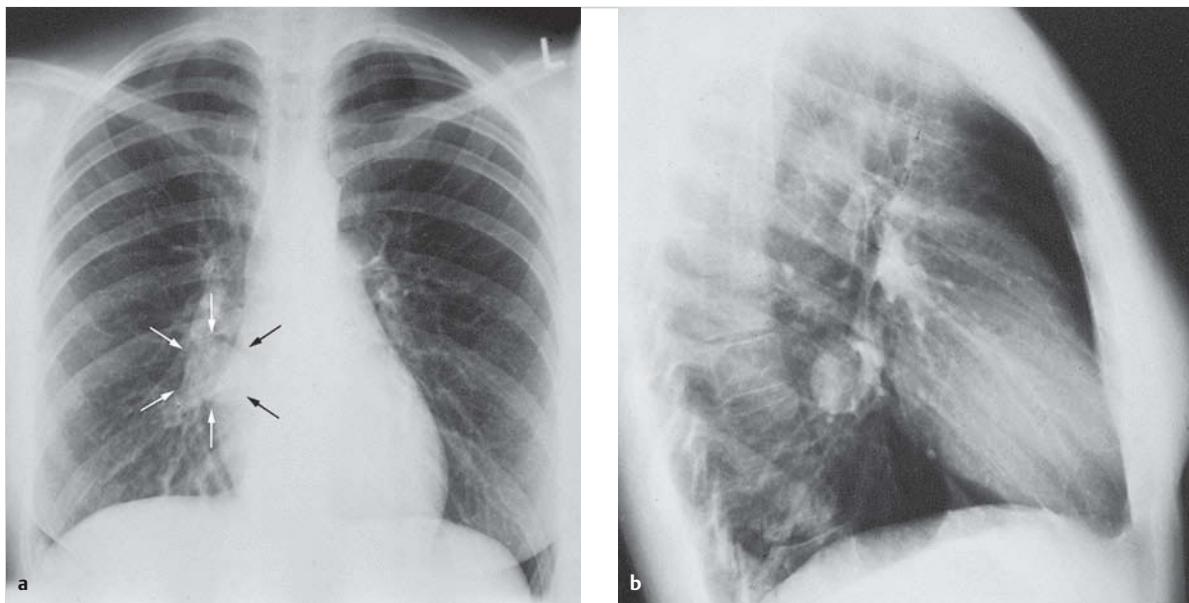


Abb. 5.66 Bronchialkarzinoid. 23-jährige Patientin.

- a Der Tumor liegt am unteren rechten Hiluspol.
- b Er kommt im Seitbild deutlich als zentraler Rundherd zur Darstellung.

Adenokarzinom (30–40 %), großzelliges Karzinom (10 %) und kleinzelliges Karzinom (20–25 %). Wahrscheinlich aufgrund von veränderten Rauchgewohnheiten (Filterzigaretten) hat sich in den letzten 25 Jahren eine Abnahme der zentral gelegenen Plattenepithelkarzinome zugunsten von peripher gelegenen Adenokarzinomen ergeben. Patienten, üblicherweise sehr starke Raucher, z.T. mit übermäßigem Alkoholkonsum, die ein Plattenepithelkarzinom der oberen Atemwege entwickeln (Pharynx-, Larynxkarzinom), leiden in bis zu 10 % der Fälle an einem metasynchronen Plattenepithelkarzinom der Lunge oder an einem Karzinom des Ösophagus.

► **Staging und Grading.** Die histopathologische Charakterisierung des Bronchialkarzinoms (Grading) bestimmt zusammen mit dem klinischen Stadium (Staging) die Therapie und Prognose. Die Stadieneinteilung der Bronchialkarzinome, die die Tumorausbreitung reflektiert, erfolgt nach dem TNM-System der UICC: <http://www.staginglungcancer.org>. Diese Einteilung wird auch bei allen anderen Karzinomen vorgenommen.

► **Paraneoplastische Syndrome.** Ungewollter Gewichtsverlust und Adynamie sind häufige paraneoplastische Symptome. Die hypertrophe Osteoarthropathie (s. ▶ Abb. 28.44) mit Uhrglasnägeln und Trommelschleifengingern ist sehr typisch für ein nichtkleinzelliges Bronchuskarzinom. Vor allem beim kleinzelligen Karzinom werden weitere paraneoplastische Komplikationen wie Myopathie, Cushing-Syndrom etc. beobachtet.

## Karzinoid (neuroendokrines Karzinom)

Das Karzinoid gehört zu den neuroendokrinen Tumoren, deren Spektrum von der gut differenzierten nicht metastasierenden Neubildung bis zum hochmalignen kleinzelligen Bronchialkarzinom reicht. Das Karzinoid verursacht ähnliche Symptome wie ein Bronchialkarzinom, weil die Mehrzahl der Tumoren von den Haupt- und Segmentbronchien ausgeht (▶ Abb. 5.66).

Hartnäckiger trockener Reizhusten, Hämoptoe oder rezidivierende poststenotische Pneumonien sind typische Symptome. Betroffen sind vorwiegend jüngere Frauen. Die Diagnose kann vom erfahrenen Endoskopiker meist bereits aufgrund des makroskopischen Aspektes vermutet werden.

Ähnliche Symptome wie das Karzinoid verursachen auch Tumoren, die von den Drüsen der Bronchialschleimhaut ausgehen, die sog. *mukoepidermoiden Tumoren*. Sie umfassen benigne wie maligne Formen. Der häufigste Typ ist das adenoidzystische Karzinom (Zylindrom), das 20–35 % der Trachealtumoren ausmacht. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen.

## Gutartige Tumoren

Gutartige Tumoren rufen meist *keine* klinischen Symptome hervor. Röntgenologisch sind sie scharfrandig begrenzt. Sie werden fast immer zufällig bei Reihen- oder Allgemeinuntersuchungen entdeckt. Vorwiegend handelt es sich um vom vorderen Mediastinum ausgehende *Teratome* (▶ Abb. 5.67 und ▶ Abb. 5.73) oder im hinteren Mediastinum lokalisierte *Sympathikusneurinome* (▶ Abb. 5.68).

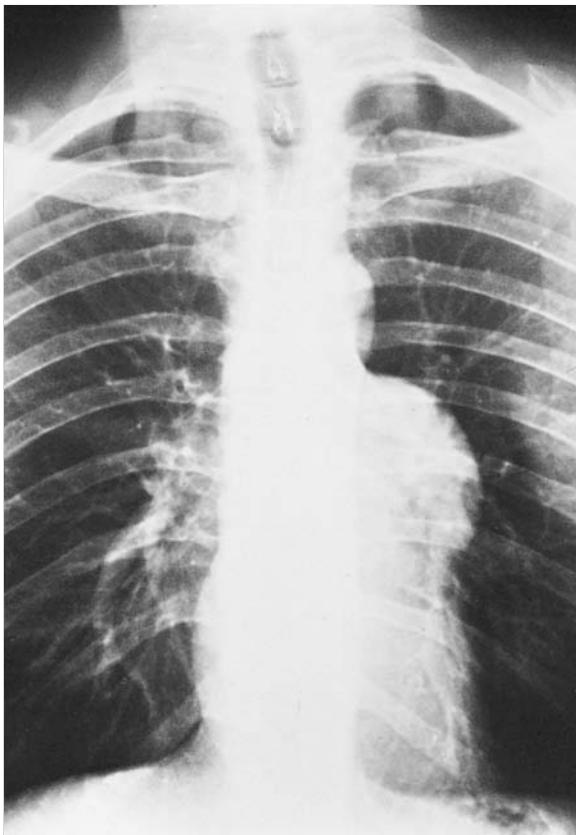


Abb. 5.67 Dermoidzyste im Bereich des linken Hilus.  
34-jähriger Patient.



Abb. 5.68 Neurinom, operativ bestätigt. 21-jähriger Patient.



Abb. 5.69 Thymuskarzinom. Das obere und mittlere Mediastinum ist beiderseits deutlich verbreitert. Hilus nicht mehr abgrenzbar. 35-jährige Patientin.

► **Thymome.** Zu wenig bekannt ist, dass Thymome nicht nur im vorderen oberen Mediastinum vorkommen, sondern sich auch als Hilustumoren präsentieren können. Sie treten in jedem Alter auf, vorwiegend ein-, aber auch doppelseitig, und können maligne entarten (ungefähr 25%) (► Abb. 5.69). Eine *Myasthenie* wird in 10–50% beobachtet, während bei *Myasthenia gravis* nur in 8–10% ein Thymom vorliegt. Bei manchen Kranken wird der Tumor zufällig entdeckt, andere Patienten klagen über Druckgefühl, Husten, Dyspnoe. Auch Einflussstauung wurde beschrieben.

► **Chondrom.** Das Chondrom ist knollenförmig gelappt und liegt intrapulmonal. *Echinokokken* im Hilusbereich kommen differenzialdiagnostisch selten in Betracht.

► **Dermoidzysten.** Dermoidzysten (► Abb. 5.67) können große diagnostische Probleme bereiten, wenn keine schattengebenden Gebilde (Zähne) nachweisbar sind und eine scharfe Umrandung infolge Atelektasen und Kompression der Lunge fehlt.



Abb. 5.70 Hiluslymphknotentuberkulose bei HIV-Infektion.  
30-jähriger Patient.



Abb. 5.71 Verkalkte Hili („Eierschalenhili“) bei Silikose.

bereich sprechen für eine Tuberkulose, können aber auch bei Sarkoidose (► Abb. 5.59b) oder Silikosen (► Abb. 5.71) vorkommen. Die tuberkulösen Hiluslymphome sind vor allem von der einseitigen „Hilus-Sarkoidose“ und vom Hodgkin-Lymphom (► Abb. 5.62) manchmal schwer zu unterscheiden.

► **Perikardzyste.** Auf der rechten, seltener linken Seite täuscht manchmal eine Perikardzyste eine Hilusgeschwulst vor. Die Perikardzyste ist scharf begrenzt. Die CT ermöglicht, sie von Blutgefäßen und aneurysmatischen Gebilden zu unterscheiden.

### Hiluslymphknotentuberkulose

► **Thoraxröntgenaufnahme.** Die floride Hiluslymphknotentuberkulose ist durch knollige, scharf abgegrenzte Hiluslymphknoten (► Abb. 5.70) charakterisiert, die meist einseitig sind. Der Lungenherd kann noch vorhanden oder nur noch als verstärkte Lungenzeichnung sichtbar sein. Eine Ausbreitung mit Befall der mediastinalen Lymphknoten wird vor allem bei Immunsupprimierten infolge HIV-Infektion beobachtet.

► **Weitere Diagnostik.** Der Nachweis von Tuberkelbakterien im Sputum oder Bronchialsekret gelingt fast nie, ausgenommen bei Durchbruch ins Bronchialsystem. Dagegen sind die Tuberkelbakterien im bronchoskopisch entnommenen Punktat der vergrößerten Lymphknoten direkt, kulturell oder mittels PCR meistens nachweisbar. Die Lymphknoten zeigen in der CT häufig zentral hypodense Zonen.

► **Differenzialdiagnose.** Ein gleichzeitiges *Erythema nodosum* spricht bei vergrößerten Hili eher für Sarkoidose als für Hiluslymphknotentuberkulose. Die *Mantoux-Reaktion* fällt in der Regel positiv aus. *Verkalkungen* im Hilus-

### 5.3.5 Verbreiterung des Mediastinums

#### Merke

Zur Beurteilung und Diagnostik von Mediastinalerkrankungen ist die CT (mit Kontrastmittel) die Methode der Wahl.



Bei Mediastinalverschattungen kommen differenzialdiagnostisch neben den autochthonen Mediastinalgeschwüsten, Missbildungen und Erkrankungen der großen thorakalen Gefäße auch Lymphknotenmetastasen beim Bronchialkarzinom, Hypernephrom, Seminom, Hodenteratom usw. in Frage (► Abb. 5.72).

### Mediastinaltumoren

- **Klinik.** Für die Diagnose eines Mediastinaltumors sind neben dem röntgenologischen und computertomografischen Befund die klinischen Folgen lokaler Einwirkungen zu beachten:
- **Seitens des Nervensystems:** Interkostalneuralgie, Rekurrensparese, Vagusbeteiligung, Sympathikusdrucksymptome (Horner-Symptomen-Komplex: Anisokorie, Ptose) Speichelfluss, Halbseitenrötung des Gesichts. Diese Erscheinungen sind auf malignes Wachstum verdächtig.
  - **Venöse Abflussbehinderung:** obere Einflusstauung, Zyanose, Ödeme. Die ödematöse Schwellung kann sich auf

## Nicht schmerzhafte Symptome im Bereich des Thorax

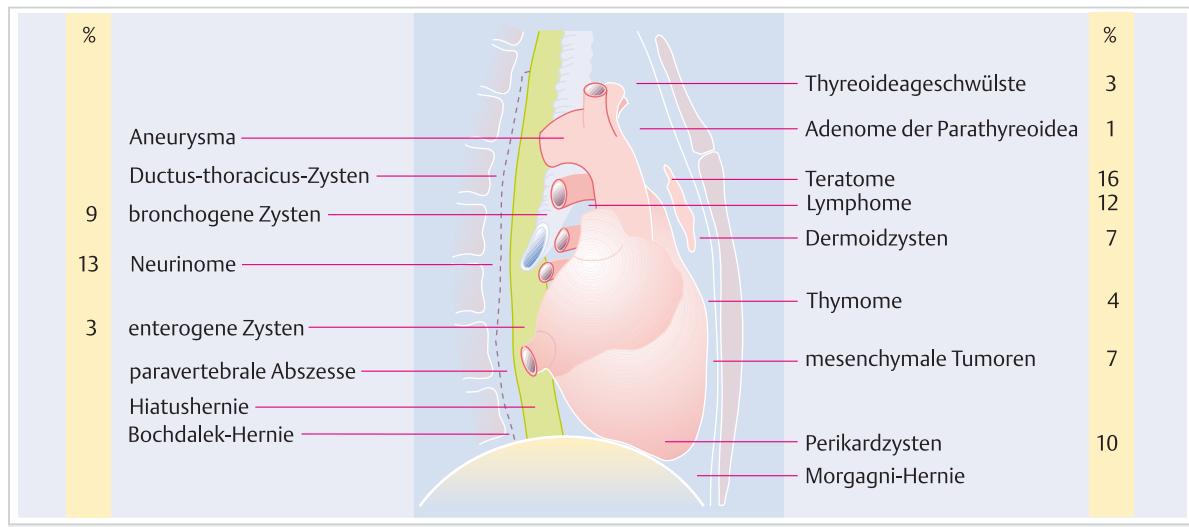


Abb. 5.72 Lokalisation, Art und Häufigkeit der Mediastinalverschattungen.

das Gesicht ausdehnen; die Venen im Gesicht, am Thorax und oberen Abdomen können stark erweitert sein (V.-cava-superior-Syndrom). Liegt eine obere Einflussstauung vor, sind *maligne Tumoren* im Mediastinum (kleinzelliges Bronchuskarzinom, malignes Lymphom) die häufigste Ursache. Seltener kommen ein Aortenaneurysma, lokalisierte Thrombophlebitis mit Thrombenbildung und chronische Mediastinitiden verschiedener Ätiologie infrage.

- Seitens der *Mediastinalorgane*: Reizhusten, hämorrhagisches Sputum, Dyspnoe, Schluckbeschwerden, kardiale Symptome.

- **Diagnostik.** *Röntgenologische*, keineswegs pathognomische Zeichen, die lediglich Hinweise geben sind:
- scharf umschriebene rundliche Herde: gutartig
  - unregelmäßige Begrenzung: bösartig
  - vorn: Teratome (► Abb. 5.73), Thymome, Dermoidzysten, Lymphome, intrathorakale Struma, Pleuropérikardzysten
  - in der Mitte: Lymphome, bronchogene und perikardiale Zysten, Lipome
  - hinten: Sympathikusneurinome, bronchogene Zysten, Meningozele, Ösophagustumoren
  - Knochenschatten oder Zähnchen in der Verschattung: Teratom
  - Knochenveränderungen (Wirbelsäule, Rippen): Neurinome, Aortenaneurysma oder maligne Tumoren

### Merke

Die Diagnose muss bei jedem Mediastinaltumor durch Biopsie gesichert werden (perkutane oder thorakoskopische Tumorbiopsie, Mediastinoskopie, Thorakotomie).

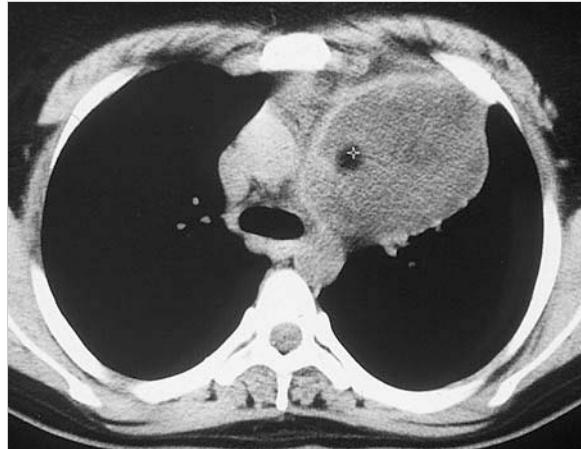


Abb. 5.73 Mediastinalteratom. CT eines Mediastinalteratoms ausgehend vom vorderen Mediastinum. 18-jährige Patientin.

- **Einteilung und Häufigkeit.** Man teilt die Mediastinalgeschwülste nach ihrer *Lokalisation* (vorderes, mittleres, hinteres Mediastinum) oder ihrer *embryologischen Histogenese* ein. Auch werden *echte Tumoren* von *Pseudotumoren* abgegrenzt. Die echten Tumoren gehen entweder vom Meso-, Ekto- oder Endoblast aus, oder es handelt sich um *Mischgeschwülste*.

Von den benignen *Mesoblasttumoren* sind Lipome am häufigsten, dann folgen Fibrome, Lymphangiome und Myome. Die malignen Formen (Liposarkom, Fibrosarkom, Leiomyosarkom) sind selten. Häufiger sind dagegen maligne Lymphome.

Bei den *Ektoblasttumoren* sind die Neurome (Neurinom, Ganglioneurom, Neurofibrom) etwa gleich häufig wie die Thymome. Ein persistierender Thymus macht

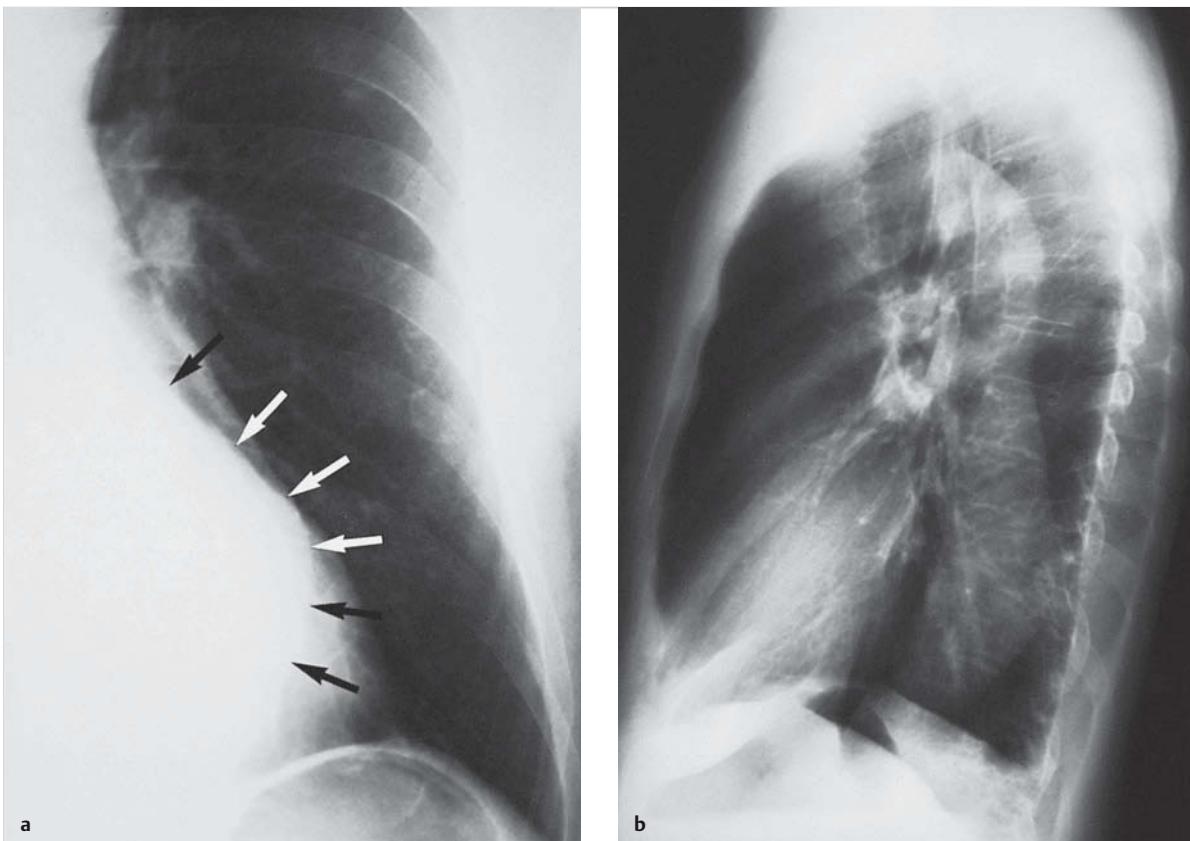


Abb. 5.74 Perikard- oder Springwater-Zyste. 29-jähriger Patient.

- a Die Perikardzyste liegt im p.-a. Bild der rechten Herzkontur an.
- b Im Seitbild erkennt man, dass sie ganz vorn liegt und an die Thoraxwand grenzt.

ebenfalls scharfrandige, allerdings meist weniger dichte Verschattungen. Tumoren des Thymus gehen in 10–50 % mit einer Myasthenie einher. Weniger bekannt ist, dass bei Thymustumoren, die in 25 % maligne sind, paraneoplastische Syndrome (aplastische Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Hypogammaglobulinämie, Cushing-Syndrom) gehäuft sind.

Bei *leukämischen* Mediastinaltumoren bereitet die Diagnose aus dem Blutbild meistens keine Schwierigkeiten, da es sich um akute oder chronische Leukämien mit typischen Blutveränderungen handelt. Metastasen können ebenfalls primäre Mediastinalgeschwülste vortäuschen.

Zu den *Pseudotumoren* zählen Bronchial-, Lungen-, Perikardzysten (► Abb. 5.74), mediastinale Strumen, tuberkulöse Lymphome, Sarkoidose, Aortenaneurysma, Megaoesophagus, Senkungsabszesse und Phlegmonen.

### Struma intrathoracica

In der Regel besteht ein Zusammenhang mit einer extrathorakalen Struma. Auch Verdrängung und Einengung der Trachea sprechen für eine Struma thoracica (► Abb. 5.75). Die Diagnosestellung allein aufgrund des Röntgenbildes

und die Abgrenzung von anderen Prozessen, beispielsweise von einem Aneurysma des Truncus brachiocephalicus, können dennoch schwierig sein. Entscheidend ist die szintigrafische Radiojoduntersuchung mit  $^{131}\text{I}$  oder die CT. Die klinischen Erscheinungen der intrathorakalen Struma sind atypisch (Dyspnoe usw.). Sie erlauben keine Differenzierung von anderen Prozessen. Hyper- oder Hypothyreose fehlen meistens.

### Entzündungen des Mediastinums

► **Senkungsabszess und Mediastinalphlegmone.** Bei Mediastinaltumoren mit Fieberzuständen sind auch ein tuberkulöser Senkungsabszess oder eine Mediastinalphlegmone in Betracht zu ziehen.

Während die Mediastinalphlegmone ein schweres Krankheitsbild verursacht (Leukozytose mit meist toxisch veränderten Neutrophilen), sind Senkungsabszess und Tumoren oft schwer voneinander abgrenzbar. Röntgenologisch nachweisbare tuberkulöse Wirbelveränderungen helfen, die Diagnose zu klären.

Auf die *abszedierende Lymphknotentuberkulose*, die besonders bei HIV-Infizierten beobachtet wird, wurde hin-

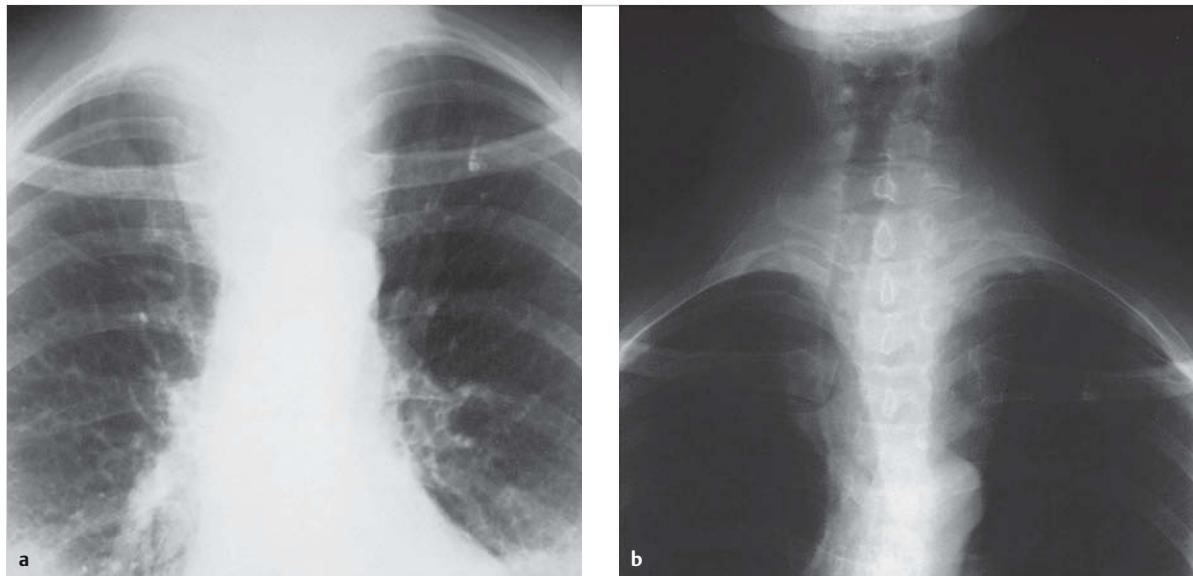


Abb. 5.75 Intrathorakale Struma. 62-jährige Patientin.

a P.-a. Aufnahme.

b Die Verdrängung der Trachea ist auf dem Tomogramm gut erkennbar.

gewiesen (S.193). Die Abszesse entstehen nach der Primärinfektion aus einer Hiluslymphknotentuberkulose, können protrahiert verlaufen oder akut in die umgebenden Organe einbrechen.

### Seltene Ursachen einer Mediastinalerkrankung

Als seltener Befund sei ein doppelseitig verbreiteter Mediastinalschatten erwähnt, der durch einen *Megaösophagus* vorgetäuscht werden kann. Schluckbeschwerden bestimmen dieses Krankheitsbild, das wie andere Megagorgane konstitutionell bedingt ist. Symptome können aber auch fehlen. Durch die röntgenologische Ösophagusdarstellung wird die Ursache der Mediastinalverschatzung geklärt.

Als *idiopathische mediastinale Fibrose* wird eine der idiopathischen retroperitonealen Fibrose (Ormond-Krankheit) analoge Fibrosierung des oberen Mediastinums bezeichnet. Erstes klinisches Symptom ist eine obere Einflussstauung (Obstruktion der V. cava superior). Radiologisch ist das Mediastinum verbreitert. Die Diagnose erfolgt durch Ausschluss anderer Erkrankungen oder biopsisch. Eine spontane oder durch Steroide bedingte Rückbildung ist möglich.

### Literatur

- [1] American College of Chest Physicians. Staging lung cancer. Im Internet: <http://staginglungcancer.org/>; Stand: 21.03.2016
- [2] Caplin ME, Baudin E, Ferolla P et al.; ENETS consensus conference participants. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids Ann Oncol 2015; 26: 1604–1620
- [3] Coker RK. Management strategies for pulmonary sarcoidosis. Ther Clin Risk Manag 2009; 5: 575–584
- [4] Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. Chest 2009; 136: 260–271
- [5] Hyde L, Hyde CL. Clinical Manifestations of Lung Cancer. Chest 1974; 65: 299–306
- [6] Kocher F, Hilbe W, Seeber A et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. Lung Cancer 2015; 87: 193–200
- [7] Murgu SD. Diagnosing and staging lung cancer involving the mediastinum. Chest 2015; 147: 1401–1412
- [8] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012; 62: 10–29

## Kapitel 6

# Dyspnoe

6.1	Überblick und Einteilung	198
6.2	Differenzialdiagnostisches Management	200
6.3	Pulmonale Dyspnoe	205
6.4	Durch kardiovaskuläre Erkrankungen bedingte Dyspnoe	220
6.5	Extrapulmonale, nicht kardial bedingte Dyspnoe	287



# 6 Dyspnoe

F. R. Eberli, K. E. Bloch, S. Ulrich; unter früherer Mitarbeit von E. W. Russi

## 6.1 Überblick und Einteilung

F. R. Eberli, K. E. Bloch, S. Ulrich

### Kernpunkte



- Als Ursachen kommen in der großen Mehrzahl der Fälle pulmonale (z. B. Asthma bronchiale, Pneumonie) und kardiale Erkrankungen (akute und chronische Herzinsuffizienz) sowie deutlich seltener andere Störungen (z. B. neuromuskuläre Erkrankungen, ausgeprägte Anämie, Azidose, Angststörung, Hyperventilationssyndrom) infrage.
- Für das klinische Vorgehen ist die Einteilung in akut auftretende und chronische Dyspnoe wichtig, da akute Dyspnoe lebensbedrohlich sein kann und deshalb eine rasche Diagnostik und Therapie erforderlich (Lungenödem, Lungenembolie, Myokardinfarkt).
- Die Anamnese (weitere Symptome wie Thoraxschmerz oder Fieber), die Untersuchung des Patienten, Auskultation, Blutgasanalyse, BNP, EKG und Röntgenthorax geben meist wegweisende differenzialdiagnostische Hinweise.
- Bei der weiteren Abklärung einer kardialen Dyspnoe stehen die Echokardiografie und evtl. eine Katheteruntersuchung (KHK, Klappenvitien) im Vordergrund, während zur Abklärung einer pulmonalen Dyspnoe die lungenfunktionelle Untersuchung (v. a. Spirometrie), u. U. Thorax-Röntgenbild, CT des Thorax und Bronchoskopie erforderlich sind.

### Definition und Pathophysiologie



Von Dyspnoe wird gesprochen, wenn eine Person die Atmung bewusst wahrnimmt und als unangenehm empfindet.

Pathophysiologisch entspricht die Dyspnoe einem Missverhältnis zwischen notwendigem Gaswechsel und der dazu erforderlichen Leistung der Atemmuskulatur. Dyspnoe wird aber auch empfunden, wenn eine normale Atemarbeit von einer insuffizienten Atemmuskulatur geleistet werden muss. Da definitionsgemäß die Dyspnoe eine subjektiv empfundene Wahrnehmung ist, kann sie der Untersucher nicht feststellen. Nur die Charakteristiken der veränderten Atmung, wie Tachypnoe, Orthopnoe, periodische Atmung usw., die oft mit einer Dyspnoe einhergehen, sind erkennbar.

### Grad der Dyspnoe

Der Schweregrad der Dyspnoe bei kardialer Erkrankung wird mittels der Skala der New York Heart Association (NYHA) (s. ▶ Tab. 6.14) eingeteilt. Zur Beurteilung des Schweregrads einer pulmonal bedingten Dyspnoe wird die Einteilung des British Medical Research Councils verwendet:

- Grad 0: Dyspnoe nur bei starker körperlicher Belastung
- Grad I: Dyspnoe nur beim raschen Gehen
- Grad II: rasches Gehen wegen Dyspnoe nicht möglich
- Grad III: Anhalten wegen Dyspnoe nach 100 m Gehen nötig
- Grad IV: Verlassen des Hauses wegen Dyspnoe nicht möglich

### 6.1.1 Einteilung und Ursachen

Als Ursachen der Dyspnoe kommen pulmonale und extrapulmonale Mechanismen und Krankheiten infrage. Einen Überblick über die wichtigsten Gruppen von Ursachen gibt ▶ Tab. 6.1.

► **Pulmonale Dyspnoe.** Als Ursache kommen folgende Krankheitskategorien infrage:

- **Obstruktive Ventilationsstörungen:** Bei diesen Erkrankungen sind die Strömungswiderstände in- und/oder exspiratorisch erhöht (Stenosen der oberen Atemwege, Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Lungenerkrankung).
- **Restriktive Ventilationsstörungen:** Bei der pulmonal bedingten restriktiven Ventilationsstörung ist die Compliance der Lunge durch entzündliche oder narbige Lungenerkrankungen (Pneumonie, Fibrose), durch einen vermehrten Wassergehalt der Lunge (Lungenstauung) oder durch eine Neoplasie oder Atelektase vermindert. Die Ausdehnung der Lunge kann auch durch umgebende Strukturen behindert sein. Beispiele dafür sind: Kyphoskoliose, Pleuraerguss oder Schwarze und neuromuskuläre Erkrankungen, bei denen die Kraft zur In- und Expiration reduziert ist oder fehlt (z. B. bei Muskeldystrophie, amyotropher Lateralsklerose). Diese extrapulmonalen Ursachen von restriktiven Ventilationsstörungen werden unter den extrapulmonalen Dyspnoeursachen besprochen (Kap. 6.5).
- **Vaskuläre Lungenerkrankungen:** Diese betreffen primär die Lungengefäße, wie z. B. Lungenembolien, pulmonalarterielle Hypertonie (idiopathisch, assoziiert mit anderen Erkrankungen: HIV, Sklerodermie, chronisch thromboembolisch).

► **Kardiale Dyspnoe.** Man begegnet dieser Form von Dyspnoe vor allem bei der *Linksherzinsuffizienz*, die durch eine koronare, hypertensive oder eine valvuläre Herzkrankung, Erkrankungen des Herzmuskels anderer Ätiologie (Kardiomyopathien) oder Herzrhythmusstörungen bedingt sein kann. Typischerweise besteht bei der Linksherzinsuffizienz eine postkapilläre pulmonale Hypertonie durch Abflussbehinderung aus dem Lungenkreislauf. Dadurch erhöht sich der Druck in den Lungenvenen und Lungenkapillaren. Der Blutgehalt in allen Lungengefäßabschnitten vermehrt sich. Durch den erhöhten

Tab. 6.1 Ursachen der Dyspnoe.

Kategorie	Erkrankungen
<b>pulmonale Ursachen der Dyspnoe</b>	
obstruktive Lungenerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>erhöhte Atemwegswiderstände durch Stenosen der oberen Atemwege</li> <li>Asthma bronchiale</li> <li>chronisch obstruktive Lungenerkrankung</li> </ul>
restriktive Lungenerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>infiltrative Lungenerkrankungen</li> <li>Lungenfibrose</li> <li>Zustand nach Lungenresektion</li> </ul>
vaskuläre Lungenerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lungenembolien</li> <li>pulmonalerarterielle Hypertonie</li> <li>pulmonaler Rechts-links-Shunt</li> </ul>
<b>kardiovaskulär bedingte Dyspnoe</b>	
Herzkrankheiten	<ul style="list-style-type: none"> <li>systolische und/oder diastolische Störung der Ventrikelfunktion</li> <li>Herzklappenerkrankungen</li> <li>Shuntvitien</li> <li>Herzrhythmusstörungen</li> </ul>
<b>extrapulmonale, nicht kardiale Ursachen der Dyspnoe</b>	
extrapulmonale Restriktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>ausgeprägte Adipositas</li> <li>Kyphoskoliose</li> <li>neuromuskuläre Erkrankungen mit Zwerchfellähmung</li> </ul>
weitere Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> <li>hypobare Hypoxie (Höhenaufenthalt)</li> <li>ausgeprägte Anämie</li> <li>metabolische Azidose</li> <li>Schwangerschaft</li> <li>Atemregulationsstörungen (Panikreaktion mit Hyperventilation, idiopathische alveolare Hypoventilation)</li> </ul>

Druck kommt es zuerst zum interstitiellen, dann zum alveolären Ödem. Das *akute interstitielle oder alveolare Lungennödem* mit Austritt von Transsudat in die Alveolen führt zu einer starken Einschränkung der Lungen-Compliance und zur deutlichen Hypoxämie durch eine Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörung.

Die kardiale Dyspnoe verstärkt sich beim *flachen Liegen*. Dies ist Ausdruck einer vermehrten Lungenstauung, die über 2 Mechanismen entsteht. Zum einen kommt es im Liegen zur Verschiebung von Blut aus den unteren Extremitäten und dem Splanchnikusgebiet in den Thorax. Das vermehrte Flüssigkeitsangebot kann vom rechten und/oder linken Ventrikel nicht weiter befördert werden. Es resultieren ein Anstieg der Füllungsdrücke und eine vermehrte Lungenstauung. Gleichzeitig kommt es zu einer Umverteilung der Flüssigkeit in der Lunge und zu einer Verminderung der Compliance, da sich ein größerer Teil der Lunge im Liegen auf Herzhöhe oder darunter befindet. Beim Aufsetzen und Aufstehen werden diese Phänomene rückgängig gemacht, und die Dyspnoe nimmt wieder ab.

Diese Mechanismen sind für die Orthopnoe und z.T. auch für die bei der Linksherzinsuffizienz typischen paroxysmalen nächtlichen Dyspnoeattacken verantwortlich.

► **Akute und chronische Dyspnoe.** Für den klinischen Alltag ist es wichtig, zwischen der akuten und chronischen Dyspnoe zu unterscheiden. Die akute Dyspnoe,

Tab. 6.2 Differenzialdiagnose der akuten Dyspnoe.

Bereich	mögliche Ursachen
Herz	Herzinfarkt, akute Klappeninsuffizienz, akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz, tachykardie Rhythmusstörung, Bradykarde, Perikardtamponade, kardiales Lungenödem
Atemwege	akute Bronchitis, akute Exazerbation einer COPD, Asthma, Fremdkörper in den Atemwegen, Angioödem, Epiglottitis, Verätzungen, Trachealruptur, Bronchusruptur (Bronchiolitis, Krupp bei Kindern)
Lunge	Pneumonie, Pleuraerguss, Aspiration, Pneumothorax, Lungenembolie, toxisches Lungenödem, Lungenblutung, Hämatothorax
psychogen	Hyperventilation, Angst- und Panikattacken
Nervensystem	Zwerchfellähmung, Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom, Stimmlippenkrampf
Stoffwechsel	metabolische Azidose, diabetische Ketoazidose
Vergiftungen	Azetylsalizyl-Überdosierung, CO-Intoxikation, Blausäurenvergiftung (Cyanwasserstoff), Insektizide (Alkylphosphate), Überdosierung von bradykardisierenden Medikamenten
Sonstige	Anaphylaxie, Sepsis

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Tab. 6.3 Differenzialdiagnose der chronischen Dyspnoe.

Bereich	mögliche Ursachen
Herz	chronische Herzinsuffizienz infolge koronarer Herzkrankheit, Klappenerkrankung, myokardialer oder perikardialer Erkrankung, Arrhythmien
Atemwege	COPD, Asthma bronchiale, Anstrengungsasthma, Bronchietasen, Tracheomalazie, Mukoviszidose, Obstruktion der Trachea durch Struma, Tumor, Aortenaneurysma, Trachealstenose, Larynxerkrankungen
Lunge	Lungenemphysem, COPD, Pneumonie, interstitielle Lungenerkrankung, Lungenfibrose, Z. n. Lungenteilresektion, pulmonale Hypertonie, chronische thromboembolische Ereignisse, Pleuraerguss, Tumorerkrankungen
psychogen	Hyperventilation, Glottisdysfunktion
Nervensystem	neuromuskuläre Störungen (Myasthenia gravis, amyotrophe Lateralsklerose, Z. n. Poliomyelitis), Zwerchfellparese
Thorax	Kyphoskoliose, Trauma, Adipositas, Thoraxwanddeformität
Stoffwechsel	Urämie, Azidose, Hyperthyreose, Hypothyreose, Nebenniereninsuffizienz
Sonstige	Anämie, Dekonditionierung, Leberzirrhose, Medikamente

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung

die sich innerhalb von Sekunden, Minuten bis Stunden entwickelt, kann lebensbedrohlich sein und erfordert deshalb eine rasche Diagnostik und Therapie. Die chronische Dyspnoe entwickelt sich oft langsam, und die Symptome bestehen meist über Wochen bis Monate.

Die Ursachen der akuten und chronischen Dyspnoe sind in ► Tab. 6.2 und ► Tab. 6.3 zusammengefasst.





**Tab. 6.4** Häufigste und folgenreiche seltene Ursachen von Dyspnoe (Auswahl!).

häufigste Ursachen	seltene, folgenreiche Ursachen (Problem)
Pneumonie, schwere Bronchitis, Pleuritis mit Pleuraerguss	Lungenfibrose (im Endstadium respiratorische Globalinsuffizienz)
COPD	idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (Cor pulmonale, Rechtsherzensagen)
Asthma bronchiale	akute Perikardtamponade (kardiogener Schock)
Lungenembolie	Myokarditis (Herzrhythmusstörungen, Gefahr des plötzlichen Herztones)
Lungenödem	ARDS (respiratorische Globalinsuffizienz)
chronische Herzinsuffizienz	
Myokardinfarkt, kardiogener Schock	
Angststörung, Hyperventilation, Panikattacke	

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung

- Tab. 6.4 zeigt die häufigsten und einige seltene, folgenreiche Ursachen von Dyspnoe.

## 6.1.2 Symptomatik

Kardiale und pulmonale Dyspnoe können große Ähnlichkeiten aufweisen. Bei kardialen und pulmonalen Erkrankungen tritt die Dyspnoe zunächst vorwiegend oder ausschließlich während körperlicher Belastung (Anstrengungsdyspnoe) auf. Die kardiale Atemnot ist im Liegen (*Orthopnoe*) und während der Nacht verstärkt. Eine Zunahme der Atemnot während der Nacht kommt allerdings auch bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen und neuromuskulären Erkrankungen vor.

Die pulmonale Dyspnoe wird durch körperliche Belastung, aber in der Regel nicht durch Lagewechsel verstärkt. Eine seltene Ausnahme stellt die Platypnoe mit orthostatischer Hypoxämie dar (Orthodeoxie), die bei Herzvitien mit Rechts-links-Shunt, intrapulmonalem Shunt (arteriovenöse Aneurysmen, Lungenembolien) und bei Status nach Pneumonektomie vorkommt.

Das Atemmuster ist bei der kardialen Dyspnoe oberflächlich und rasch. Es unterscheidet sich oft nicht von demjenigen bei Lungenerkrankheiten. Bei schwerer Herzinsuffizienz ist die Atmung oft periodisch (Cheyne-Stokes-Atmung). Dies wird z.T. als intermittierende Dyspnoe empfunden, von vielen Patienten aber subjektiv nicht bemerkt. Die Cheyne-Stokes-Atmung ist ein schlechtes prognostisches Zeichen (s. Kap. 6.5.6 „Störungen der Atemregulation“).

► **Auskultationsbefunde.** Der auskultatorische Nachweis von Giemen und Brummen über allen Lungenfeldern kann auf eine obstruktive Lungenkrankheit hinweisen, während die Auskultation bei der restriktiven Lungenkrankheit eine Sklerosiphonie basal zeigt oder auch wenig ergiebig sein kann.

Bei der kardialen Dyspnoe sind mehr oder weniger reichlich inspiratorische Rasselgeräusche (diskontinuierliche Nebengeräusche) vor allem über den basalen Lungenabschnitten zu hören. Eine Lungenstauung mit Ödem der Bronchialschleimhaut kann zu verlängertem Exspirium und Giemen führen (kontinuierliche und musikalische Nebengeräusche). Man spricht dann auch von „Asthma cardiale“. Im Gegensatz zur pulmonalen Ursache bestehen bei der kardialen Dyspnoe feinblasige, nicht klingende, endinspiratorische Rasselgeräusche im Bereich der basalen Lungenabschnitte. Es ist aber darauf hinzuweisen, dass solche Rasselgeräusche auch für Lungenerkrankungen, vor allem Lungenfibrosen, typisch sind. Manchmal ist auch ein isolierter rechtsseitiger, seltener ein linksseitiger Erguss bei kardialer Dyspnoe nachweisbar.

Die pulmonale Komponente des 2. Herztons ist als Folge eines erhöhten Drucks in den Lungengefäßen sowohl bei pulmonalen als auch bei kardialen Erkrankungen verstärkt. Die Herzauskultation kann aber weitere Hinweise auf eine Herzinsuffizienz geben (3. und 4. Herzton bzw. Galopp). Systolische Rückströmungsgeräusche wie bei der Mitralsuffizienz oder Trikuspidalinsuffizienz, ein systolisches Austreibungsgeräusch wie bei der Aortenstenose oder ein diastolisches Einströmungsgeräusch wie bei der Mitralseptenose geben Hinweise auf eine kardiale Ursache der Dyspnoe.

► **Röntgenthorax.** Röntgenologisch sind die Lungenfelder bei kardialer Dyspnoe nicht abnorm hell wie bei Überblähung der Lunge, sondern im Bereich der Hili und der basalen Lungenabschnitte als Zeichen von gestauten Gefäßen und von Ödem häufig verschattet. Die kranialen Pulmonalgefäße sind bis in die Spalten gut sichtbar: Man spricht von einer *Umverteilung*. Außerdem findet man bei Herzerkrankungen, die zur Dilatation der Herzkammern führen, eine vergrößerte Herzsilhouette (Herz-Lungen-Quotient > 0,5).

## 6.2 Differenzialdiagnostisches Management

F. R. Eberli, K. E. Bloch, S. Ulrich

► **Anamnese und Untersuchung.** Durch die Anamnese muss zunächst geklärt werden, ob die Dyspnoe akut oder chronisch aufgetreten ist bzw. ob sich eine chronische Dyspnoe akut verschlechtert hat. Anamnese und allgemeine körperliche Untersuchung geben Aufschluss über Begleitsymptome der Dyspnoe, die für die Differenzialdiagnose wegweisend sein können (► Tab. 6.5).

**Tab. 6.5** Wegweisende Begleitsymptome bei Dyspnoe, die die Differenzialdiagnose einengen können.

mögliche Begleitsymptome	Verdachtsdiagnosen, die sich daraus ergeben
Husten	kann bei sehr vielen Erkrankungen mit Dyspnoe Begleitsymptom sein, im Vordergrund stehen aber Atemwegserkrankungen und interstitielle Lungenerkrankungen
große Atemtiefe	metabolische Azidose
Hämoptoe	Bronchialkarzinom, Lungenembolie, Bronchiektasen, chronische Bronchitis, Tuberkulose, arteriovenöse Malformationen, Behandlung mit Antikoagulanzen
Heiserkeit, Stridor	Erkrankungen der Stimmbänder oder der Trachea, Rekurrensparese
Fieber	Pneumonie, akute Bronchitis, Hypersensitivitätspneumonitis, thyreotoxische Krise
atmabhlige Schmerzen	Pneumothorax, Pleuritis/Pleuropneumonie, Lungenembolie, Perimyokarditis
nicht atmabhlige Schmerzen	Myokardinfarkt
Hauterscheinungen	
• Urtikaria	Angioödem
• schmetterlingsförmiges Gesichtserythem, periorale „Fältelung“ etc.	Kollagenosen (hier z. B. Lupus erythematoses, Sklerodermie)
• Zyanose	respiratorische Insuffizienz (akut) Herzfehler mit Rechts-links-Shunt, Eisenmenger-Syndrom (chronisch)
• Blässe	ausgeprägte Anämie
vegetative Symptome (Zittern, Kaltschweißigkeit etc.)	respiratorische Insuffizienz, Myokardinfarkt, Angststörungen
Ödeme	Herzinsuffizienz
Schwindel, Synkopen	Herzvitien (z. B. Aortenstenose), hypertrophe und dilative Kardiomyopathien (z. B. hypertroph obstruktive Kardiomyopathie) ausgeprägte Anämie Angststörungen, Hyperventilation
allgemeine Schwäche, Leistungsintoleranz, Muskelschwäche	Anämie, Kollagenosen, Bronchialkarzinom, neuromuskuläre Erkrankungen
Hirnstammsymptome, neurologische Ausfallserscheinungen	Hirntumoren, zerebrale Blutung, zerebrale Vaskulitis, Enzephalitis

► **Sputum.** Bei kardialer Dyspnoe ist das Sputum nicht zäh, sondern dünnflüssig, allenfalls schaumig und blutig tingiert (Lungenödem). Bei einer chronischen Lungenstauung kann es auch rostbraun verfärbt sein („Herzfehlerzellen“).

► **Lungenfunktionstests.** Die endgültige Differenzierung zwischen restriktiver und obstruktiver Lungenerkrankung kann nur durch die *Lungenfunktionsanalyse* erfolgen. Bei der restriktiven Ventilationsstörung ergibt die Bestimmung der Lungenvolumina niedrigere Werte. Bei der obstruktiven Ventilationsstörung sind dagegen die Ergebnisse der dynamischen Tests, die den exspiratorischen Fluss und damit das Atemwegskaliber repräsentieren, pathologisch (Erstsekundenvolumen, Verhältnis zwischen Erstsekundenvolumen und Vitalkapazität, exspiratorische Flusswerte).

Bei *Linksherzinsuffizienz* nimmt die Vitalkapazität als Folge der Lungenstauung ab. Das Erstsekundenvolumen ist in der Regel proportional erniedrigt.

► **Labor.** Eine Bestimmung des Serumspiegels der Vorstufe des „Brain natriuretic Peptide“ (NT-proBNP) ist bei der Differenzialdiagnose der Dyspnoe hilfreich. Da das BNP bei Herzinsuffizienz praktisch immer erhöht ist, weisen normale Werte auf eine nicht kardiale Ursache der

Dyspnoe hin. Allerdings können mäßig erhöhte BNP-Werte auch bei schweren Lungenkrankheiten mit pulmonaler Hypertonie vorkommen.

► **Weitere apparative Diagnostik.** Für die weitere Abklärung der pulmonalen Dyspnoe stehen die Spirometrie, die arterielle Blutgasanalyse, die spezielle Sputumdiagnostik sowie ggf. CT und Bronchoskopie im Vordergrund.

Die weitere radiologische, elektro- und echokardiografische Abklärung der Befunde des Herzens bei kardialer Dyspnoe ist in Kap. 6.4 dargestellt.

### Merke



Die reinen Fälle von kardialer oder pulmonaler Insuffizienz bieten keine Differenzierungsschwierigkeiten. Die Unsicherheit, die sich im Einzelfall häufig ergibt, röhrt von den Kombinationsformen her.

► Tab. 6.6 fasst die Basis- und weiterführende Diagnostik bei Dyspnoe zusammen. ► Abb. 6.1 zeigt eine Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Dyspnoe. In ► Tab. 6.7 sind die Konstellationen der wichtigsten Notfälle mit Dyspnoe als einem der Leitsymptome dargestellt. Die Triage der Dyspnoe zeigt ► Tab. 6.8.



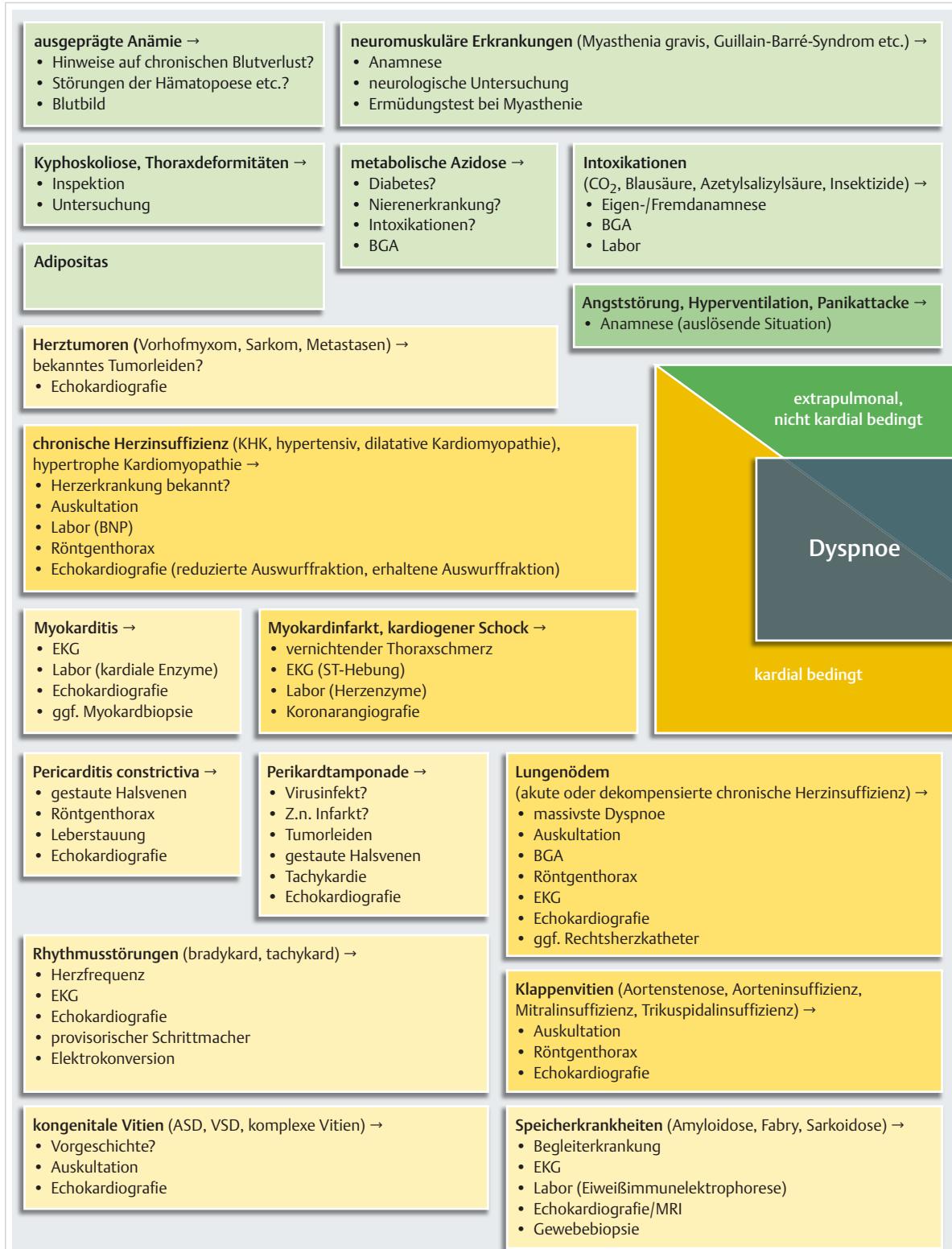


Abb. 6.1 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Dyspnoe. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen. ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome, BNP: Brain natriuretic Peptide, BGA: Blutgasanalyse, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CRP: C-reaktives Protein, CT: Computertomografie, EKG: Elektrokardiografie, KHK: koronare Herzkrankheit.

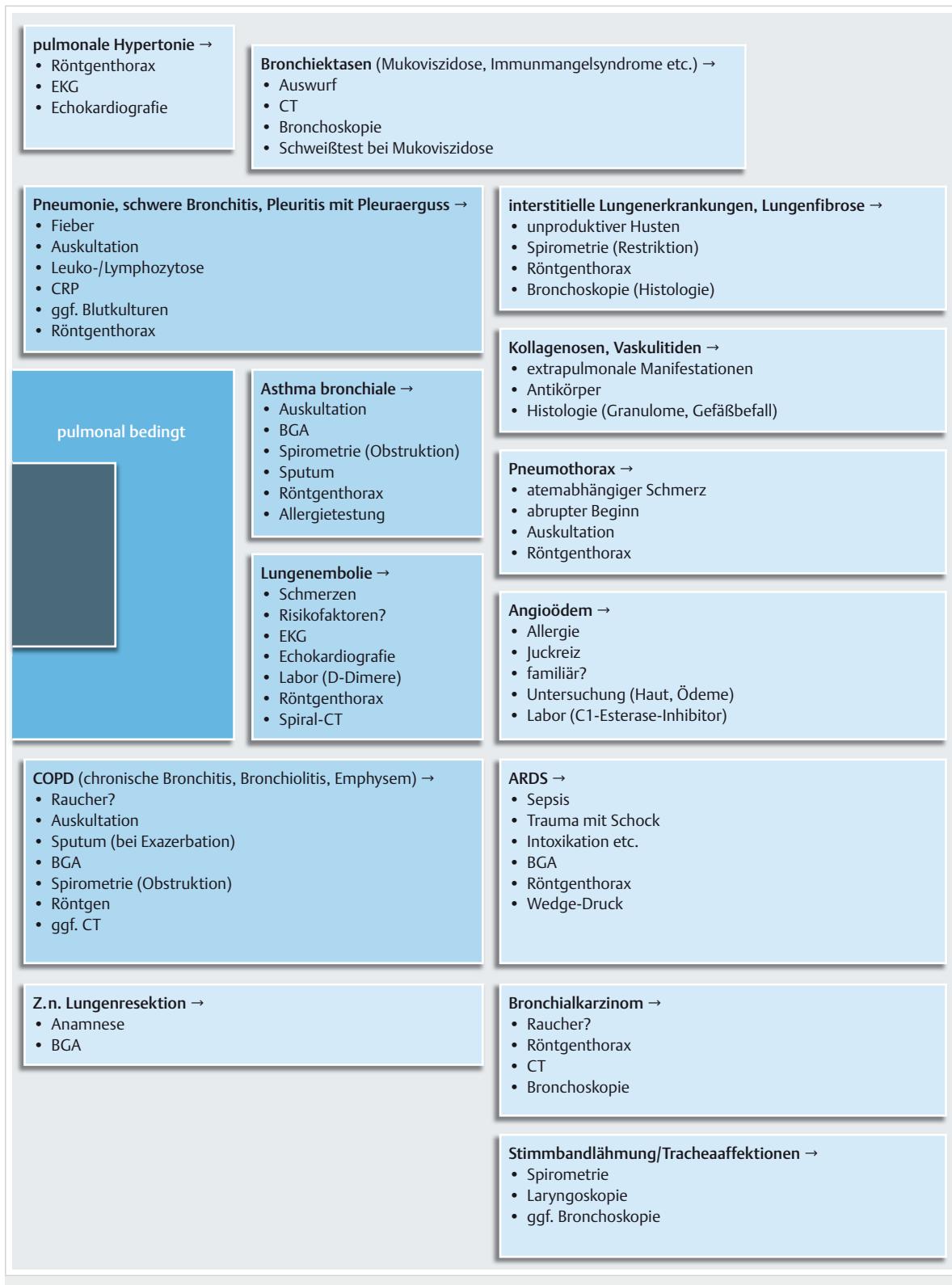


Abb. 6.1 Fortsetzung.



**Tab. 6.6** Diagnostik bei Dyspnoe.

Basisdiagnostik	weiterführende Diagnostik abhängig von der sich ergebenden Verdachtsdiagnose
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnese (akut vs. chronisch, Begleitsymptome, Vorerkrankungen)</li> <li>Körperliche Untersuchung (Blutdruck, Puls, Auskultation von Herz und Lunge, Ödeme, Halsvenenstauung)</li> <li>Pulsoxymetrie, Blutgasanalyse</li> <li>EKG</li> <li>Labor           <ul style="list-style-type: none"> <li>Blutbild, BNP (oder NT-proBNP), Entzündungsparameter, Kreatinin, Blutzucker</li> <li>bei akuter Dyspnoe: Enzymdiagnostik: Troponin, Creatinkinase (CK und CK-MB), GOT, LDH; D-Dimere</li> </ul> </li> <li>Thoraxröntgen</li> <li>Lungenfunktionsanalyse (vor allem Spirometrie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Echokardiografie</li> <li>Sonografie Thorax</li> <li>Spiral-CT</li> <li>Koronarangiografie</li> <li>Rechtsherzkatheter</li> <li>Bronchoskopie</li> <li>Kollagenose/Vaskulitis-Screening</li> </ul>

BNP: Brain natriuretic Peptide, CK: Creatinkinase, CK-MB: Creatinkinase vom Muscle-Brain-Typ, CT: Computertomografie, EKG: Elektrokardiografie, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, LDH: Laktatdehydrogenase, NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

**Tab. 6.7** Konstellationen dringender Notfälle mit Leitsymptom „Dyspnoe“ (Symptome und Befunde müssen nicht immer zwingend vorhanden sein).

Notfall	Konstellation
Lungenödem	<ul style="list-style-type: none"> <li>rasch aufgetretene massive Dyspnoe, evtl. schaumiges oder blutig tingiertes Sputum, Orthopnoe, Tachypnoe, Tachykardie</li> <li>brodelnde, grobblasige feuchte Rasselgeräusche</li> <li>Blutgasanalyse (Hypoxämie)</li> <li>Röntgenthorax (Kerley-Linien, zentral betonte Verschattung)</li> </ul>
Myokardinfarkt	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vernichtungsschmerz, Dyspnoe</li> <li>vegetative Begleitsymptome (Übelkeit, Kaltschweißigkeit)</li> <li>pathologisches EKG (ST-Hebung, ST-Senkung)</li> <li>Troponin, CK, CK-MB erhöht</li> </ul>
Lungenembolie	<ul style="list-style-type: none"> <li>dumpfer Thoraxschmerz, manchmal lokalisiert, oft plötzlich auftretend, manchmal massive Dyspnoe, Hämoptoe, Synkope</li> <li>pathologisches EKG (Rechtstyp etc.)</li> <li>D-Dimere</li> <li>Nachweis im Spiral-CT (oder in der kombinierten Lungensintigraphie)</li> </ul>
Pneumothorax	<ul style="list-style-type: none"> <li>plötzlicher, evtl. atemabhängiger Thoraxschmerz, der evtl. später abklingt, gefolgt von Dyspnoe</li> </ul>

CK: Creatinkinase, CK-MB: Creatinkinase vom Muscle-Brain-Typ, CT: Computertomografie, EKG: Elektrokardiografie

**Tab. 6.8** Triage bei Dyspnoe.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
intensivpflichtig (und Indikation zur Notfalltherapie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>massiv beeinträchtigter Patient mit Gefährdung der Vitalfunktionen</li> <li>Schock, massive Dyspnoe, Tachykardie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lungenödem, ARDS</li> <li>akutes Koronarsyndrom mit ausgedehnter Ischämie</li> <li>massive Lungenembolie</li> <li>Spannungspneumothorax</li> <li>Status asthmaticus</li> <li>schwerer Asthmaanfall</li> <li>Quincke-Ödem</li> </ul>
Hospitalisation (und rasches therapeutisches Vorgehen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gefahr der Dekompensation einer chronischen Erkrankung</li> <li>stark beeinträchtigter Patient mit akut aufgetretener Dyspnoe</li> <li>Patient mit Komorbiditäten, die sich durch die Symptomatik verschlechtern könnten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>deutliche Zunahme der Dyspnoe bei chronischer Herzinsuffizienz</li> <li>schwere akute Exazerbation einer COPD</li> <li>Lungenembolie</li> <li>Pneumonie bei älteren Patienten mit z.B. Herzinsuffizienz</li> </ul>
ambulante Klärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>gering beeinträchtigter Patient</li> <li>bereits längere Zeit bestehende stabile Symptomatik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bronchitis</li> <li>Bronchiektasienabklärung</li> <li>Kollagenosen, Vaskulitiden</li> </ul>

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung

## 6.3 Pulmonale Dyspnoe

K. E. Bloch, S. Ulrich

### 6.3.1 Respiratorische Insuffizienz

Oft besteht bei den Lungenkrankheiten, die zu Dyspnoe führen, eine respiratorische Insuffizienz. Es ist deshalb sinnvoll, die Differenzialdiagnose der respiratorischen Insuffizienz zu besprechen.

► **Definition.** Die respiratorische Insuffizienz ist kein klinischer, sondern ein pathophysiologischer Begriff. Man versteht darunter eine Störung der Sauerstoffaufnahme, mit oder ohne Störung der Kohlendioxidabgabe durch die Lunge. Eine respiratorische Insuffizienz kann nur gestützt auf eine *arterielle Blutgasanalyse* schlüssig diagnostiziert werden. Man unterscheidet zwischen einer respiratorischen Partialinsuffizienz ( $pO_2$  im arteriellen Blut  $< 60$  mmHg entsprechend 8,0 kPa) und einer respiratorischen Globalinsuffizienz ( $pCO_2 > 45$  mmHg, entsprechend 6,0 kPa).

► **Partialinsuffizienz.** Die Partialinsuffizienz ist durch eine arterielle Sauerstoffuntersättigung, aber einen normalen oder erniedrigten  $pCO_2$  im Blut gekennzeichnet (Hypoxämie, Normo- oder Hypokapnie). Sie kann durch eine *Verteilungsstörung*, d.h. eine *Ventilations-Perfusions-Inhomogenität*, eine *Diffusionsstörung* durch Reduktion der alveolokapillären Oberfläche oder Verlängerung der Diffusionsdistanz, durch eine Verkürzung der Kontaktzeit zwischen Erythrozyten und Alveolargasen (hohes Herzzeitvolumen) oder durch einen *Rechts-links-Shunt* bedingt sein.

► **Globalinsuffizienz.** Bei einer Globalinsuffizienz ist die Elimination von Kohlendioxid im Verhältnis zur  $CO_2$ -Produktion des Stoffwechsels reduziert, es besteht eine *alveolare Hypoventilation*. Dadurch ist der arterielle  $pCO_2$  erhöht, was auch eine Hypoxämie zur Folge hat.

► **Differenzierung.** Die verschiedenen Ursachen einer respiratorischen Insuffizienz lassen sich durch ihr Verhalten bei Interventionen bis zu einem gewissen Grad unterscheiden. Beim Vorliegen von pulmonalen Shunts, die durch eine ausgedehnte Pneumonie oder ein ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) oder seltenerweise durch eine arteriovenöse Malformation verursacht sein können, steigt typischerweise der  $pO_2$  im arteriellen Blut selbst unter Atmung von 100% Sauerstoff nur geringgradig an. Ein prompter Anstieg des arteriellen  $pO_2$  bei Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration weist hingegen auf das Vorliegen einer Verteilungsstörung, einer Diffusionsstörung oder einer alveolären Hypoventilation hin. Unter körperlicher Belastung sinkt der arterielle  $pO_2$  bei einer Diffusionsstörung und bei einem Shunt, verän-

dert sich aber nicht oder steigt bei einer Verteilungsstörung oder bei gewissen Formen der alveolären Hypoventilation.

Ob eine Hypoxämie bei Vorliegen einer Hyperkapnie lediglich durch Hypoventilation oder zusätzlich durch eine Störung der Diffusion oder des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses (Verteilungsstörung) bedingt ist, kann durch Berechnung des alveoloarteriellen  $pO_2$ -Gradienten bestimmt werden. Ist dieser nicht erhöht ( $\leq 2,7$  kPa,  $\leq 20$  mmHg), ist die Hypoxämie vorwiegend oder ausschließlich auf die Hypoventilation zurückzuführen.

Fortgeschrittene Lungenerkrankungen gehen häufig mit einer pulmonalen Hypertonie einher. Diese beruht auf einer Verminderung des Lungengefäßquerschnittes durch Destruktion oder Obliteration der Arteriolen und Kapillaren bei einer infiltrativen Lungenkrankheit, einer Lungenfibrose oder einem sehr ausgeprägten Lungenemphysem („vanished lung“). Die alveoläre Hypoxie bewirkt eine lokoregionale Vasokonstriktion, die ihrerseits den pulmonalen Gefäßwiderstand erhöht. Diese Komponente der Druckerhöhung kann durch Sauerstoffzufuhr günstig beeinflusst werden. Es erstaunt, dass selbst bei fortgeschrittenem Lungenemphysem die pulmonalen Drücke und Widerstände in Ruhe häufig noch normal sind.

► **Klinik.** Der respiratorischen Insuffizienz können die in Kap. 6.3.2 aufgeführten Lungenkrankheiten und pathophysiologischen Funktionsstörungen zugrunde liegen. Die klinischen Befunde allein erlauben es häufig nicht – außer bei stark fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung –, eine genaue Diagnose zu stellen und auch nicht, den Schweregrad der Beeinträchtigung zu quantifizieren. Dazu ist der Einsatz von Messmethoden nötig, allen voran der Spirometrie, die die Differenzierung zwischen obstruktiver und restriktiver Ventilationsstörung ermöglicht.

#### Wissenswertes

##### Spirometrie

Die mit Spirometern erfassbaren Werte sind für die tägliche klinische Diagnostik von großer Bedeutung. Mit der Spirometrie werden sowohl *statische* als auch *dynamische Volumina* wie Vitalkapazität und Erstsekundenvolumen gemessen.

Die *Restriktion* ist funktionell durch eine Abnahme der Vitalkapazität und des Erstsekundenvolumens gekennzeichnet. Der Quotient aus Erstsekundenvolumen und Vitalkapazität bleibt aber normal, da beide Volumina gleichmäßig abnehmen.

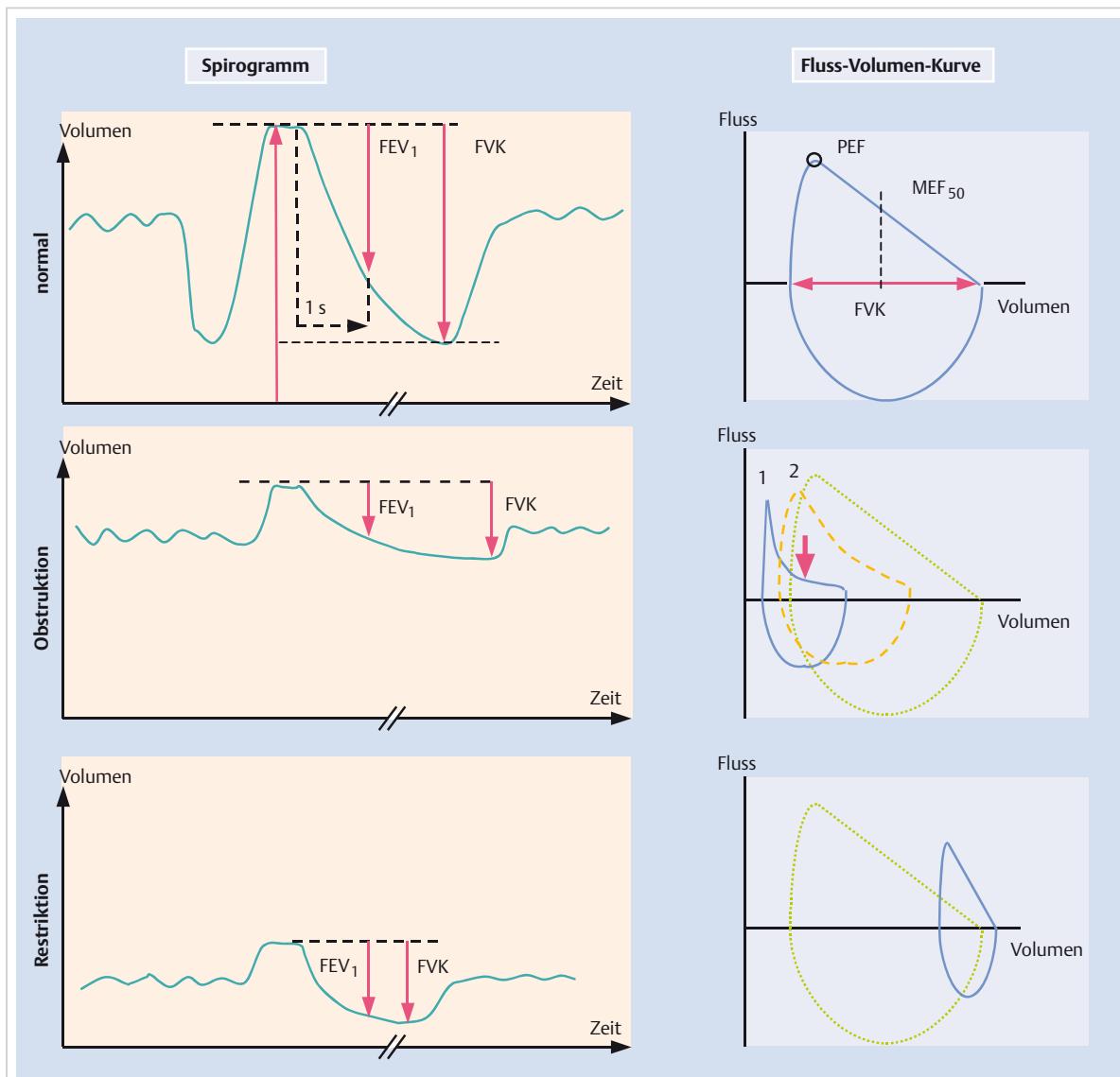
Bei *Obstruktion* ist dagegen auch der Quotient zwischen Sekundenvolumen und Vitalkapazität erniedrigt, da das Erstsekundenvolumen, ein Maß für den Luftfluss, mehr eingeschränkt ist als die Vitalkapazität (► Abb. 6.2).

**Durchführung**

- Nach einer maximalen Einatmung wird der Luftfluss während einer **forcierten Ausatmung**, die mindestens 6 s dauern muss, gemessen. Daraus wird das über die Zeit integrierte Volumen berechnet. Durch eine grafische Darstellung wird die Raschheit, mit der die Luft ausgeatmet werden kann, anschaulich illustriert (Fluss-Zeit- und Fluss-Volumen-Kurve) (► Abb. 6.2).
- Das in der ersten Sekunde ausgeatmete Luftvolumen (**Erstsekundenvolumen**, forciertes exspiratorisches Volumen in Litern)

men in der ersten Sekunde [FEV<sub>1</sub>]) wird in Litern, in Prozent des Sollwertes und in Prozent der forcierten Vitalkapazität (FEV<sub>1</sub>/FVK) × 100 angegeben (► Abb. 6.2).

- Die „langsame“ Vitalkapazität (VK) wird bei einem nicht forcierten, langsamen inspiratorischen Manöver gemessen: Der Proband atmet am Spirometer langsam maximal aus, um dann so tief wie möglich einzutragen.
- Der beim **forcierten Ausatmungsmanöver** gemessene Spitzenfluss wird als **Peak Flow** bezeichnet und in Litern pro Sekunde oder Minute angegeben (► Abb. 6.2).



**Abb. 6.2 Spirogramm und Fluss-Volumen-Kurve bei normaler Lunge, bei Obstruktion und bei Restriktion.** Bei obstruktiver Ventilationsstörung ist der Quotient FEV<sub>1</sub>/FVK reduziert unter den Normalwert (z. B. <0,7), bei einer Restriktion sind beide Volumina, d. h. FEV<sub>1</sub> und FVK, proportional erniedrigt und der Quotient FEV<sub>1</sub>/FVK > 0,75. Beachte die charakteristischen Fluss-Volumen-Kurven bei Obstruktion: Fluss 1 vor, Fluss 2 nach Inhalation eines Betaadrenergikums, signifikante Reversibilität passend zu Asthma bronchiale. FEV<sub>1</sub>: Erstsekundenvolumen, d. h. jenes Lungenvolumen, das bei maximaler Expiration innerhalb 1 s ausgeatmet wird. FVK: forcierte Vitalkapazität: Volumen, das nach >6 s maximaler Ausatmung gemessen wird. PEF: Peak Expiratory Flow, maximaler Atemfluss bei forciertem Ausatemung (l/s).

Nachdem der Spitzenwert erreicht ist, nimmt der exspiratorische Fluss allmählich auf Null ab. Der abfallende Teil der Kurve ist unabhängig von der entwickelten Kraft der Atemmuskulatur, d. h. er ist anstrengungsunabhängig. Er ist nur durch die Geometrie der Atemwege, d. h. den Strömungswiderstand und die Reaktionskraft der Lunge bestimmt.

- Zur Charakterisierung der Fluss-Volumen-Kurve wird der Flusswert angegeben, der bei 50 % der forcierten Vitalkapazität (FKV) gemessen wird ( $MEF_{50}$ ).
- Bei Verdacht auf eine Obstruktion der oberen Atemwege sollen zusätzlich *forcierte Inspirationsmanöver* durchgeführt werden (forciertes inspiratorisches Volumen in der ersten Sekunde:  $FIV_1$  und  $MIF_{50}$ ).
- Zur Prüfung der Reversibilität einer Obstruktion wird die Spirometrie nach Inhalation eines Betaadrenergikums wiederholt.

#### Befunde

*Obstruktive Ventilationsstörungen* sind durch einen erniedrigten  $FEV_1/FVK$ -Quotienten definiert. Die Beurteilung des Schweregrads einer Obstruktion erfolgt anhand der Reduktion des  $FEV_1$  im Verhältnis zum Normalwert.

Steigt das  $FEV_1$  nach Inhalation eines Betaadrenergikums um mehr als 12 % und mehr als 0,2 l an, spricht man von einer reversiblen obstruktiven Ventilationsstörung.

Bei einer *restriktiven Ventilationsstörung* ist der Quotient normal oder erhöht, aber die Volumina sind erniedrigt.

In *unklaren Situationen*, vor allem zur Diagnostik von kombinierten obstruktiv-restriktiven Ventilationsstörungen ist eine erweiterte Lungenfunktionsdiagnostik (z. B. Ganzkörperplethysmograf) zur Messung der nicht mobilisierbaren Luntenvolumina (Residualvolumen, funktionelle Residualkapazität) notwendig.

Die Form der in- und exspiratorischen Fluss-Volumen-Kurve erlaubt eine Differenzierung zwischen variablen und fixen, extra- und intrathorakalen oberen Atemwegsstenosen (► Abb. 6.3).

## Obstruktive Ventilationsstörung

Der Strömungswiderstand ist erhöht:

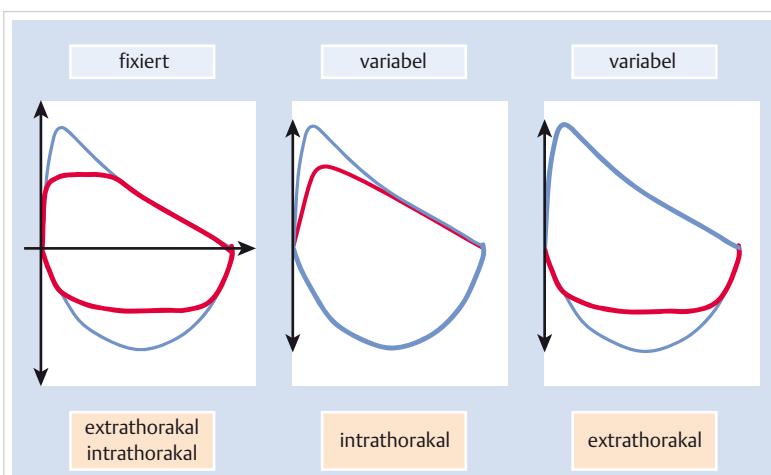
- bei Stenosen der oberen (Mund bis Larynx) und der zentralen unteren Atemwege (Trachea, Bronchien) (► Abb. 6.4 und ► Abb. 6.5)
- bei chronisch obstruktiver Lungenkrankheit je nach im Vordergrund stehender Komponente der Erkrankung: chronisch obstruktive Bronchitis (zentrale und periphere Atemwege); Bronchiolitis (kleine, periphere Atemwege: „small airways“); beim Vorliegen eines Lungenemphysems spielt zudem der exspiratorische Kollaps der im schlaffen Lungenparenchym nicht mehr ausgespannten kleinen Atemwege eine wichtige Rolle
- bei Asthma bronchiale durch entzündlich bedingtes Ödem, Verstopfung der Atemwege durch Entzündungszellen und zähen Schleim und Verdickung der Wand der Bronchiole

## Restriktive Ventilationsstörung

Folgende Krankheiten führen zur Restriktion:

- *pulmonal*: Atelektasen, Pneumonien, Lungenödem, infiltrative Lungenerkrankungen und Lungenfibrosen verschiedenster Ätiologie, Pneumokoniosen, chirurgische Resektionen
- *extrapulmonal*: Ergüsse, schwere Adipositas, Pneumothorax, Kyphoskoliose, Thorakoplastik, Pleuraschwarte, neuromuskuläre Erkrankungen

Diagnostisch weisen perkutorische und auskultatorische Befunde fast immer auf die richtige Fährte. Die Differenzialdiagnose wird nach den in Kap. 5.2 besprochenen Grundsätzen durchgeführt.



**Abb. 6.3 Obere Atemwegsstenosen.** Der in- und/oder exspiratorische Fluss ist je nach Variabilität und Lokalisation der Stenose bei einer fixierten Stenose unabhängig von ihrer Lokalisation in- und exspiratorisch eingeschränkt. Bei einer extrathorakal lokalisierten, variablen Stenose ist nur der inspiratorische Fluss, bei einer intrathorakal lokalisierten variablen Stenose nur der exspiratorische Fluss eingeschränkt.

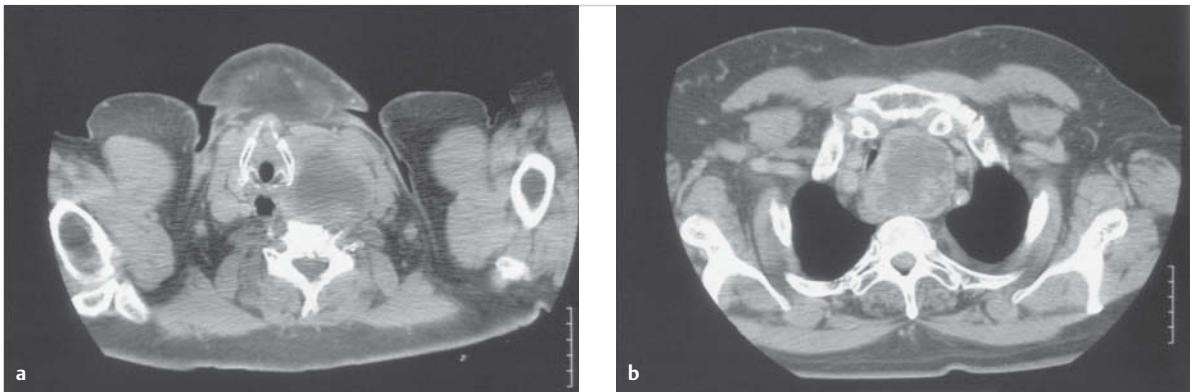


Abb. 6.4 Struma mit Einengung der Trachea.

- a Extrathorakaler Anteil der Struma auf Höhe des Kehlkopfes.
- b Retrosternaler Anteil der Struma, die die Trachea verlagert und einengt.

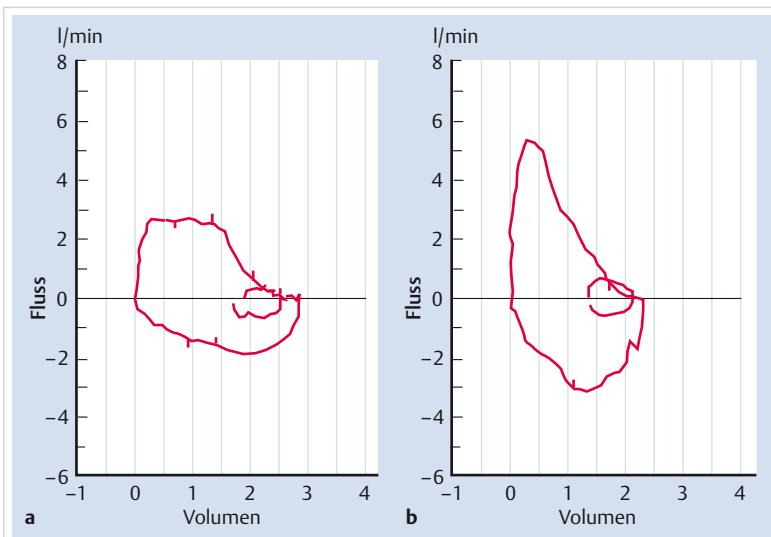


Abb. 6.5 Fluss-Volumen-Kurven bei Einengung der Trachea durch Struma.

- a Vor chirurgischer Resektion der Struma. Es ist eine in- und exspiratorische Atemflussbehinderung sichtbar: fixierte Obstruktion.
- b Nach Resektion der Struma ist der Atemfluss in- und exspiratorisch unbehindert.

### Merke

Zur Unterscheidung der obstruktiven und restriktiven Lungenkrankheiten ist neben den klinischen und radiologischen Befunden, die die Diagnose in vielen Fällen ermöglichen, eine Lungenfunktionsprüfung notwendig.



sonst gesunde Patienten, die aufgrund von abnormalen Bewegungen der Stimmbänder als Folge von Panikattacken asthmaähnliche Beschwerden empfinden. Diese schlecht verstandene Störung wird als Stimmbanddysfunktion („vocal cord dysfunction“) bezeichnet. Die Diagnose wird erhärtet durch eine variabel pathologische Fluss-Volumen-Kurve und eine Laryngoskopie, bei der ein pathologisches Verhalten der Stimmbänder bei Atemmanövern (z.B. Adduktion bei Inspiration) beobachtet werden kann.

## 6.3.2 Klinische Krankheitsbilder

### Larynx- und Trachealerkrankungen

► **Kehlkopf, Stimmbänder.** Neben den entzündlichen Veränderungen am Kehlkopf (Epiglottitis, allergisch bedingtes Ödem) spielen funktionelle Störungen der Stimmbänder eine wichtige Rolle. Während eine einseitige Stimmbandlähmung (Rekurrensparese) üblicherweise lediglich eine heisere Stimme bewirkt, hat eine beidseitige Stimmbandlähmung schon bei geringer Steigerung der Atmung eine ausgeprägte Atemnot zur Folge. Über Atemnot klagen auch

► **Trachea.** Folgende tracheale Pathologien sind Ursache einer oberen Atemwegsobstruktion: Kompression der Trachea durch eine Struma, eine narbige Stenose nach früherer Intubation, Malignome (Plattenepithelkarzinom, adenoid-zystisches Karzinom), eine tracheobronchiale Papillomatose oder eine Polychondritis und die idiopathische subglottische Trachealstenose. Erfahrungsgemäß werden solche Erkrankungen über Jahre als Asthma fehlgedeutet. Diagnostisch wegweisend ist ein vom Patienten und Untersucher wahrgenommenes stridoröses Atemgeräusch.

## Asthma bronchiale

Das Asthma bronchiale ist eine häufige Krankheit: Ungefähr 5 – 10 % der Erwachsenen leiden daran.

► **Definition.** Das Asthma bronchiale ist eine entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch folgende Merkmale gekennzeichnet ist:

- eine spontan oder durch Pharmaka *reversible bzw. variable Atemwegsobstruktion*
- eine bronchiale *Hyperreagibilität* gegen verschiedene chemische oder physikalische Stimuli

Diese Definition enthält das wesentliche pathophysiologische Merkmal, nämlich die Bronchialobstruktion, die grundsätzlich reversibel oder variabel ist. Für die Obstruktion sind die *entzündliche Schwellung* der Bronchialschleimhaut, der *Bronchospasmus* und die Abschilferung von Entzündungszellen („desquamative eosinophile Bronchitis“) zusammen mit der Produktion von zähem Schleim verantwortlich.

### Wissenswertes

#### Asthmaformen und Pathogenese

Es können folgende Asthmaformen unterschieden werden (► Tab. 6.9):

- allergisches („*extrinsisches*“) Asthma
- nicht allergisches („*intrinsisches*“) Asthma
- gemischte Asthmaformen

#### Allergisches Asthma

Allergisch bedingtes Asthma tritt im Rahmen einer Atopie, d. h. der Neigung auf Antigene mit einer überschreitenden Produktion von IgE-Antikörpern zu reagieren, auf. Diese Form ist besonders häufig bei Kindern und Jugendlichen. Häufig geht dem Asthma eine allergisch bedingte Rhinokonjunktivitis schon Jahre voraus (Heuschnupfen). Nach dem Kontakt des Antigens mit den an den Mastzellen fixierten IgE-Antikörpern kommt es zur Permeabilitätsänderung der Mastzellenmembran mit Freisetzung von Histamin, Leukotrienen C4, D4, E4 und anderer Mediatoren, die ihrerseits einen Bronchospasmus und eine Entzündung sowie Hypersekretion verursachen.

#### Nicht allergisches Asthma

Die Pathogenese des nicht allergischen Asthmas ist viel weniger klar. Die Betroffenen reagieren nicht auf eine Exposition gegenüber Antigenen. Sehr häufig leiden sie an einer chronischen nicht allergischen Rhinosinusitis mit Polyposis nasi, nicht selten besteht eine Aspirin-Intoleranz („Samter- oder Widal-Trias“).

#### Gemischte Formen

Häufig sind gemischte Asthmaformen, bei denen sowohl allergische wie nicht allergische Momente eine Rolle spielen.

► **Epidemiologie.** Asthma ist die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter, beginnt aber auch häufig erst im Erwachsenenalter. Als Faustregel gilt, dass Kinder meist an einer allergischen Asthmaform leiden, während bei Erwachsenen allergische und nicht allergische Formen von Asthma gesehen werden.

**Tab. 6.9** Asthma bronchiale: klinische Differenzialdiagnose der beiden wichtigsten Formen.

Merkmal	allergisches Asthma bronchiale	nicht allergisches Asthma bronchiale
Beginn	häufig im Kindes- und Jugendalter	meist im Kleinkindalter und nach dem 30. Lebensjahr
Allergie in der Familienanamnese	häufig	selten
Atopie (Milchschorf, Rhinitis, Neurodermitis)	häufig	selten
Auslöser	Inhalationsallergene (Hausstaubmilbe, Pollen)	virale Infekte (RS-Virus, Adenoviren, Rhinoviren)
Dauer der Symptome	akut, Minuten bis Stunden (Anfallsasthma), selten tagelang, selten chronisch	oft Perioden- oder Dauerasthma, schwer, anhaltend, später chronisch
Nasennebenhöhleninfekte	relativ selten, Polyposis selten	häufig, Polyposis, Riechminderung
Blut- und Sputumeosinophilie	häufig	häufig (hoch!)
Medikamentenempfindlichkeit (Azetylsalizylsäure u. a. Analgetika, Antiphlogistika)	selten	häufig (ca. 10–20 %!)
Reaktionstyp (immunologisch)	I und/oder III	I, IV (?)
Antikörper	IgE (oder IgG) erhöht	negativ oder Normbereich
Gesamt-IgE	häufig erhöht	normal, ausnahmsweise erhöht
Hauttest mit Allergenextrakten (intrakutan, Prick-Test)	positiv nach ca. 15 min und nach 6–12 h Ödem (Arthus-Typ)	negativ
inhalativer Provokationstest mit Allergenen	positiv	negativ oder unspezifische Reaktion auf Lösungsmittel
Hyposensibilisierung oder Allergenkarenz	möglich, wirksam	unwirksam, wenig wirksam

## Diagnostik und Befunde

► **Anamnese.** Für die Diagnose ist die Anamnese von besonderer Bedeutung: Oft stellt sich heraus, dass der Patient auf bestimmte Umweltfaktoren (Pollen, Bettstaub, Mehlstaub usw.) mit typischen Asthmasymptomen reagiert: Anfälle von Dyspnoe und pfeifender Atmung, Husten und Auswurf. Der Asthmaanfall kann nachts auftreten oder sich monosymptomatisch nur als *paroxysmaler Husten* manifestieren („Husten-Asthma“).

► **Klinische Untersuchung.** Bei der klinischen Untersuchung fällt beim schweren Asthma eine Tachypnoe auf. Als Ausdruck der Obstruktion und Überblähung finden sich perkutorisch ein Schachtelton und tief stehende Lungengrenzen mit geringer Verschieblichkeit. Auskultatorisch ist das Exspirium verlängert und man hört musikalische exspiratorische Nebengeräusche (Giemen und Pfeifen). Wird das Atemgeräusch leiser und verschwinden die Nebengeräusche bei fortbestehender Dyspnoe („silent chest“), weist das auf eine zunehmende Obstruktion hin. Diese beruht auch auf einer Bronchialobstruktion durch Schleim („mucus plugging“). Wird die Atemhilfsmuskulatur (Mm. sternocleidomastoidei und Mm. scaleni) eingesetzt, so ist das Erstsekundenvolumen meist kleiner als 1 l. Ist der Patient zudem deutlich tachykard und stellt

man einen Pulsus paradoxus fest, ist der Asthmaanfall lebensbedrohlich.

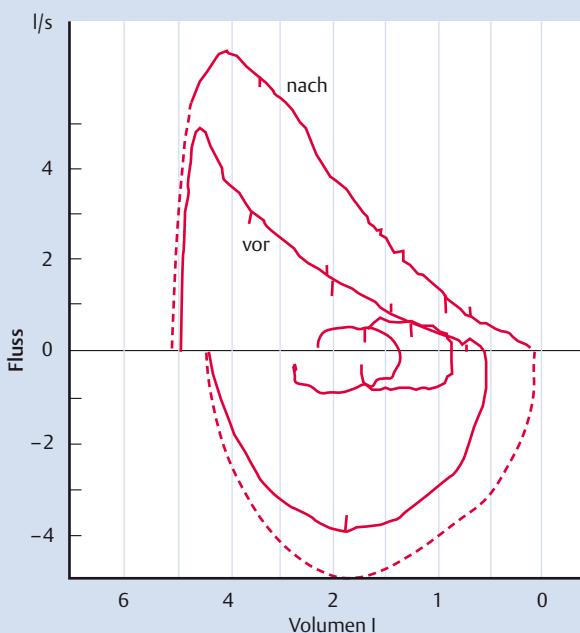


### Merke

Ist ein Asthmaanfall vollständig therapieresistent, spricht man von einem Status asthmaticus.

► **Spirometrie und Blutgase.** Die Lungenfunktion zeigt ein stark reduziertes Erstsekundenvolumen und eine eingeschränkte Vitalkapazität, sodass der FEV<sub>1</sub>/FVK-Quotient erniedrigt ist (► Abb. 6.6). Die Totalkapazität und das Residualvolumen sind erhöht. Die Blutgase zeigen eine Hypoxämie und eine Hypokapnie (Hyperventilation, Partialinsuffizienz). Bei Zunahme der Obstruktion normalisiert sich der pCO<sub>2</sub> vorübergehend, um darauf weiter anzusteigen (Globalinsuffizienz).

► **Röntgenthorax.** Radiologisch finden sich als Zeichen der Überblähung helle Lungenfelder, tief stehende Zwerchfellkuppen und horizontal gestellte Rippen. Das Thoraxröntgenbild dient bei schweren Asthmaanfällen zum Ausschluss von Komplikationen (Pneumothorax, Schleimpfropf mit Atelektase).



**Abb. 6.6 Asthma bronchiale.** Fluss-Volumen-Kurve und Werte der Spirometrie vor und nach Inhalation eines Betaadrenergikums bei Asthma. Typischerweise kommt es zu einem starken Anstieg des Erstsekundenvolumens und zu einer fast vollständigen Normalisierung der Fluss-Volumen-Kurve. FEV<sub>1</sub>: Erstsekundenvolumen, FVK: forcierte Vitalkapazität, PEF: Peak Expiratory Flow.

► **Sputumdiagnostik.** Die mikroskopische zytologische Untersuchung des Sputums zeigt beim Asthma bronchiale reichlich eosinophile Granulozyten, Charcot-Leyden-Kristalle und evtl. Curschmann-Spiralen. Makroskopisch unterscheidet sich das Asthmatischesputum in der Regel kaum vom Bronchitikersputum: Das Sputum kann beim Asthmatischen auch purulent erscheinen (durch eosinophile Granulozyten), ohne dass ein bakterieller oder viraler Infekt besteht.

► **Labor.** Im Blut findet man häufig sowohl beim allergischen wie beim nicht allergischen Asthma eine Eosinophilie. Ist diese ausgeprägt (meist mehrere Tausend Eosinophile/ $\mu\text{l}$ ), muss differenzialdiagnostisch an eine eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Vaskulitis) oder an eine allergische bronchopulmonale Aspergillose gedacht werden.

► **Allergietestung.** Neben einer vertieften Anamnese mit der Frage nach auslösenden Momenten werden Hauttests durchgeführt (Prick). Falls diese positiv ausfallen, liegt eine Atopie vor, womit eine allergische Form von Asthma im klinischen Kontext möglich ist. In gewissen Situationen ist es sinnvoll, das Gesamt-IgE und evtl. spezifische IgE-Antikörper im Serum des Patienten (RAST) nachzuweisen.

## Spezielle Asthmaformen

Spezielle Asthmaformen sind:

- das Anstrengungsasthma („exercise induced bronchial hyperreactivity“)
- das berufsbedingte Asthma
- das physikalisch oder chemisch irritative Asthma
- das Salizylat-Asthma
- das nur als Husten sich präsentierende monosymptomatische Asthma: „Husten-Asthma“

► **Anstrengungsasthma.** Körperliche Anstrengung kann sowohl bei allergischen wie nicht allergischen Asthmatischen eine Bronchialobstruktion induzieren, gelegentlich auch bei Nichtasthmatischen. Änderungen der Temperatur und der Osmolarität im Bronchialbaum sind die unmittelbaren Auslöser der Bronchokonstriktion. Asthmatischer mit Anstrengungsasthma oder anstrengungsinduzierter Bronchokonstriktion leiden also nicht an einer pathophysiologisch speziellen Form von Asthma, die Anstrengung ist vielmehr als Trigger zu sehen. Die Bronchialobstruktion tritt ungefähr 5 min nach einer körperlichen Anstrengung auf, erreicht nach 10 min den Höhepunkt und bildet sich nach 30–60 min zurück. Bei Kindern ist das Anstrengungsasthma besonders häufig. Bei Nichtasthmatischen wird die Bronchokonstriktion durch physikalische Reize wie Kälte und trockene Luft ausgelöst und tritt zu Beginn der Belastung auf (typischerweise z. B. beim Skilanglauf in kalter Luft). Häufig bessern sich die Symptome bei fortgesetzter, weniger intensiver Belastung (Walking through) oder können durch Aufwärmen verringert werden.

► **Berufsbedingtes und physikalisch oder chemisch irritatives Asthma.** Eine weitere Form ist das berufsbedingte Asthma, das durch industrielle und landwirtschaftliche Stäube, Dämpfe und Gase hervorgerufen wird. Man schätzt, dass 2–15 % der Astmatiker ein berufsbedingtes Asthma haben. Diesem liegt entweder eine durch IgE-Antikörper vermittelte Reaktion (Mehlstaub [Bäckerasthma], Proteasen, Platinsalze, Epoxidharze, Formaldehyd, Isocyanat usw.) zugrunde, oder es handelt sich um eine unspezifische Reizung der Atemwegsmukosa durch physikalische und chemische Noxen (Wärme, Kälte, inerte Stäube, Chlorverbindungen,  $\text{SO}_2$  usw.).

## Wissenswertes

### Psyche und Asthma

Es gibt es keine Hinweise für eine primäre Psychogenese des Asthma bronchiale. Asthmatischen unterscheiden sich von Nichtasthmatischen weder in ihrer „unbewussten“ seelischen Grundbefindlichkeit und Persönlichkeitsstruktur noch in ihrem Verhalten der Umwelt gegenüber. Ist dagegen einmal das Asthma da, so beeinflussen emotionale Impulse den Verlauf der Krankheit (z. B. Angst → Hyperventilation → Abnahme des  $\text{pCO}_2$  und/oder Abkühlung der Bronchialschleimhaut → Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen → Bronchospasmus).

## Bronchitis

Sie ist differenzialdiagnostisch vom Asthma bronchiale abzugrenzen. Man unterscheidet die akute von der chronischen Bronchitis, die weiter in die sog. einfache chronische Bronchitis und in die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD: Chronic obstructive pulmonary Disease) unterteilt wird. Letztere unterscheidet sich von der einfachen chronischen Bronchitis durch eine bronchiale Obstruktion, deren Nachweis sich auf eine pathologische Spirometrie stützt.

## Akute Bronchitis

Es handelt sich um eine akute Entzündung der Atemwege, die in der Regel durch Viren, wie z. B. Myxoviren (z. B. Influenza A, B, C, Parainfluenza, RS-Viren), Adenoviren und Picornaviren (z. B. Rhinoviren), verursacht ist. Die Abgrenzung von der akuten Exazerbation einer chronischen Bronchitis (s. unten) erfolgt durch die Anamnese.

Oft ist die akute Bronchitis eine Komponente der sog. Erkältungskrankheit, des „Common Cold“, deren häufigste Symptome Schnupfen, Schluckschmerzen und Husten sind. Die Erkrankung tritt endemisch auf, es besteht jedoch eine Krankheitshäufung in den Wintermonaten. Bei den Erregern handelt es sich vor allem um Rhinoviren, doch können auch Myxo-, Paramyxo-, Adeno- und RSV-Viren diese Erkrankung der Atemwege verursachen. Differenzialdiagnostisch ist der Schnupfen u. a. von allergi-

schen und toxisch verursachten (gewerbliche Gifte) Entzündungen sowie funktionell vasomotorischen Störungen der Nasenschleimhaut abzugrenzen.

## Chronische Bronchitis und chronisch obstruktive Lungenkrankheit

### Merke



Bei der chronischen Bronchitis handelt es sich um eine Erkrankung der Atemwege, die durch Husten und Auswurf gekennzeichnet ist. Als chronisch gilt das tägliche Vorkommen beider Symptome während mindestens dreier aufeinander folgender Monate pro Jahr im Verlauf von zwei aufeinander folgenden Jahren (WHO 1961).

Diese Definition der *chronischen Bronchitis* ist weltweit gebräuchlich und hat sich nicht nur für epidemiologische Belange, sondern auch in der Praxis und Klinik bewährt. Eine Differenzierung der chronischen Bronchitis in eine einfache und eine obstruktive Form ist von prognostischer Bedeutung. Eine chronisch obstruktive Lungenerkrankheit (*Chronic obstructive pulmonary Disease, COPD*) wird diagnostiziert, wenn eine nicht reversible, chronische Atemwegsobstruktion (FEV<sub>1</sub>/FVK pathologisch tief) vorliegt (► Tab. 6.10).

► **Ätiologie und Pathogenese.** Epidemiologische Studien zeigen, dass das *Tabakrauchen* insbesondere in Industrielanden die weitaus wichtigste, jedoch nicht einzige Ursache der chronischen Bronchitis ist. Weltweit betrachtet, ist die Exposition gegenüber Rauch beim Verbrennen von *organischen Substanzen* („biomass air pollution“) durch das Kochen über offenen Feuerstellen ein ebenfalls sehr wichtiger Grund für die COPD, insbesondere in ärmeren Ländern. Hierbei sind entsprechend häufig auch Frauen betroffen. Es wird zudem angenommen, dass die Exposition gegenüber Abgasen von Biomasse in der Kindheit eine spätere COPD fördert, insbesondere wenn weitere Noxen wie Rauchen dazukommen.

Für den Beginn und die Dauer der chronischen Bronchitis sind wahrscheinlich sowohl *exogene* als auch *endogene* Faktoren verantwortlich: Die Ätiologie ist multifaktoriell. Zu den *exogenen* Faktoren zählen neben dem Tabakrauchen und Biomasseabgasen die Noxen Luftver-

schmutzung (SO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>, O<sub>3</sub>, Staub, Ruß), berufliche Exposition mit toxischen Substanzen sowie virale und bakterielle Infekte.

► **Klinik.** Die diagnostischen klinischen Kriterien sind:

- **anamnestisch:** Angaben von Husten, Auswurf, selten mit Anfällen von Atemnot, oft nachts. Der COPD Assessment Test (CAT, [www.catestonline.org/english/index\\_German.htm](http://www.catestonline.org/english/index_German.htm)) hat sich als wertvolles Instrument zur Erfassung von Symptomen der Erkrankung bewährt und hilft bei der Beurteilung des Risikos von Exazerbationen und Hospitalisationen. Auch die modifizierte Dyspnoe-Skala des Medical Research Council ist für die klinische Beurteilung wichtig.
- **auskultatorisch:** verlängertes Exspirium, kontinuierliche und diskontinuierliche exspiratorische Nebengeräusche deuten auf eine bronchiale Obstruktion hin.
- Anhand der Symptome, Exazerbationen und der Spirometrie wird die COPD in verschiedene Gruppen eingeteilt.

► **Spirometrie.** Die Untersuchung der Lungenfunktion ergibt die typischen Befunde einer Obstruktion: Einschränkung vor allem des Erstsekundenvolumens und weniger auch der Vitalkapazität sowie des FEV<sub>1</sub>/FVK-Quotienten (► Tab. 6.10).

► **Röntgenthorax.** Der Röntgenbefund ist häufig normal. Pathologische Befunde umfassen eine vermehrte Lungzeichnung (Dirty Chest), Rarifizierung der Gefäßzeichnung und Überblähung. Ein Lungenemphysem kann durch die CT diagnostiziert werden.

► **Exazerbation.** Ausgesprochen typisch bei chronischer Bronchitis sind rezidivierende Verschlechterungen. Exazerbationen sind bedingt durch virale und bakterielle Infekte sowie durch Umwelteinflüsse. Häufige Exazerbationen verschlechtern die Lebensqualität des Patienten. Bei Patienten mit eingeschränkter Atemreserve sind Exazerbationen mit Atemnot in Ruhe oder bei geringster Belastung verbunden. Eine schwere, unbehandelte Exazerbation kann zur respiratorischen Erschöpfung und zum Exitus führen.

Auch sorgfältige Untersuchungen des Sputums lassen nicht in jedem Fall eine Sicherung einer bakteriellen Ursache einer Exazerbation zu. Auch zwischen den Exazerbationen sind die unteren Atemwege bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankheit mit Bakterien

Tab. 6.10 Chronisch obstruktive Lungenerkrankheit: Schweregradeinteilung nach GOLD\*.

Stadium	Definition	
Stadium I	leicht	FEV <sub>1</sub> /FVK < altersentsprechende Norm, FEV <sub>1</sub> % ≥ 80 % Soll
Stadium II	mittelschwer	50 % ≤ FEV <sub>1</sub> % < 80 % Soll
Stadium III	schwer	30 % ≤ FEV <sub>1</sub> % < 50 % Soll
Stadium IV	sehr schwer	30 % < FEV <sub>1</sub> % Soll

\* GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)

FEV<sub>1</sub>: Erstsekundenvolumen, FVK: forcierte Vitalkapazität

wie *Pneumokokken*, *Haemophilus influenzae* oder *Moraxella catarrhalis* besiedelt. Während einer bakteriell bedingten Exazerbation nimmt die Keimzahl zu und das Sputum wird eitrig. Bei Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankheit spielen auch weitere gramnegative Bakterien wie *Pseudomonas aeruginosa* eine Rolle. Eine kulturelle Sputumuntersuchung kann bei Verdacht auf eine solche Exazerbationsursache Hinweise für die Wahl einer adäquaten antibiotischen Therapie liefern.

Eine *chronische Bronchitis* kann auch durch Inhalation von Stäuben ausgelöst werden. Dies wird z.B. bei Steinbauern (Silikatstaubexposition) und weiteren mit starker *Staubexposition* verbundenen Berufen beobachtet. So erkranken Landwirte, die oft einer großen Menge von organischen Feinstäuben ausgesetzt sind, häufiger an einer COPD als Personen aus nicht landwirtschaftlichen Berufen.

## Erkrankungen der kleinen Atemwege (Bronchiolen)

Bronchiolen sind kleine (< 2 mm Innendurchmesser), periphere Atemwege, deren Wände keinen Knorpel besitzen. Sie sind bei vielen verschiedenen Lungenerkrankungen mitbeteiligt. Bei Erwachsenen tragen sie – im Gegensatz zu Kindern – normalerweise wenig zum gesamten Atemwegswiderstand bei. Sind die peripheren Atemwege jedoch entzündlich verändert, kann es auch bei Erwachsenen zu einer erheblichen obstruktiven Ventilationsstörung kommen.

► **Einteilung.** Die Einteilung der Erkrankungen der Bronchiolen erfolgt nach klinischen, ätiologischen und pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten. Man unterscheidet *primäre Erkrankungen der Bronchiolen* (z.B. akute Bronchiolitis, konstriktive Bronchiolitis, diffuse Panbronchiolitis, respiratorische Bronchiolitis) von *interstitiellen Lungenerkrankungen mit bronchiolarer Beteiligung* (z.B. Bronchiolitis bei Hypersensitivitätspneumonitis, Bronchiolitis assoziiert mit desquamativer interstitieller Pneumonitis bei Rauchern).

► **Akute Bronchiolitis.** Diese bei *Kindern*, vor allem bis zu 2 Jahren, häufige Erkrankung beruht meist auf Infektionen durch das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV), aber auch durch Influenza-, Parainfluenza- und weitere Viren sowie Mykoplasmen und Chlamydien. Sie manifestiert sich mit Husten, Giemen, Tachypnoe und verlängertem Exspirium.

Bei *Erwachsenen* ist die symptomatische akute Bronchiolitis seltener. Sie kann ebenfalls durch Virus- und Mykoplasmeninfekte der Atemwege verursacht werden und tritt im Rahmen der Inhalation von Reizgasen auf.

► **Konstriktive Bronchiolitis.** Sie entspricht pathologisch-anatomisch einer konzentrischen Verengung von membranösen und respiratorischen Bronchioli durch pe-

ribronchiolare entzündliche Infiltrate, die schließlich zur vollständigen narbigen Obliteration führen. *Lungenfunktionell* besteht eine irreversible obstruktive Ventilationsstörung, evtl. kombiniert mit einer meist weniger ausgeprägten Restriktion und einer Gasaustauschstörung. Das Thoraxröntgenbild ist oft normal. Hingegen werden in der CT (besonders bei Aufnahmen in Expiration) typischerweise klar umschriebene Zonen mit stark unterschiedlicher Transparenz dargestellt (Mosaikmuster).

Die konstriktive Bronchiolitis tritt im Rahmen von Kollagenosen auf (chronische Polyarthritis, Sjögren-Syndrom), aber auch nach Virusinfekten, nach Inhalation mit toxischen Gasen ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{O}_3$ , Phosgen), nach Therapie mit Penicillamin und Gold und nach Knochenmark- (als Ausdruck einer Graft-versus-Host-Reaktion) und Lungentransplantation (im Rahmen einer akuten oder chronischen Abstoßung). Außerdem wurde eine idiopathische Form beschrieben. Der Verlauf der konstriktiven Bronchiolitis ist oft progredient und führt zu Dyspnoe und Ateminsuffizienz.

► **Diffuse Panbronchiolitis.** Es handelt sich um eine vor allem in Japan bei Patienten mit bestimmten HLA-Typen vorkommende idiopathische Erkrankung der kleinen Atemwege. Sie ist durch Symptome der chronischen Bronchitis, rezidivierende Sinusitiden und progressive respiratorische Insuffizienz gekennzeichnet. Der Verlauf wird durch eine langfristige Verabreichung von Makrolid-antibiotika günstig beeinflusst.

► **Respiratorische Bronchiolitis.** Manche Raucher entwickeln diese spezifische Form einer Bronchiolitis, die durch Akkumulation von pigmentierten Makrophagen im Lumen der respiratorischen Bronchiolen gekennzeichnet ist und sich computertomografisch als Mikronoduli im Lungenparenchym manifestiert. Die respiratorische Bronchiolitis kann zusammen mit einer interstitiellen Pneumopathie („respiratory bronchiolitis interstitial lung disease“, RB-ILD) und mit einer desquamativen Form einer interstitiellen Pneumonitis („desquamative interstitial pneumonitis“, DIP) auftreten. Die Symptome bestehen in diesen Fällen in Husten, Auswurf und Anstrengungs-dyspnoe. Auskultatorisch hört man inspiratorische Rasselgeräusche. Nach Sistieren des Inhalierens von Zigarettenrauch bilden sich die Veränderungen weitgehend zurück.

► **Organisierende Pneumonie.** Diese auch als kryptogene organisierende Pneumonie bzw. früher als „idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia“ (idiopathische BOOP) bezeichnete Erkrankung gehört zu den Lungenerkrankungen, bei denen sowohl das Parenchym als auch die Bronchiolen beteiligt sind. Die histologischen Veränderungen umfassen typischerweise polypoide intraluminale Zapfen von proliferierenden Fibroblasten und Myofibroblasten, die die Bronchiolen, die Ductus alveolares und teilweise die Alveolen ausfüllen. Im Gegensatz

zur konstriktiven Bronchiolitis sind die pathologischen Veränderungen somit nicht vorwiegend periluminal, sondern intraluminal lokalisiert. Dieses morphologische Muster ist zwar charakteristisch, aber nicht spezifisch.

**Sekundäre Formen** der organisierenden Pneumonie treten bei Kollagenosen (z.B. chronische Polyarthritis), Infektionen, nach Einnahme von Medikamenten (Amiodaron), nach Aspiration sowie nach Radiotherapie der Lunge, aber auch der Mamma wegen eines Karzinoms auf.

Bei der *idiopathischen Form* finden sich hingegen keine solchen bekannten auslösenden Faktoren. Es sind meist ältere Patienten betroffen. Sie leiden unter nicht produktivem Husten, Dyspnoe, Fieber, sowie Appetit- und Gewichtsverlust. Man hört inspiratorische Rasselgeräusche. Radiologisch treten bilaterale, fleckige Infiltrate oder Konsolidationen auf, deren Lokalisation im Verlauf der Erkrankung wechselt. Die Diagnose der idiopathischen kryptogenen organisierenden Pneumonie erfordert einen Ausschluss von auslösenden Ursachen, insbesondere von Infektionen, mittels einer bronchoalveolären Lavage und in der Regel eine Lungenbiopsie. Die Erkrankung spricht

meist gut auf eine mehrmonatige Therapie mit systemischen Kortikosteroiden an.

Die Hypersensitivitätspneumonitis und weitere interstitielle bzw. diffus infiltrative Lungenerkrankungen können ebenfalls mit Bronchiolitis einhergehen.

## Lungenemphysem

► **Definition.** Das Lungenemphysem, eine Komponente der COPD, wird *pathologisch-anatomisch* definiert als permanente Erweiterung und Destruktion der verschiedenen Anteile des Azinus, der am Gasaustausch beteiligten morphologischen Einheit der Lunge. Intra vitam können diese anatomischen Veränderungen nur indirekt durch eine Synopsis von klinischen und funktionellen Befunden vermutet und durch radiologische Befunde (hochauflösende CT) untermauert werden. Typische funktionelle Befunde beim fortgeschrittenen Lungenemphysem umfassen die erhöhte Lungen-Compliance, die mit einer Überblähung einhergeht, eine besonders expiratorisch wirksame Bronchialobstruktion (Bronchialkollaps) sowie eine Diffusionsstörung (► Abb. 6.7).

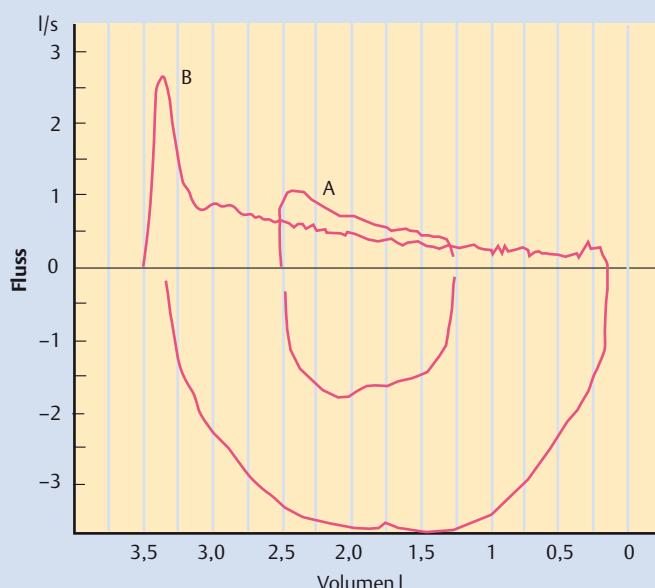


Abb. 6.7 COPD mit Lungenemphysem. Fluss-Volumen-Kurve und Werte der Spirometrie bei fortgeschrittenen chronisch obstruktiver Lungenerkrankung mit Lungenemphysem. Die Fluss-Volumen-Kurve zeigt eine maximale Einschränkung der expiratorischen Flusswerte (expiratorischer Kollaps). Die Spirometrie dokumentiert eine schwere obstruktive Ventilationsstörung, die sich nach Inhalation kaum ändert, eine Überblähung und eine Einschränkung der CO-Diffusionskapazität. A: Ruheatmung. B: forcierte In- und Exspiration. FEV<sub>1</sub>: Erstsekundenvolumen, FVK: forcierte Vitalkapazität, RV: Residualvolumen, TLK: totale Lungenkapazität.

	vor Inhalation		nach Inhalation	
FVK	3,38 l	88%	3,37 l	86%
FEV <sub>1</sub>	1,04 l	35%	1,19 l	42%
FEV <sub>1</sub> /FVK	0,37%		0,42%	
TLK	8,52 l	126%		
RV	5,10 l	199%		
CO-Diffusion	44 %			

Das Lungenemphysem bildet zusammen mit der chronischen Bronchitis und der Bronchiolitis das pathologisch-anatomische Substrat der COPD. Bei einem individuellen Patienten sind diese 3 Komponenten unterschiedlich ausgeprägt. Bei fortgeschrittenen Formen der COPD besteht meist ein ausgeprägtes Lungenemphysem.



**Abb. 6.8 Heterogenes Lungenemphysem.** CT eines ausgesprochen heterogenen Lungenemphysems bei einem Raucher. Neben weniger emphysematös verändertem Lungengewebe finden sich völlig destruierte Lungenabschnitte.

### Wissenswertes

#### Emphysemformen

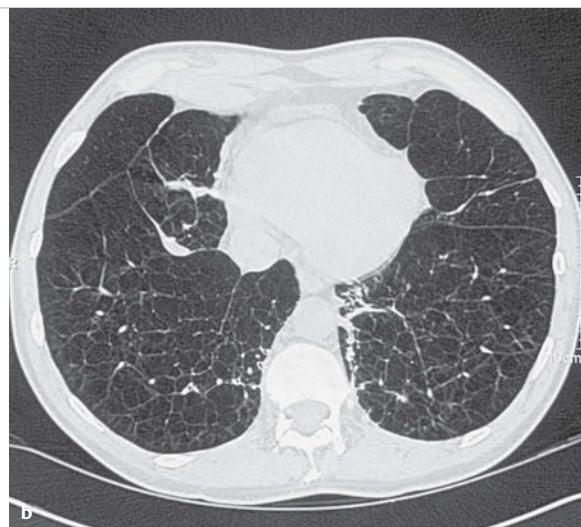
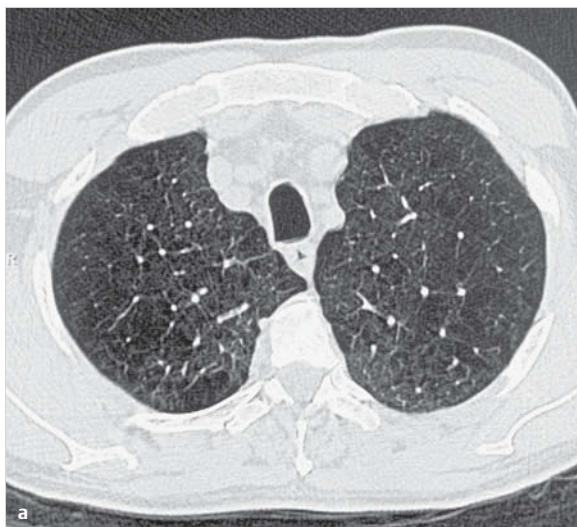
Je nachdem, welcher Teil des Azinus präferenziell betroffen ist, kann man pathologisch-anatomisch folgende Emphysemformen unterscheiden:

- zentrilobuläres oder zentriazinäres Emphysem: Befall des proximalen Azinus, der Bronchioli respiratorii
- panlobuläres oder panazinäres Emphysem: Befall des gesamten Azinus
- paraseptales oder periazinäres Emphysem: Befall des distalen Azinus, der Alveolen

Diese histologische Einteilung ist nur von beschränkter klinischer Bedeutung.

Das *zentrilobuläre Emphysem* findet sich vorwiegend bei Rauchern und ist vor allem in den oberen Lungenzonen lokalisiert. Dies im Gegensatz zum *panlobulären Emphysem*, das vor allem die unteren Zonen befällt und typischerweise bei homozygotem  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel gesehen wird.

Von größerer Bedeutung im Hinblick auf chirurgische Therapiemaßnahmen (Lungenvolumenreduktion) ist die auf Computertomogrammen (► Abb. 6.8, ► Abb. 6.9 und ► Abb. 6.10) basierende Einteilung des Emphysems in bullöse, heterogen verteilte, homogene und intermediär-heterogene Formen. Als Bulla bezeichnet man eine nicht von einer speziellen Membran oder anderen Gewebeschicht umgebene Zone mit emphysematös destruiertem Lungengewebe mit einem Durchmesser von mehr als 3–5 cm.



**Abb. 6.9 Lungenemphysem bei  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel.**

a Die kranialen Lungenanteile sind noch relativ gut erhalten.

b Die basalen Lungenabschnitte sind dagegen stark emphysematös zerstört.



Abb. 6.10 Farbkodierte quantitative CT bei schwerem Lungenemphysem. Dichtewerten unter -910 HU ist die Farbe Violett zugeordnet.

► **Klinik.** Die meisten Patienten, die an einem ausgeprägten Emphysem leiden, präsentieren sich mit starker Atemnot (früher als sog. *Pink Puffer* bezeichnet). Diese Patienten sind in der Regel untergewichtig und asthenisch (respiratorische Kachexie). Es findet sich keine oder nur eine geringe Hypoxämie, der arterielle  $pCO_2$  ist nur bei fortgeschrittensten Formen erhöht (respiratorische Globalinsuffizienz). Erst bei körperlicher Belastung kommt es zu einem deutlichen Absinken des  $pO_2$  und zu einem Anstieg des pulmonalen Drucks. Als Ausdruck der starken Lungenüberblähung wird das abgeflachte Zwerchfell als Atemmuskel ineffizient und man beobachtet eine ausgeprägte inspiratorische Aktivierung der auxiliären Atemmuskulatur (Mm. sternocleidomastoidei und Mm. scaleni). Thorax und Abdomen bewegen sich bei der Atmung nicht synchron, sondern gegenläufig (paradoxes Atemmuster). Der Klopfschall über den Lungen ist hypersonor, die Lungen-Zwerchfell-Grenzen stehen tief und die absolute Herz- und Leberdämpfung ist aufgehoben.

Andere Emphysempatienten sind eher pyknisch, stark übergewichtig und in ihrer Atemnot weniger eingeschränkt (früher als sog. *Blue Bloater* bezeichnet). Typischerweise besteht hier eine respiratorische Globalinsuffizienz. Als Folge der chronischen Hypoxämie entwickelt sich eine Polyglobulie, die ein Erkennen der Hypoxämie erleichtert. Die regelmäßig vorhandene pulmonale Hypertonie führt zum Cor pulmonale, das im dekompensierten Zustand aufgrund von Beinödemen, Aszites und Stauung der Halsvenen diagnostiziert wird. Es ist aber wichtig zu erwähnen, dass es viele Mischtypen von Emphysempäsentationen gibt. Bei übergewichtigen Emphysempatienten wird häufig eine Akzentuierung der Hypoxämie während des Schlafs beobachtet. Zudem besteht im Rah-

men des Übergewichts gehäuft ein assoziiertes obstruktives Schlafapnoe-Syndrom. Da der Atemantrieb beim Emphysem mit respiratorischer Globalinsuffizienz über die Hypoxämie getriggert ist, darf eine Sauerstofftherapie nur unter Überwachung des Patienten und der Blutgase ( $pCO_2$  und pH) erfolgen.

► **Diagnostik.** Nur mittelschwere bis schwere Formen eines Lungenemphysems lassen sich klinisch und auf einem konventionellen Thoraxröntgenbild diagnostizieren. Ein sensitiver funktioneller Parameter ist die reduzierte Diffusionskapazität. Bei fortgeschrittenen Formen besteht eine irreversible Lungenüberblähung (Plethysmografie). Die sensitivste Methode, um ein Lungenemphysem zu diagnostizieren, ist die hochauflösende CT.

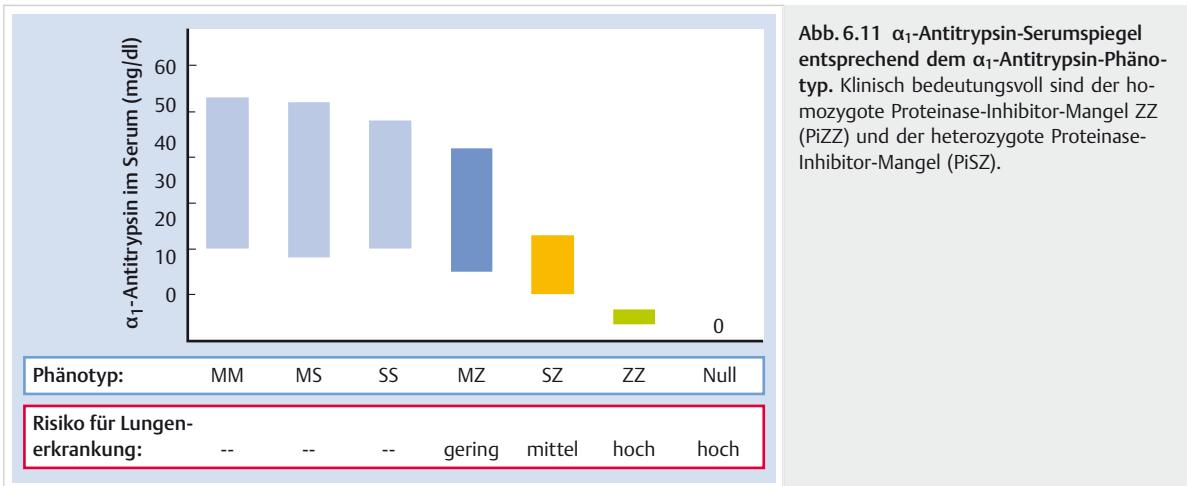
► **Ätiologie.** Wie bei der chronischen Bronchitis ist auch beim Lungenemphysem das Inhalieren von *Zigarettenrauch* im europäischen Raum die wichtigste Ursache. Weltweit steht wiederum die Inhalation von *organischem Rauch* (Biomass) durch Kochen über offenem Feuer im Vordergrund. Weitere, z.T. berufsbedingte inhalative Noxen spielen eine zusätzliche Rolle. Die homozygote (PiZZ) und die heterozygote (PiSZ) Form des kongenitalen  $\alpha_1$ -*Antitrypsin-Mangels* stellen die einzigen heute bekannten und etablierten genetischen Störungen dar, die die Entwicklung eines Lungenemphysems bei Rauchern stark begünstigen. Der Mangel einer wichtigen protektiven Antiprotease führt zu einer Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten der das Lungengewebe zerstörenden Proteasen. Die Proteasen (Elastase, Kollagenase) stammen aus zerfallenden Neutrophilen, die vor allem bei Rauchern im Lungenparenchym sequestriert werden (neutrophile Alveolitis). Raucher mit einem homozygoten  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel werden im Alter zwischen 40 und 50 Jahren invalid, Nichtraucher entwickeln erst im höheren Alter ein Lungenemphysem und haben eine normale Lebenserwartung (► Abb. 6.11).

### Merke

M!

Das Lungenemphysem ist eine wichtige Komponente der fortgeschrittenen chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Da im Einzelfall der Beitrag der einzelnen Pathologien (Bronchitis, Bronchiolitis, Emphysem) nur ungenau abgeschätzt werden kann, spricht man besser generell von COPD. Diese ist spirometrisch als irreversible obstruktive Ventilationsstörung klar definiert.

► **Lokalisiertes bullöses Emphysem.** Bei dieser seltenen, nicht durch Rauchen verursachten Erkrankung finden sich, vorzugsweise in den Oberlappen, raumfordernde Bullae, die das übrige nur wenig oder nicht durch Emphysem veränderte Lungengewebe komprimieren können.



**Abb. 6.11**  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Serumspiegel entsprechend dem  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Phänotyp. Klinisch bedeutsam sind der homozygote Proteinase-Inhibitor-Mangel ZZ (PiZZ) und der heterozygote Proteinase-Inhibitor-Mangel (PiSZ).

## Bronchiektasen

► **Definition.** Zu den seltenen, klinisch aber nicht weniger bedeutsamen chronischen Atemwegserkrankungen gehören Bronchiektasen. Man versteht darunter eine fehlende Verjüngung und irreversible Dilatation von Bronchien. Typisch ist chronischer Husten, häufig verbunden mit starkem Auswurf.

► **Ätiologie und Pathogenese.** Man unterscheidet 2 Formen von Bronchiektasen: lokalisierte und generalisierte. Die lokalisierten Formen können einen oder mehrere Lungenlappen betreffen. Sie sind Folge eines meist in der Kindheit durchgemachten Infektes. Bei generalisierten Bronchiektasen muss als Ursache eine Systemerkrankung gesucht werden. Die Form der Bronchiektasen (tubulär, varikös, sackförmig) lässt nicht auf ihre Ätiologie schließen. Bei Bronchiektasen im Rahmen von Systemerkrankungen sind häufig auch die oberen Atemwege chronisch entzündlich verändert (chronische Rhinosinusitis). Diese Systemerkrankungen sind:

- zystische Fibrose (Mukoviszidose)
- primäre Ziliendyskinesien (Sonderform: Kartagener-Syndrom, ► Abb. 6.12)
- „Common variable Immunodeficiency Syndrome“ (CVID) und angeborene Immunmangelsyndrome
- Bronchiektasen im Rahmen eines Z. n. Bronchiolitis (z. B. bei rheumatoider Arthritis), bei allergischer bronchopulmonaler Aspergillose (APBA), Colitis ulcerosa, Zöliakie, Yellow-Nail-Syndrom

► **Klinik.** Die Leitsymptome chronischer Husten und Auswurf können auf das Vorliegen von Bronchiektasen hinweisen. Die für Bronchiektasen typische maulvolle morgendliche Expektoration ist nur bei schweren Fällen vorhanden. Fehlender Auswurf schließt Bronchiektasen nicht aus. Eine gefürchtete Komplikation ist die „Major-Hämoptoe, eine Blutung aus arrodierten Bronchialarterien.

► **Diagnostik.** Der *Auskultationsbefund* ist typisch: Früh- bis mittelinspiratorische grobblasige Rasselgeräusche deuten auf Bronchiektasen vor allem dann hin, wenn sie streng lokalisiert vorhanden sind. Sind auch die kleinen Atemwege generalisiert entzündlich destruiert, kann klinisch eine Obstruktion vermutet und spirometrisch dokumentiert werden. Bei erheblichen entzündlich bedingten narbigen Veränderungen der Lungen ist spirometrisch eine gemischte obstruktive-restriktive Ventilationsstörung nachweisbar.

Das *Sputum* von Bronchiektasepatienten enthält häufig eine Mischflora aus *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae* sowie *Staphylococcus aureus*. Bei langjährigem Bronchiektaseleiden finden sich häufig *Pseudomonas aeruginosa* oder andere gramnegative Bakterien (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*). In regelmäßigen Abständen soll kulturell nach atypischen Mykobakterien, speziell nach *Mycobacterium-avium*-intracellulare gesucht werden.

In den meisten Fällen sind im gewöhnlichen *Thoraxröntgenbild* streifige Verdichtungen, angedeutete tubuläre Strukturen oder zystenartige Gebilde sichtbar, die den Verdacht auf Bronchiektasen erwecken. Lokalisierte Bronchiektasen finden sich am häufigsten in den posterioren Unterlappensegmenten, im Mittellappen und in der Lingula. Diffuse Bronchiektasen sind häufig in den Oberlappen ausgeprägter als in den Unterlappen. Ein normales Thoraxröntgenbild schließt aber wenig ausgeprägte (tubuläre) Bronchiektasen nicht aus. Computertomografisch ist die Bronchiektase definiert als Bronchus, dessen Außendurchmesser größer ist als jener der begleitenden Lungenarterie (► Abb. 6.13). Oft ist die Bronchialwand verdickt. Die fehlende Verjüngung ist manchmal sichtbar, wenn ein Bronchus in der Ebene des computertomografischen Schnittbildes verläuft.

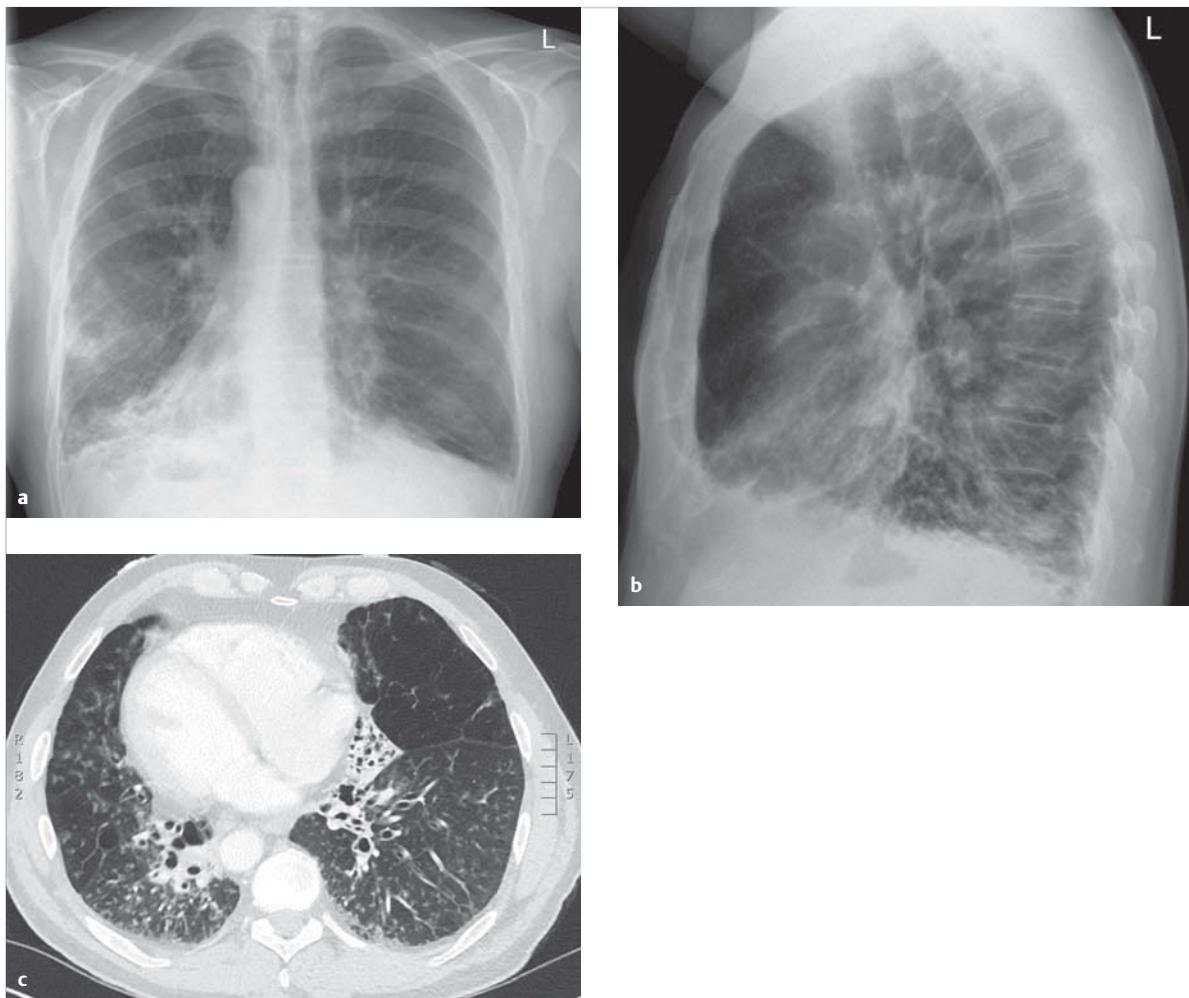


Abb. 6.12 Kartagener-Syndrom. 58-jähriger Patient.

- a Das Thoraxröntgenbild zeigt die rechtsseitige Position des Herzens und der Aorta sowie streifige Verschattungen und Konsolidationen in beiden Unterlappen, rechts mehr als links. Der Thorax zeigt eine Fassform als Zeichen der Überblähung.
- b Seitaufnahme.
- c Im CT sind Bronchiektasen, Zysten und teilweise kollabierte Lungenabschnitte beidseits zu erkennen, daneben auch überblähte Lungenareale.

## Zystische Fibrose (Mukoviszidose)

► **Häufigkeit und Pathogenese.** Diese Erkrankung gehört zu den häufigsten autosomal-rezessiven Erbleiden. Sie betrifft bei uns eine von 2000–3 000 Lebendgeburten. Die Erkrankung beruht auf Mutationen (vor allem der Δ508-Mutation) eines auf Chromosom 7 lokalisierten Gens, dessen Produkt das sog. „Cystic-Fibrosis-transmembrane-Conductance-Regulator“-(CFTR-)Eiweiß ist. Es ist Bestandteil eines komplexen Chloridkanals, der in allen exokrinen Geweben gefunden wird. Der gestörte Chlorid- und Wassertransport ist die Ursache für visköse Sekrete in der Lunge, dem Pankreas, der Leber, dem Darm und dem Reproduktionstrakt. Er ist auch für einen erhöhten

Salzgehalt im Schweiß verantwortlich, was beim *Schweißtest* zur Diagnose der zystischen Fibrose genutzt wird. Zusätzliche diagnostische Tests umfassen genetische Analysen und transepitheliale elektrische Potenzialmessungen an der Nasenschleimhaut.

► **Klinik.** Im Erwachsenenalter steht die *Lungenpathologie* mit Bronchiektasen, Bronchiolitis, rezidivierenden Bronchialinfekten und progredienter Verschlechterung der Lungenfunktion im Vordergrund. Die exo- und auch endokrine Pankreasinsuffizienz (Diabetes mellitus) macht weniger therapeutische Probleme. Die Bronchien und auch die Nasennebenhöhlen der meisten erwachsenen Patienten mit zystischer Fibrose sind mit *Pseudomonas*



Abb. 6.13 Ausgeprägte Bronchioktassen im linken Unterlappen. Die Bronchioktassen sind z. T. völlig mit Sekret gefüllt.

aeruginosa besiedelt, einem Keim, der auch durch intravenöse antibiotische Behandlung nur noch bezüglich Konzentration beeinflusst, aber nicht mehr ausgerottet werden kann.

Die Patienten sind durch einen *chronischen Husten und Auswurf* geplagt. Mit zunehmender Verschlechterung der Lungenfunktion entwickelt sich Atemnot. Patienten mit dieser Erkrankung sind trotz Substitution mit Pankreas-enzymen meist untergewichtig. Bei fortgeschrittener Lungenerkrankung findet man einen überblähten Thorax und auskultatorische Befunde, die zur Bronchialobstruktion und Bronchioktassen passen.

In praktisch allen Fällen sind *Trommelschlegelfinger/Uhrglasnägel* vorhanden. Diese sind auch typisch bei Patienten mit einem zyanotischen Herzfehler und als paraneoplastische Manifestation eines nicht kleinzelligen Bronchuskarzinoms.

### Primäre ziliäre Dyskinesie

Kartagener hat als Erster Patienten mit chronischer Rhinosinusitis, Bronchioktassen und einem Situs inversus beschrieben. Diese auch heute noch als *Kartagener-Trias* bezeichnete Konstellation ist auf eine kongenitale Störung der Zilienstruktur und -funktion zurückzuführen. Man spricht heute von primärer ziliärer Dyskinesie (immotiles

oder dysmotiles Ziliensyndrom). Diese autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die bei Männern und Frauen gleich häufig mit einer Prävalenz von 1 auf 20 000–30 000 gesehen wird, geht nur in der Hälfte der Fälle mit einem Situs inversus einher (► Abb. 6.12). Zugrunde liegen verschiedene ultrastrukturelle oder funktionelle Ziliendefekte, die eine Störung des Zilienschlages zur Folge haben. Die meisten Männer sind aufgrund von immotilen Spermien infertil und nur rund die Hälfte der Frauen wird schwanger. Die gestörte mukoziliäre Clearance prädisponiert zu chronischen Infekten der oberen und unteren Atemwege. Im Erwachsenenalter sind in der Regel Bronchioktassen zu diagnostizieren.

### Erworbenes Immunmangelsyndrome (Common variable Immunodeficiency Syndrome, CVID)

Diese in der klinischen Präsentation heterogene immunologische Störung ist durch eine Hypogammaglobulinämie sowie rezidivierende Infekte der oberen und unteren Luftwege charakterisiert. Weitere Manifestationen bestehen aus einer Malabsorption mit Diarrhö, die mit einem gehäuften Auftreten von gastrointestinalen Lymphomen assoziiert ist. Die Pathophysiologie ist schlecht verstanden, besteht aber im Wesentlichen aus einer beeinträchtigten Differenzierung von B-Zellen mit gestörter Sekretion von Immunglobulinen. Für ein CVID-Syndrom typisch ist ein erniedrigter IgG-Serumspiegel, fast immer assoziiert mit einem fehlenden oder tiefen IgA.

### Allergische bronchopulmonale Aspergillose (APBA)

Diese Erkrankung soll gesucht werden bei Patienten, die unter einem schwierig zu behandelnden Asthma bronchiale leiden. Die zugrunde liegen Störung besteht in einer verstärkten IgE-vermittelten Immunantwort auf Aspergillen. Typisch sind eine Bluteosinophilie, ein stark erhöhter IgE-Titer sowie IgE und präzipitierende Antikörper gegen Aspergillen. Die Patienten husten kautschukartige Bronchiausgänge, die Aspergillen enthalten, aus. Im Thoraxröntgenbild sieht man fingerartige Verschattungen und in der CT können die für diese Erkrankung typischen zentralen Bronchioktassen gesehen werden.

Weitere seltene Erkrankungen des Bronchialbaums sind die *Tracheobronchomegalie* (Mounier-Kuhn-Syndrom) und das *William-Campbell-Syndrom* (fehlende Knorpel). Andere rare Ursachen für bronchiale Beschwerden sind die *Polychondritis* und die *tracheobronchiale Papillomatose*.



## 6.4 Durch kardiovaskuläre Erkrankungen bedingte Dyspnoe

II

F. R. Eberli

### 6.4.1 Einführung und differenzial-diagnostische Kriterien

#### Wissenswertes

##### Pathophysiologie der kardialen Dyspnoe

Die kardiale Dyspnoe ist ein Kardinalsymptom der Herzinsuffizienz. Die vom Patienten subjektiv empfundene Atemnot kann dabei vom Gefühl, etwas mehr atmen zu müssen, bis hin zum Erstickungsgefühl reichen. Die kardiale Dyspnoe wird in den allermeisten Fällen durch eine Lungenstauung verursacht. Durch eine Störung der Pumpleistung des Herzens kommt es zu einem ungenügenden Abfluss des Blutes aus dem pulmonalvenösen System und damit zu einem Anstieg des pulmonalkapillären Drucks. Das vermehrte Flüssigkeitsvolumen in der Lunge führt zu einem Anschwellen des Lungengewebes und der Bronchialschleimhäute und zu einer Abnahme der Dehnbarkeit (Compliance) der Lunge. Mit zunehmender Stauung kommt es auch zu Flüssigkeitsaustritt in die Alveolen, je nach Schweregrad von den basalen Lungenanteilen bis zu den apikalen Anteilen. Im ausgeprägtesten Fall, dem akuten Lungenödem, ist in der ganzen Lunge der Alveolarraum mit Flüssigkeit gefüllt, und die Flüssigkeit kann als schaumiges Sekret über die oberen Luftwege austreten.

#### Abgrenzung kardialer Dyspnoe von Dyspnoe anderer Ursachen

► **Akute Dyspnoe.** Die akute Dyspnoe kann, wenn nicht vom Herzen verursacht, durch Krankheiten im Bereich der Atemwege, des Lungenparenchyms oder der Lungengefäß, des Nervensystems und des Stoffwechsels auftreten und durch psychogene Ursachen oder Vergiftungen hervorgerufen werden (s. ►Tab. 6.2). Zur Diagnostik müssen neben dem Schweregrad der Dyspnoe auch die Zeichen der gestörten Atmung, die Atemfrequenz, Atemtiefe, der Atemtyp und Stridor erfasst werden. In der körperlichen Untersuchung geben die Lungenauskultation (nicht klingende, diskontinuierliche Rasselgeräusche, verlängertes Exspirium, abgeschwächtes einseitiges Atemgeräusch, Giemen etc.) und Zeichen der Rechts- oder Linksherzinsuffizienz (Einflusstauung, periphere Ödeme) Hinweise auf die mögliche Ursache. Wichtig ist es, auch die Zeichen der respiratorischen Insuffizienz (Zyanose, Kaltschweißigkeit, Unruhe, fehlende Vigilanz) zu suchen. Pulsoxymetrie und Blutgasanalyse geben schnelle Hinweise auf die Ursache (Hypoxie vs. Hyperkapnie).

#### Merke

Die akute kardiale Dyspnoe ist gelegentlich schwer von der Dyspnoe anderer Ätiologie, insbesondere der pulmonalen Dyspnoe, zu unterscheiden. Differenzialdiagnostische Hilfsmittel sind eine genaue Dyspnoeanamnese, eine sorgfältige kardiale und pulmonale Anamnese, die klinische Untersuchung im Hinblick auf eine Herzinsuffizienz oder andere kardiale Erkrankungen, die Laboruntersuchungen und die apparativen Tests wie EKG, Thoraxröntgen, Echokardiografie, Spirometrie und Spiroergometrie.

► **Chronische Dyspnoe.** Bei der chronischen Dyspnoe ist die Abgrenzung der kardialen Ursachen von den übrigen Ursachen (s. ►Tab. 6.3) in vielen Fällen aus der Anamnese, der körperlichen Untersuchung und der ersten apparativen Diagnostik und Laboruntersuchung möglich. Gelegentlich müssen aber extensive Untersuchungen durchgeführt werden, um die Ursache der Dyspnoe zu diagnostizieren. Erfahrungsgemäß ist die Diagnose bei folgenden Krankheiten oder Krankheitskomplexen schwierig: pulmonale Hypertonie, Kollagenose, Pleura-/Perikarderkrankungen, Trainingsmangel, psychogene Ursachen (► Abb. 6.14).

#### Hinweise aus Anamnese und Symptomen

Sowohl die kardiale als auch die pulmonale Dyspnoe manifestieren sich am häufigsten als Anstrengungsdyspnoe und führen in der Regel zu einer oberflächlichen schnellen Atmung (Tachypnoe). Patienten beschreiben gelegentlich die Atemnot bei der pulmonalen Dyspnoe als Schwierigkeit, richtig einatmen zu können, und als Unfähigkeit, genügend Luft einzutragen. Kardiale Patienten beschreiben die Dyspnoe mehr als Lufthunger und Erstickung. Dekonditionierte Patienten beschreiben die Dyspnoe einfach als „schweres Atmen“. Noch mehr als die pulmonale Dyspnoe verstärkt sich die kardiale Dyspnoe im Liegen (Orthopnoe). Sehr spezifisch sind auch anamnestische Berichte über eine paroxysmal-nächtliche Dyspnoe, die praktisch pathognomisch ist für eine kardiale Dyspnoe und nur gelegentlich auch bei Asthma und COPD vorkommt.

#### Merke

Orthopnoe und paroxysmal-nächtliche Dyspnoe sind typisch für eine kardiale Ursache der Dyspnoe.



**Anamnestische Hinweise** auf eine kardiale Ursache der Dyspnoe sind Angaben von Angina pectoris, eines durchgemachten Myokardinfarktes, einer Hypertonie, Hypercholesterinämie oder eines Diabetes. Ebenfalls für eine kardiale Ursache sprechen Angaben über eine mit oder vor der Dyspnoe aufgetretene verminderte Leistungsfähigkeit, einhergehend mit Völlegefühl, Gewichtszunah-

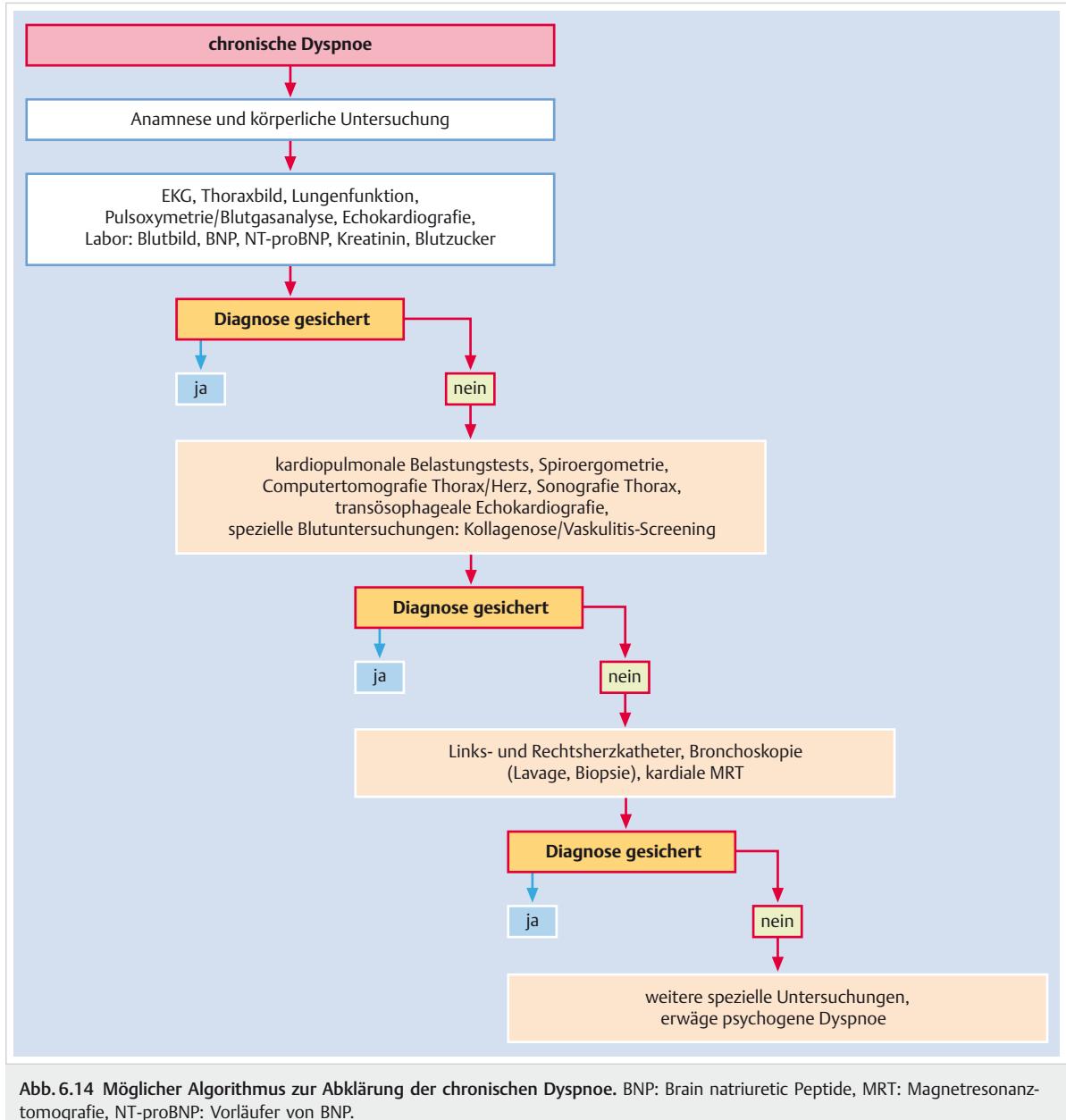


Abb. 6.14 Möglicher Algorithmus zur Abklärung der chronischen Dyspnoe. BNP: Brain natriuretic Peptide, MRT: Magnetresonanztomografie, NT-proBNP: Vorläufer von BNP.

me und Nykturie. Für eine pulmonale Genese der Dyspnoe sprechen anamnestische Hinweise auf eine obstruktive Lungenerkrankung, Asthma, Heuschnupfen, Atemnotanfälle, Husten und eitriger Auswurf.

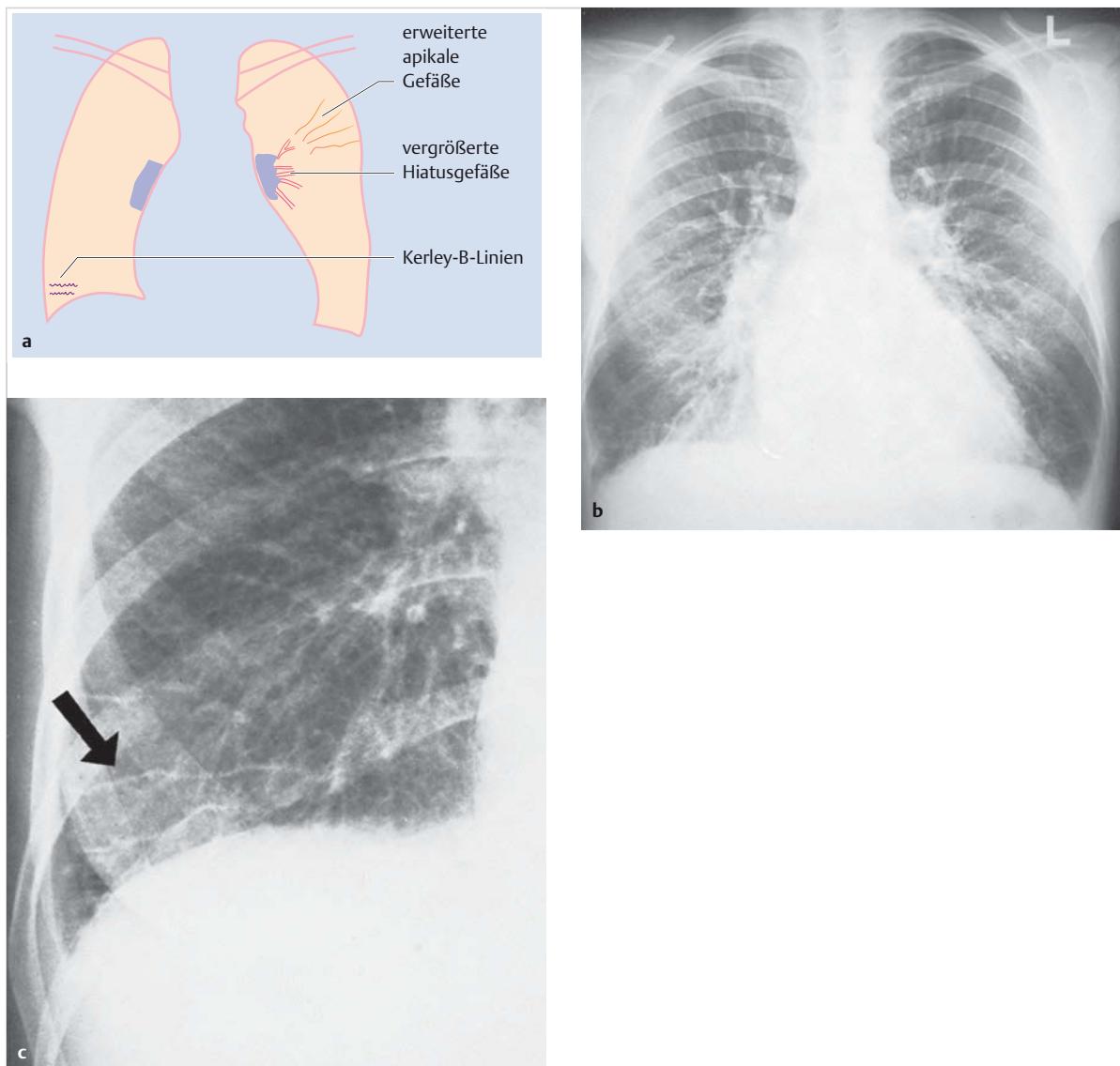
In der *klinischen Untersuchung* finden sich bei der kardialen Dyspnoe häufig diskontinuierliche, nicht klingende Nebengeräusche (feuchte Rasselgeräusche) an der Lungenbasis oder je nach Schweregrad über der ganzen Lunge. Daneben bestehen häufig trockene Rasselgeräusche, das sog. Giemen, das als kontinuierliches Geräusch von klingendem Charakter, vor allem im Exspirium, imponiert (Asthma cardiale). Giemen tritt bei stärkerer Stauung auf und findet sich gehäuft bei paroxysmaler nächtlicher

Dyspnoe. Das Vorliegen einer Zyanose, eines Fassthoraxes, grobblasiger Rasselgeräusche und eines akzentuierten 2. Herztons sprechen dagegen eher für eine pulmonale oder pulmonalvaskuläre Ätiologie der Dyspnoe. Ein 3. Herzton, ein deutliches Herzgeräusch und feuchte Rasselgeräusche über den Lungenfeldern als Zeichen der Linksherzinsuffizienz und gestaute Halsvenen oder ein positiver hepatojugularer Reflux und periphere Ödeme als Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz deuten auf eine kardiale Ursache der Dyspnoe hin. Ebenso spricht eine Hypotonie oder eine kalte Peripherie für eine kardiale Ursache der Dyspnoe.

## EKG und Thoraxröntgen

Ein normales EKG schließt eine relevante Einschränkung der linksventrikulären Funktion praktisch aus. Ein pathologisches EKG beweist nicht eine kardiale Ursache, kann aber wichtige Hinweise auf eine kardiale Erkrankung geben. Pathologische EKG-Veränderungen, die bei einer Herzinsuffizienz häufig anzutreffen sind, sind Zeichen eines neuen oder alten Myokardinfarktes, Zeichen der massiven links- oder rechtsventrikulären Hypertrophie, Sinustachykardie und andere tachykarde Rhythmusstörungen, manchmal Bradyarrhythmien wie AV-Blockierungen.

Im *Thoraxbild* deuten eine Kardiomegalie oder Zeichen der Lungenstauung (vermehrte Lungengefäßzeichnung, Kerley-B-Linien, Pleuraergüsse) und des Lungenödems auf eine kardiale Ursache der Dyspnoe hin. Bei der reinen diastolischen Dysfunktion ist die Herzgröße aber oft normal oder gar klein (kleines, konzentrisch hypertrophes Herz der älteren Patienten). Trotzdem finden sich Zeichen der Lungenstauung und des Lungenödems. Eine akute Dekompensation des hypertrophen Ventrikels kann z.B. durch ein tachykardes Vorhofflimmern oder eine andere Tachykardie getriggert werden (► Abb. 6.15).



**Abb. 6.15 Schrewe Lungenstauung mit interstitiellem Lungenödem.** Es finden sich apikal erweiterte Gefäße, vergrößerte Gefäße der Hili und Kerley-B-Linien.

a Schema.

b Thoraxbild.

c Beispiel von Kerley-B-Linien (Pfeil) als Ausdruck der pulmonalen Stauung.

## Labor

► BNP. Erhöhte Füllungsdrücke im Herz, die eine Dyspnoe hervorrufen, führen auch zu einer Produktion der natriuretischen Peptide, wie des *Brain natriuretic Peptide* (BNP) und dessen Vorläufer, des NT-proBNP. Die Höhe des BNP-Wertes korreliert gut mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz.

### Merke

M!

Wenn eine starke Erhöhung des BNP ( $BNP > 400 \text{ pg/ml}$  oder  $NT\text{-proBNP} > 2000 \text{ pg/ml}$ ) gemessen wird, ist eine kardiale Dyspnoe sehr wahrscheinlich, während normale Werte ( $BNP < 100 \text{ pg/ml}$ ;  $NT\text{-proBNP} < 400 \text{ pg/ml}$ ) eine kardiale Ursache fast sicher ausschließen (► Abb. 6.16).

Bei der Interpretation der erhöhten NT-proBNP-Werte ist zu beachten, dass das NT-proBNP mit dem Alter ansteigt, und zwar bei der Frau stärker als beim Mann. Es gibt wenige Ursachen für eine Erhöhung der BNP-Werte außer einer Herzinsuffizienz. Leicht erhöhte BNP-Werte finden sich bei der pulmonalen Hypertonie, der Lungenembolie und dem akuten Koronarsyndrom. Ebenfalls leicht erhöht sind BNP-Werte bei einer allgemeinen Volumenüberlastung wie der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz oder im Leberversagen bei der Leberzirrhose. Falsch tief BNP-Werte können bei starker Adipositas gemessen werden.

► **Gezielte Untersuchungen.** Daneben geben bei entsprechenden anamnestischen oder klinischen Hinweisen gezielte Laboruntersuchungen wichtige ätiologische Hinweise: bei Verdacht auf eine Myokardischämie als Ursache der Dyspnoe die Marker für die Myokardischämie (Creatinkinase [CK-MB], Troponin, Myoglobin), bei Verdacht auf eine chronische Rechtsherzinsuffizienz die Transaminasen und der INR-Wert. Eine nicht kardiale Ursache der Dyspnoe ist wahrscheinlicher bei einer Anämie, Polyglobulie und bei Zeichen der akuten bakteriellen Infektion.

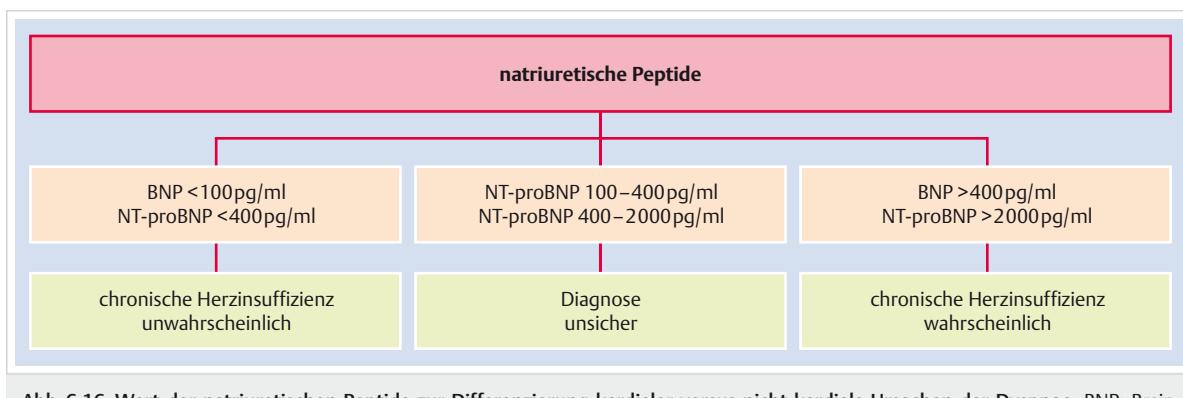
► **Blutgase.** Die Blutgasanalyse ist bei der chronischen kardialen Dyspnoe häufig fast normal. Bei der akuten kardialen Dyspnoe findet sich oft eine Hypoxämie, was auch bei der pulmonalen Hypertonie häufig der Fall ist. Eine deutliche respiratorische Partial- oder gar Globalinsuffizienz spricht für eine pulmonale Genese der Dyspnoe.

## Herzinsuffizienz als Ursache der Dyspnoe

Die häufigste Ursache für eine Dyspnoe ist eine Herzinsuffizienz. Die akute Dyspnoe kann durch eine akute oder durch eine akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz zustande kommen. Die Herzinsuffizienz stellt keine eigenständige Erkrankung dar, sondern umfasst eine Vielzahl von Krankheiten, die zu einer Pumpfunktionsstörung des Herzens führen.

Die Pumpfunktionsstörung kann die systolische Funktion oder die diastolische Funktion des Herzens betreffen (► Tab. 6.11). Die *systolische Dysfunktion* bezeichnet die Unfähigkeit des Herzens, sich normal zu kontrahieren. Die *diastolische Dysfunktion* ist charakterisiert durch die Unfähigkeit eines oder beider Ventrikel, sich normal zu füllen. Sowohl die systolische wie auch die diastolische Funktionsstörung führen zu den bekannten Symptomen und Zeichen der Herzinsuffizienz. Zur kardialen Dyspnoe trägt die diastolische Dysfunktion als Verursacher des erhöhten pulmonalvenösen Druckes und damit der Lungenstauung bei allen Ätiologien der Herzinsuffizienz wesentlich bei (► Tab. 6.12).

Klinisch unterschiedlich manifestiert sich die Insuffizienz des linken Ventrikels und des rechten Ventrikels. Die *Linksherzinsuffizienz* oder die biventrikuläre Herzinsuffizienz führt primär zur Lungenstauung und Dyspnoe. Die *Rechtsherzinsuffizienz* führt zu einer Stauung in das venöse System des Körpers und manifestiert sich in erhöhten Venenfüllungsdrücken und peripheren Ödemen (► Tab. 6.12).



## Dyspnoe

II

**Tab. 6.11** Differenzialdiagnostische Unterscheidung der systolischen und der diastolischen Herzinsuffizienz [17].

Parameter	systolisch	diastolisch
<b>Anamnese</b>		
Geschlecht	häufiger Männer	häufiger Frauen
Alter	altersunabhängig	meist höheres Alter
koronare Herzkrankheit	chronisch	akute Ischämie
Hypertonie	gelegentlich	häufig
valvuläre Herzkrankheit	häufig Mitralsuffizienz	gelegentlich Aortenstenose
Dyspnoe	meist zusätzlich Orthopnoe	meist strikt anstrengungsabhängig
<b>Befunde</b>		
3. Herzton	typisch	fehlend
4. Herzton	selten	häufig
systolisches Austreibungsgeräusch	selten	häufig
Mitralsuffizienz	häufig	selten
pulmonale Rasselgeräusche	bei Dekompensation	häufig
Halsvenenstauung	deutlich	gelegentlich
<b>Thoraxröntgenbild</b>		
Kardiomegalie	meist vorhanden	selten
<b>Elektrokardiogramm</b>		
linksventrikuläre Hypertrophie	gelegentlich	oft vorhanden
Zeichen eines durchgemachten Infarktes	häufig	selten
Linksschenkelblock	bei dilatativer Kardiomyopathie	selten
<b>Echokardiogramm</b>		
konzentrische LV-Hypertrophie	selten	meist vorhanden
linksventrikuläre Dilatation	häufig	selten
eingeschränkte Auswurffraktion	immer vorhanden	fehlend
Zeichen des erhöhten LVEDP	häufig	immer vorhanden
abnorme LV-Füllung	häufig	immer vorhanden
LV: linksventrikulär, LVEDP: linksventrikulärer enddiastolischer Druck		

**Tab. 6.12** Symptome und Befunde der Links- und der Rechtsherzinsuffizienz.

	Linksherzinsuffizienz	Rechtsherzinsuffizienz
Symptome	<p>vorwiegend durch diastolische Dysfunktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Asthma cardiale</li> <li>• Lungenödem</li> <li>• Hämoptoe</li> </ul> <p>vorwiegend durch systolische Dysfunktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Belastungsintoleranz</li> <li>• Müdigkeit</li> <li>• verminderde körperliche und zerebrale Leistung</li> <li>• Cheyne-Stokes-Atmung</li> <li>• Nykturie</li> </ul>	<p>Halsvenenstauung</p> <p>periphere Ödeme:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beinödeme</li> <li>• Handrückenödeme</li> <li>• Augenlider</li> <li>• Anasarka</li> </ul> <p>Übelkeit, Erbrechen</p> <p>Völlegefühl, Blähungen</p> <p>Oberbauchschmerzen</p> <p>Nykturie</p>
Befunde	<p>Zeichen der Lungenstauung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rasselgeräusche</li> <li>• Giemen</li> <li>• Herzfehlerzellen im Sputum</li> </ul> <p>4. Herzton (präzystolischer Galopp)</p> <p>3. Herzton (protodiastolischer Galopp)</p> <p>kalte Peripherie</p> <p>Oligurie</p>	<p>Zeichen der Venenstauung</p> <p>erhöhter zentralvenöser Druck</p> <p>positiver hepatojugulärer Reflux</p> <p>Stauungsleber bis Cirrhose cardiaque</p> <p>Aszites</p> <p>Proteinurie</p> <p>4. Herzton</p>
Befunde bei Links- und Rechtsherzinsuffizienz	<p>Tachypnoe</p> <p>Tachykardie</p> <p>periphere Ausschöpfungszyanose</p> <p>Kardiomegalie</p> <p>Pleuraergüsse</p> <p>Kachexie</p>	

Tab. 6.13 Diagnose der Herzinsuffizienz [27].

Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurffraktion (HFrEF)	Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurffraktion (HFpEF)
Vorliegen typischer Symptome der Herzinsuffizienz	Vorliegen typischer Symptome der Herzinsuffizienz
klinische Zeichen der Herzinsuffizienz	klinische Zeichen der Herzinsuffizienz
reduzierte LVEF	normale oder nur leicht reduzierte LVEF und nicht erweiterter linker Ventrikel
	relevante strukturelle Herzerkrankung (linksventrikuläre Hypertrophie/Erweiterung des linken Vorhofs) und/oder diastolische Dysfunktion

LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

► **Ejektionsfraktion.** Traditionellerweise wurde die Herzinsuffizienz definiert über eine reduzierte linksventrikuläre Auswurffraktion (=Ejektionsfraktion, EF). Die Auswurffraktion bezeichnet den Anteil des Blutvolumens der pro Schlag ausgeworfen wird. Sie berechnet sich als enddiastolisches Volumen minus endsystolisches Volumen geteilt durch das enddiastolische Volumen. Eine EF von über 50% gilt in der Regel als normal. Wie aus den Ausführungen über die systolische und diastolische Herzinsuffizienz klar wurde, kann eine Herzinsuffizienz auch bei normaler Auswurffraktion entstehen (► Tab. 6.13).



### Merke

- Eine Herzinsuffizienz kann bei reduzierter systolischer Pumpleistung des Herzens entstehen. Man spricht von einer Herzinsuffizienz bei reduzierter Auswurffraktion (Heart Failure with reduced Ejection Fraction = HFrEF).
- Eine Herzinsuffizienz kann auch bei erhaltener systolischer Pumpleistung vorliegen. Man spricht von einer Herzinsuffizienz bei erhaltener Auswurffraktion (Heart Failure with preserved Ejection Fraction = HFpEF).

Die HFpEF findet sich vor allem bei drucküberlastetem linkem Ventrikel (z. B. Hypertonie) oder bei alten Patienten mit erhöhter myokardialer Fibrose. Obwohl die Hauptsymptome (Belastungsintoleranz, Dyspnoe) bei der HFrEF und der HFpEF ähnlich sind, ist die Pathophysiologie unterschiedlich. Bei der HFrEF ist das Schlagvolumen wegen der kompensatorischen Dilatation des linken Ventrikels oft lange erhalten. Der Patient kann das Herzminutenvolumen durch eine Erhöhung der Herzfrequenz steigern. Bei der HFpEF hingegen ist das Schlagvolumen häufig reduziert und damit das Herzminutenvolumen schon in Ruhe reduziert. Der Patient kann das Herzminutenvolumen durch die Steigerung der Herzfrequenz nur ungenügend erhöhen.

## 6.4.2 Symptome der Herzinsuffizienz und anderer Erkrankungen des Herzens

### Dyspnoe

Die Dyspnoe ist ein Kardinalsymptom der Herzerkrankungen, insbesondere der Linksherzinsuffizienz. Abhängig vom Schweregrad der Herzinsuffizienz ist die Dyspnoe verschieden ausgeprägt und kann sich in unterschiedlicher Form präsentieren.

► **Belastungsdyspnoe.** Die chronische Herzinsuffizienz führt zur belastungsinduzierten Dyspnoe. Sie wird nach der Klassifikation der New York Heart Association in 4 Schweregrade eingeteilt (► Tab. 6.14).

► **Orthopnoe.** Durch Hinlegen kommt es zu einer Erhöhung des venösen Rückflusses zum Herzen und zu einer Kranialverlagerung des Zwerchfells. Beides verstärkt die Dyspnoe beim herzinsuffizienten Patienten. Der Patient erwacht deshalb mit Atemnot und Husten. Eine Hochlagerung des Oberkörpers verbessert die Symptomatik. Die vom Patienten eingenommene Position (Anzahl Kissen!) während des Schlafens ist ein guter Hinweis auf den Schweregrad der Herzinsuffizienz.

Die Orthopnoe ist relativ sensitiv, aber nicht spezifisch für die Herzinsuffizienz. Sie kann auch bei der obstruktiven Lungenerkrankung, bei ausgedehntem Aszites oder Pleuraerguss irgendeiner Ursache auftreten. Die Orthopnoe tritt wenige Minuten nach dem Hinlegen auf und verschwindet mit dem Aufsitzen innerhalb von Minuten.

Tab. 6.14 NYHA-Klassifikation.

Stadium	Definition
I	Herzerkrankung ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität und ohne Symptome
II	leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität, mittelschwere körperliche Belastung führt zu Symptomen
III	deutliche Einschränkung, Symptome bei leichter Belastung im täglichen Leben
IV	Symptome der Herzinsuffizienz schon in Ruhe

► **Paroxysmale nächtliche Dyspnoe.** Die paroxysmale nächtliche Dyspnoe wird verursacht durch ein intrapulmonales, intraalveoläres Ödem und wird häufig begleitet von einem Bronchospasmus, der durch eine Stauung der Bronchialmukosa bedingt ist. Dies kann mit Giemen einhergehen und wird als Asthma cardiale bezeichnet. Mit der Dyspnoe geht häufig Husten einher, der jedoch meist nach der Dyspnoe auftritt. Der Patient erwacht wegen der paroxysmalen nächtlichen Dyspnoeattacken nach jeweils 2–4 Stunden Schlaf, muss sich aufsetzen und nach Luft ringen. Die Dyspnoe verschwindet anders als bei der Orthopnoe nicht sofort mit dem Sicherheben, sondern häufig erst nachdem überflüssiges Sekret abgehustet werden kann. Warum die paroxysmale Dyspnoe vor allem nachts auftritt, ist nicht vollständig geklärt, es wird aber vermutet, dass die nächtliche Depression des Atemzentrums und der tiefe adrenerge Status dazu beitragen. Wie die Cheyne-Stokes-Atmung ist die paroxysmale nächtliche Dyspnoe sehr spezifisch für Patienten mit chronischer schwerer Herzinsuffizienz. Differenzialdiagnostisch verursacht das Asthma bronchiale ebenfalls paroxysmale nächtliche Dyspnoeattacken.

► **Husten.** Husten ist ebenfalls eine Folge der Lungenstauung und tritt deshalb auch unter Anstrengung oder gelegentlich beim Hinlegen auf. Wenn Husten unter nachlastsenkender oder diuretischer Therapie nicht abnimmt, muss an eine zusätzliche pulmonale Erkrankung oder an eine Nebenwirkung der ACE-Hemmer und seltener der Angiotensin-Rezeptorenblocker gedacht werden.

► **Sprechdyspnoe und Ruhedyspnoe.** Diese sind beide Zeichen einer schweren Herzinsuffizienz, wobei bei Sprechdyspnoe die Anstrengung des Sprechens zu Dyspnoe führt.

► **Asthma cardiale.** Durch das stauungsbedingte Anschwellen der Bronchialschleimhaut kommt es zum Asthma bronchiale mit dem typischen exspiratorischen Gießen („Pfeifen“). Das Asthma cardiale ist häufig mit Dyspnoe und Husten vergesellschaftet. Es kann relativ schwierig sein, einen Herzasthmatiker von einem Lungenasthmatiker zu unterscheiden. Beim Herzasthmatiker sind aber häufig andere Zeichen der Links- und Rechts Herzinsuffizienz vorhanden, wie basale Rasselgeräusche und ein erhöhter Halsvenendruck, und die exspiratorische Atembehinderung steht weniger im Vordergrund. Beim kardialen Asthma sind die Blutgase häufig im Normbereich im Gegensatz zum schweren Asthma pulmonale, bei dem eine Hypoxie, Hyperkapnie und eine respiratorische Azidose vorliegen.

## Zeichen der Venenstauung

► **Abdominale Symptome.** Bei der Rechtsinsuffizienz (► Tab. 6.12) kommt es zu einem Rückstau des venösen Blutes in den Körper. Während die Halsvenenstauung kei-

ne Symptome macht, verursachen der Rückstau des Blutes in die Leber und die damit verbundene Spannung der Leberkapsel Oberbauchschmerzen. Bei der chronischen Herzinsuffizienz kann der Schmerz verschwinden, obwohl die Leber vergrößert bleibt. Eine chronische Stauung der Leber kann zur *Cirrhose cardiaque* führen. Das Anschwellen der Schleimhäute im Magen-Darm-Trakt führt zu einem Völlegefühl und Inappetenz, gelegentlich auch zu Übelkeit. Das Übelkeitsgefühl mit Appetitlosigkeit kann zudem verstärkt werden durch eine beeinträchtigte intestinale Resorption infolge der Stauungsgastritis, durch zentrale Ursachen bei zerebraler Minderdurchblutung sowie eine mögliche Digitalisintoxikation.

## Allgemeine Symptome

► **Belastungsintoleranz.** Die herabgesetzte Arbeitskapazität ist neben der Dyspnoe das zweitwichtigste Symptom der Herzinsuffizienz. Die Ursachen dafür sind multifaktoriell, aber die Unfähigkeit des Herzens, das Herzminutenvolumen zu steigern, ist die wichtigste Ursache. Eine Dekonditionierung der Skelett- und Atemmuskulatur und ein veränderter Metabolismus in diesen Muskelgeweben sowie häufig ein Eisenmangel tragen ebenfalls dazu bei.

► **Müdigkeit und Schwäche.** Müdigkeit und Schwäche gehen einher mit der zunehmenden Dekonditionierung bei Herzinsuffizienz. Wenn sie unabhängig von der Zunahme der Herzinsuffizienz auftreten, müssen andere Ursachen wie Hypovolämie, Hyponatriämie, Anämie, Hypothyreose oder eine Betablockernebenwirkung ausgeschlossen werden.

► **Zerebrale Symptome.** Bei schwerer Herzinsuffizienz, besonders bei älteren Personen mit zerebraler Arteriosklerose, kann die reduzierte zerebrale Perfusion zu einer Veränderung der mentalen Leistungsfähigkeit führen. Die Patienten können unter Konzentrationsschwierigkeiten, Schlaflosigkeit, Kopfweh, Gedächtnisverlust, Verwirrung und Angst leiden. Die durch die Nykturie bedingte Schlaflosigkeit trägt ihrerseits zur Verstärkung der Symptome bei.

► **Cheyne-Stokes-Atmung.** Die verlängerten Kreislaufzeiten bewirken ein verzögertes Feedback zwischen Alveolargasen und zentraler Atemregulation. Bei der schweren Herzinsuffizienz kommt es daher zu einer Cheyne-Stokes-Atmung mit einer periodisch zu- und abnehmenden Frequenz und Atemtiefe.

► **Nykturie.** Bei der Herzinsuffizienz werden tagsüber die Nieren zugunsten anderer Organe vermindert durchblutet. Bei körperlicher Ruhe hingegen können durch die verstärkte Nierenperfusion die tagsüber entstandenen Ödeme rückresorbiert werden, und es kommt daher zu einer gesteigerten nächtlichen Harnproduktion.

## 6.4.3 Klinische Untersuchung und Befunde

### Allgemeine Untersuchung

Bei der allgemeinen körperlichen Untersuchung beim herzkranken Patienten ist ein besonderes Augenmerk auf die Vitalzeichen (Puls, Blutdruck, Atemfrequenz und Temperatur), den Volumenstatus und den Perfusionsstatus zu legen. Auch die Inspektion der Haut (Zyanose, Clubbing, Mikroembolien bei infektiöser Endokarditis, Spannung der Haut bei Ödemen) ist wichtig. Zusammen mit der Anamnese, den Symptomen und den kardialen Befunden können sich daraus wichtige Hinweise auf die Ätiologie, Differenzialdiagnose und den Schweregrad der kardialen Erkrankung ergeben. Die wichtigsten Symptome und Befunde der Rechts- und Linksherzinsuffizienz sind in ▶ Tab. 6.12 zusammengefasst.

### Differenzialdiagnose der gestauten Halsvenen

Eine starke Erhöhung des Jugularvenenpulses liegt bei der Rechtsherzinsuffizienz und der biventrikulären Herzinsuffizienz vor. Sie findet sich auch bei der Perikardtamponade, bei der Pericarditis constrictiva, der Endomyokardfibrose und bei einer Hypertrophie des rechten Ventrikels. Ein ausgeprägter Venenpuls mit fehlendem Kollaps zeigt sich bei der Trikuspidalinsuffizienz. Bei der Trikuspidalinsuffizienz führt die Venenstauung auch zur Leberstauung und gelegentlich zu sichtbaren Pulsationen der Leber (pulsierende Leber).

Wenn sich der Vorhof gegen eine geschlossene Trikuspidalklappe kontrahiert, entsteht eine gigantische a-Welle des Venenpulses, die als riesiger Venenpuls am Hals beobachtet werden kann (*Vorhofpfropfung* oder *Cannon-Wave*). Dies kann bei einem Knotenrhythmus bei jedem Schlag und beim totalen AV-Block oder nach ventrikulären Extrasystolen in unregelmäßigen Abständen beobachtet werden.

Während der Inspiration fällt der Jugularvenenpuls typischerweise ab, weil durch den negativen Druck im Thorax mehr Blut in das intrathorakale Venensystem verschoben wird. Wenn das Venensystem bereits stark gefüllt ist und das Herz wegen einer Pumpstörung das einströmende Blutvolumen während der Inspiration nicht auswerfen kann, steigt der Jugularvenenpuls atypischerweise an. Dies wird als *Kussmaul-Zeichen* bezeichnet. Das Kussmaul-Zeichen ist zu finden bei der Trikuspidalinsuffizienz, der Pericarditis constrictiva, dem Rechtsherzversagen, dem Rechtsherzinfarkt und bei schwerer biventrikulärer Herzinsuffizienz.

### Rasselgeräusche, exspiratorisches Giemen

Inspiratorisch auftretende diskontinuierliche Rasselgeräusche (feinblasig, diskontinuierlich, nicht klingend), initial über der rechten Lungenbasis, nachfolgend über der gesamten Lungenbasis und im fortgeschrittenen Stadium über der ganzen Lunge verteilt, sind charakteristisch für die Linksherzinsuffizienz. Ein exspiratorisches Giemen oder Brummen infolge der stauungsbedingten Schwellung der Bronchialschleimhäute oder bedingt durch eine vermehrte Sekretion aus der Bronchialschleimhaut ist typisch für das *Asthma cardiale*. Beim *Lungenödem* werden die Rasselgeräusche brodelnd, grobblasig, zischend und können von Weitem gehört werden. Außerdem gehen sie oft mit einem exspiratorischen Giemen einher.

Der Patient mit länger bestehender Herzinsuffizienz steigert kompensatorisch die pulmonale lymphatische Drainage, sodass oft keine Rasselgeräusche mehr zu auskultieren sind trotz erhöhten pulmonalkapillären Drucks und symptomatischer Dyspnoe.

6

### Perfusionsstatus

Bei Patienten mit schwerer, fortgeschrittener Herzinsuffizienz hat sich die Erhebung eines Perfusionsstatus als hilfreich erwiesen für das Abschätzen der Prognose und als Hilfsmittel für die Therapieeinleitung (▶ Tab. 6.15). Die einfache klinische Abschätzung erlaubt es, eine Aussage zu machen über das Herzminutenvolumen und die Drücke im pulmonalvenösen System. Eine warme, normal durchblutete Peripherie zeigt ein normales Herzminutenvolumen an, während eine kalte Peripherie eine schlechte systolische Pumpfunktion und eine Verminderung des Herzminutenvolumens repräsentiert.



#### Merke

Eine Hypoperfusion (kalte Peripherie) verbunden mit Stauungszeichen (= feuchter Status) bei der chronischen Herzinsuffizienz hat eine schlechte Prognose und verlangt eine Hospitalisation und eine vasodilatierende und diuretische Therapie.

Tab. 6.15 Klinische Präsentation der schweren fortgeschrittenen Herzinsuffizienz: Perfusionsstatus.

Hypoperfusion		Überwässerung	
		Überwässerung in Ruhe	
		nein	ja
Hypoperfusion in Ruhe	nein	warm und trocken	warm und feucht
	ja	kalt und trocken	kalt und feucht

Ein Perfusionsstatus warm und trocken mit warmer Peripherie und fehlenden Zeichen der Lungen- oder venösen Stauung hat eine gute Prognose. Wenn hingegen eine kalte Peripherie mit deutlichen Stauungszeichen gefunden wird (Perfusionsstatus kalt und feucht) ist die Prognose deutlich eingeschränkt.

## Kardiale Untersuchung

### Inspektion und Palpation

► **Präkordialer Impuls.** Eine Vergrößerung des rechten Ventrikels kann sich in abnormen Pulsationen im Bereich der unteren Sternumhälfte und des 4. und 5. Interkostalraums links parasternal manifestieren (rechtsventrikulärer „Heave“ oder „Lift“). Auch bei schwerer Mitralsuffizienz können (spät-)systolische präkordiale Pulsationen auftreten. Sie werden durch die Verschiebung der Herzkammern nach vorn bei massiver systolischer Expansion des linken Vorhofs hervorgerufen (linksatrialer „Lift“).

► **Spitzenstoß.** Der Herzspitzenstoß befindet sich normalerweise im 5., evtl. im 4. Interkostalraum (ICR) medioklavikular. Pathologisch ist ein verbreiterter ( $> 2 \text{ cm}$ ) und hebender Spitzenstoß, wie er bei der schweren linksventrikulären Hypertrophie und beim Spitzeneaneurysma nach Infarkt auftritt. Die Verlagerung nach unten (in den 6. Interkostalraum) ist immer pathologisch, auch die Verlagerung des Spitzenstoßes außerhalb der Medioklavikularlinie in Rückenlage ist nicht normal. Sie zeigt eine Herzvergrößerung an, wenn nicht abnorme Lageverhältnisse des Herzens vorliegen (Thoraxdeformitäten, besonders bei Trichterbrust und Kyphoskoliose, Zwerchfellhochstand rechts).

► **Schwirren.** Ein lautes Herzgeräusch führt ab einer Intensität Grad IV wegen des hohen Anteils an niederfrequenten Schwingungen zu einer tastbaren Vibration, d. h. zu einem Schwirren des Thorax. Es kann in der Systole und Diastole auftreten. Die häufigsten Klappenstörungen, die ein Schwirren bewirken, sind in ►Tab. 6.16 aufgeführt.

### Systematische Auskultation

Es bewährt sich, eine genaue Routine für die Herzauskultation zu entwickeln und beizubehalten (►Tab. 6.17). Dabei sollen alle Herzareale in Rückenlage, linker Seitenlage und in sitzender Position nach vorne übergeneigt systematisch auskultiert werden. Es wird zuerst in Atemruhe-

lage auskultiert und nachher die Atemvariabilität der Geräusche und Herztöne untersucht.

► **Herztöne.** Es ist insbesondere auf Lautstärke, Extratöne und Spaltung der Herztöne zu achten.

Tab. 6.17 Herzuntersuchung.

Untersuchungs-schritt	zu erhebende Befunde
Inspektion und Palpation des Präkordiums	<ul style="list-style-type: none"> <li>• präkordialer Impuls</li> <li>• Herzspitzenstoß (Lokalisation, Qualität)</li> <li>• Schwirren</li> </ul>
systematische Auskultation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herztöne: S1, S2</li> <li>• Extratöne: S3, S4: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ frühdiastolische Töne</li> <li>◦ Klappenöffnungstöne</li> <li>◦ Austreibungstöne</li> <li>◦ mittsystolischer Klick</li> </ul> </li> <li>• Herzgeräusche</li> </ul>
Charakteristika der Geräusche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitpunkt und Dauer <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ systolisch/diastolisch/systodiastolisch</li> <li>◦ früh-, mittel-, spätsystolisch bzw. -diastolisch</li> </ul> </li> <li>• Tonhöhe <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ hoch, mittel- bis tieffrequent</li> </ul> </li> <li>• Intensität <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Grad I: kaum hörbar im ruhigen Raum</li> <li>◦ Grad II: leise, aber klar hörbar</li> <li>◦ Grad III: mittellaut</li> <li>◦ Grad IV: laut, assoziiert mit einem Schwirren</li> <li>◦ Grad V: sehr laut mit palpablem Schwirren</li> <li>◦ Grad VI: sehr laut mit nicht auf der Brust aufgesetztem Stethoskop hörbar</li> </ul> </li> <li>• Muster <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Crescendo, Decrescendo</li> </ul> </li> <li>• Qualität <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ rau, reibend, hauchend, vibrierend, musikalisch, Maschinengeräusch</li> </ul> </li> <li>• Lokalisation</li> <li>• Ausstrahlung <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ in Axilla, Karotiden, Rücken</li> </ul> </li> <li>• atmungsbedingte Variation</li> </ul>

Tab. 6.16 Palpitation von Schwirren bei Herzklopfenfehlern.

Zeitpunkt	mögliche Ursache des Schwirrens	Lokalisation des Schwirrens
Systole	Aortenstenose	suprasternal und/oder 2./3. ICR rechts parasternal
	Pulmonalstenose	suprasternal und/oder 3. ICR links parasternal
	Ventrikelseptumdefekt	4. ICR links
	Mitralsuffizienz	Herzspitze
	Fallot-Tetralogie	linker unterer Sternumrand
Diastole	Aorteninsuffizienz	rechter Sternumrand, Herzspitze

ICR: Interkostalraum

## Wissenswertes

### Differenzialdiagnostische Bedeutung der Herztonen

#### 1. Herzton

Der 1. Ton kommt durch den Klappenschluss bzw. die Segelanspannung der Mitrals und Trikuspidalis zustande. Normalerweise schließt die Mitrals etwas früher als die Trikuspidalklappe, daher besteht der 1. Ton aus zwei – bei Jugendlichen meist nachweisbaren – Hauptkomponenten. Physiologischerweise ist die Spaltung deutlicher im Exspirium und verschwindet im Inspirium.

Bei *künstlichen Klappen in aortaler Position* entsteht zu Beginn der Austreibung ein hochfrequenter metallischer Klick, der durch das Aufschlagen der Scheibe auf die Klappenhalterung zustande kommt. Bei aortalen Bioprothesen ist der Austreibungsklick leise oder er fehlt.

#### 2. Herzton

Der 2. Ton entsteht durch die beim Schluss erfolgende Anspannung der Semilunarklappen. Physiologischerweise erfolgt der Schluss der Pulmonalklappe etwas *nach* dem der Aortenklappe.

Eine besonders *breite Spaltung* des 2. Tons tritt bei Verspätung des Pulmonalklappenschlusses auf. Die Verspätung des Pulmonalklappenschlusses kann bei Rechtsschenkelblock, Pulmonalstenose und Vorhofseptumdefekt vorkommen.

Der 2. Herzton ist *leise* bei der schweren Aortenstenose. Er kann sehr *laut* sein bei systolischer Hypertonie, besonders bei gleichzeitig bestehender Dilatation der Aortenwurzel. Eine laute pulmonale Komponente des 2. Herztons ist typisch für die pulmonale Hypertonie.

#### Extratöne

Vom gespaltenen 2. Ton sind die Extratöne abzugrenzen:

Der bekannteste frühdiastolische Extraton ist der *hochfrequente Mitrallöffnungston*. Ebenfalls ein frühdiastolischer Ton ist der *tieferfrequente Perikardton* (Pericardial Knock) (► Abb. 6.55). Ein Vorhofmyxom kann einen tief-frequenten frühdiastolischen „Plop“ produzieren. Der Mitrallöffnungston (frühdiastolischer hochfrequenter Ton) tritt etwa 0,06–0,12 s nach dem Aortenklappenschluss auf. Er ist typisch für die wenig verkalkte, schwere Mitralsstenose. Ein hochfrequenter Mitrallöffnungston ist regelmäßig auch bei künstlichen Scheibenklappen in mittlerer Position vorhanden. Wie der Austreibungsklick bei künstlicher Aortenklappe ist der mitrale Öffnungston bei künstlicher Mitralklappe ein wichtiger Hinweis auf ein regelrechtes Funktionieren der Klappenprothese. Bei Bioprothesen ist ein Mitrallöffnungston nur selten hörbar.

Der *protodiastolische Galopp* ist ein physiologischer 3. Ton bei Jugendlichen. Beim Erwachsenen ist er pathologisch und ist typischerweiser bei der linksventrikulären

Herzinsuffizienz und der Mitralsuffizienz vorhanden. Er signalisiert eine systolische linksventrikuläre Dysfunktion.

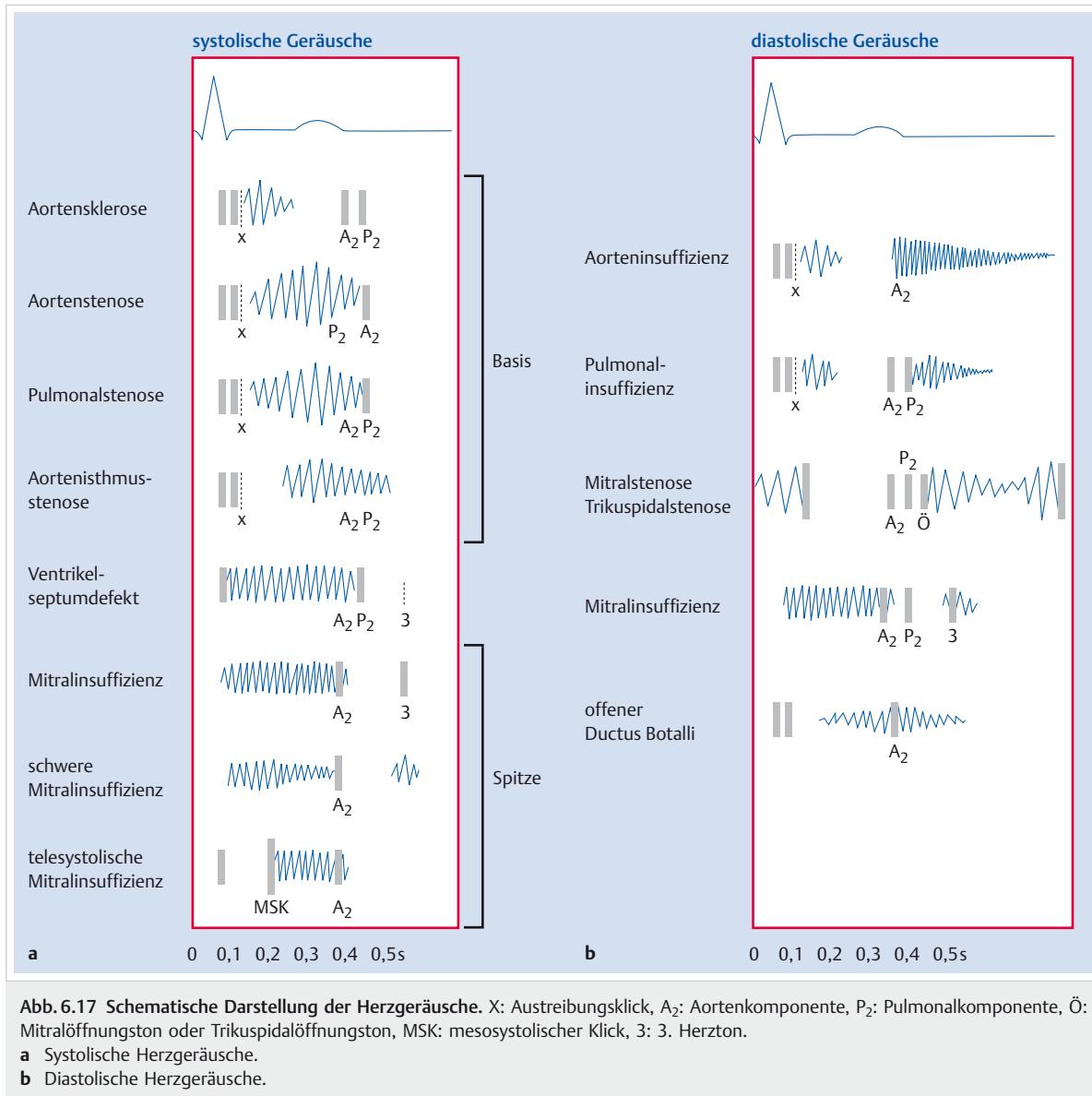
Wie der 3. Ton ist auch der 4. Ton (Vorhofton), der zum *prästolischen Galopp* führt, ein Kammerfüllungs-ton. Er kommt zustande, wenn die Druckwelle der kräftigen Vorhofkontraktion auf einen steifen Ventrikel trifft. Er signalisiert daher eine diastolische Dysfunktion (z. B. bei Aortenstenose, Kardiomyopathie, akuter Ischämie). Ein 4. Herzton ist immer pathologisch.

In der Mitte zwischen 1. und 2. Herzton ist gelegentlich ein kurzer hochfrequenter Extraton hörbar, ein sog. *mesosystolischer Klick*. Ein mesosystolischer Klick kommt durch die plötzliche Anspannung des Mitralklappengehäuses (Klappensegel, Chordae tendinae oder Papillarmuskel) bei *systolischem Prolaps* eines oder beider Mitralsegel zu-stande. Relativ häufig folgt ihm ein telesystolisches Geräusch. Es ist Ausdruck einer unmittelbar nach dem Klick einsetzenden mitralen Regurgitation. Ist nur ein mesosystolischer Klick ohne telesystolisches Geräusch vorhan-den, geht der Mitralklappenprolaps ohne oder mit nur minimaler mitraler Regurgitation einher.

► **Herzgeräusche.** Die Herzgeräusche werden charakterisiert nach dem Zeitpunkt des Auftretens und der Dauer, der Tonhöhe, der Intensität, dem Muster, der Qualität und der Lokalisation. Zusätzlich werden die Ausstrahlung und die atmungsbedingte Variation beurteilt (► Tab. 6.17). Nach Erheben dieser Charakteristika kann eine differenzialdiagnostische Abgrenzung erfolgen (► Abb. 6.17). Grundsätzlich werden 3 Arten von Geräuschen unter-schieden: das *systolische Geräusch*, das *diastolische Ge-räusch* und das *kontinuierliche systodiastolische Ge-räusch*.

Bei den *systolischen Geräuschen* unterscheidet man sys-tolische Austreibungsgeräusche und systolische Rückströmungsgeräusche. Die systolischen Austreibungsgeräu-sche entstehen während der Austreibungsphase der Ven-trikelkontraktion, d. h. sie beginnen in der frühen bis mittleren Systole und sind in der Regel vom 1. Herzton abgesetzt und enden vor dem 2. Herzton. Systolische Aus-treibungsgeräusche haben meist ein Crescendo-Decre-scendo-Muster (spindelförmig). Die systolischen Rücks-trömungsgeräusche (z. B. über eine insuffiziente Mitralklappe) beginnen meist mit dem 1. Herzton und sind bis in den 2. Herzton hinein hörbar. Sie sind typischerweise bandförmig und pansystolisch.

Bei den *diastolischen Geräuschen* unterscheiden wir früh- und mittel-spätdiastolische Geräusche. Die frühdia-stolischen Geräusche entstehen beim Zurückfließen des Blutes über eine insuffiziente Klappe, am häufigsten die Aortenklappe. Diese diastolischen Rückströmungsgeräu-sche sind meist hochfrequent, hauchend und haben ein Decrescendo-Muster. Im Gegensatz zu den frühdia-stolischen Rückströmungsgeräuschen entstehen die mittel-



spätdiastolischen Geräusche durch den diastolischen Vorwärtsfluss über den atrioventrikulären (AV) Klappen (Mital- und Trikuspidalklappe). Sie beginnen erst nach dem Öffnen der AV-Klappe und nachdem der Druck im Ventrikel unter den Vorhofdruck abgefallen ist. Sie sind typischerweise tieffrequent (diastolisches Rollen).

### Wissenswertes

#### Einige Hinweise für die differenzialdiagnostische Bewertung der Geräusche bei Herzklappenfehlern

Die Grundprinzipien, die bei der Beurteilung systolischer und diastolischer Geräusche zu beachten sind, werden in ▶ Abb. 6.17 schematisch dargestellt.

#### Systolische Geräusche

Systolische Austreibungsgeräusche werden am häufigsten verursacht durch Klappensklerose oder Klappensstenosen. Bei der *Aortensklerose* ist das fröhystolische Austreibungsgeräusch an der Basis hörbar, und es strahlt in der Regel nicht aus. Bei der *Aorten- und Pulmonalstenose* reicht das Geräusch fast über die ganze Systole, beginnt aber nicht unmittelbar nach dem 1. Ton und hat den typischen Crescendo-Decrescendo-Charakter. Das Geräusch der *Aortenstenose* wird in die Karotiden und als höherfrequentes, musikalisches Geräusch in die Spitze fortgeleitet. Ebenfalls ein systolisches Austreibungsgeräusch entsteht bei einer großen Austreibungs geschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt, wie dies bei der *hypertrophen Kardiomyopathie* mit oder ohne

Stenose der Fall ist. Diese Austreibungsgeräusche sind sehr variabel unter verschiedenen hämodynamischen Bedingungen. Typischerweise nimmt das Geräusch der hypertroph obstruktiven Kardiomyopathie (HOKM) stark an Intensität zu, wenn man von der kauernden in eine stehende Position übergeht. Bei der HOKM kann zudem das systolische Geräusch eine Kombination aus einem systolischen Austreibungsgeräusch im LV-Ausflusstrakt und einem systolischen Rückströmungsgeräusch über die insuffiziente Mitralklappe sein. Das systolische Geräusch der Aortenisthmusstenose ist mehr spätsystolisch und reicht etwas über den 2. Aortenton hinaus.

Vor allem bei jungen Menschen und in der Schwangerschaft oder nach einer sportlichen Anstrengung kann ein beniges oder *funktionelles systolisches Strömungsgeräusch* auskultiert werden. Seine Kennzeichen sind:

- weich
- protomesostolisch
- spindelförmig
- hörbar am linken Sternalrand und leise am Apex
- keine Ausstrahlung
- keine anderen kardialen Abnormalitäten

Das häufigste systolische Rückströmungsgeräusch ist das der *Mitralinsuffizienz*, das holosystolisch und typischerweise bandförmig ist. Bei sehr schwerer Mitralinsuffizienz hat das holosystolische Geräusch deutlichen Decrescendo-Charakter. An der Spitze ist auch ein ausschließlich spätsystolisches Geräusch nicht selten (bei Mitralklappenprolaps). Das *Ventrikelseptumdefektgeräusch* schließt unmittelbar an den 1. Ton an.

#### Diastolische Geräusche

Das diastolische Decrescendo-Geräusch bei *Aorteninsuffizienz* schließt unmittelbar an die aortale Komponente des 2. Tones an (Sofortgeräusch). Bei der *Pulmonalinsuffizienz* mit pulmonaler Hypertonie tritt das diastolische Decrescendo-Geräusch unmittelbar nach der Pulmonalkomponente des 2. Tones auf. Bei der organischen Pulmonalinsuffizienz ohne Drucksteigerung in der A. pulmonalis ist die Maximalintensität des diastolischen Geräusches von P<sub>2</sub> leicht abgesetzt, und es zeigt keine typische Decrescendo-Konfiguration. Es weist zuerst einen kurzen Crescendo-Abschnitt auf, um dann in eine Decrescendo-Form überzugehen. Der Frequenzgehalt der Pulmonalinsuffizienz ist abhängig vom Druck in der Pulmonalarterie. Das Geräusch ist tieffrequent bei der kongenitalen Pulmonalinsuffizienz (normale Drücke) und hochfrequent bei der Pulmonalinsuffizienz und gleichzeitiger pulmonaler Hypertonie (hohe Druckdifferenz).

Bei *Mitral-* und *Trikuspidalstenose* setzt das diastolische Geräusch (Rollen) erst nach Öffnung der Atrioventrikularklappen ein. Ein spätes diastolisches Geräusch kann auch beim Vorhofmyxom gehört werden und bei vermehrtem Fluss über eine nicht stenosierte AV-Klappe, wie beim großen ASD, VSD oder bei schwerer Mitralinsuffizienz.

#### Systolisch-diastolische Geräusche

Das *durchgehende systolisch-diastolische Geräusch* mit Punctum maximum im 2. Interkostalraum links infraklavikular ist für einen offenen Ductus Botalli fast beweisend. Andere Ursachen für ein lautes systodiastolisches Geräusch beim Erwachsenen sind ein kombiniertes Aortenvitium, eine Koarktatio, eine Sinus-Valsalva-Ruptur, ein membranöser Ventrikelseptumdefekt und gleichzeitige Aorteninsuffizienz, arteriovenöse Fisteln und aortopulmonale Verbindungen. Auch Venengeräusche (Nonnenäusen) sind zu bedenken. Die Venengeräusche lassen sich differenzialdiagnostisch dadurch abgrenzen, dass sie während der Valsalva-Pressprobe verschwinden und postpressorisch an Intensität zunehmen.

### 6.4.4 Apparative Diagnostik

#### EKG

Da es sich bei der Herzinsuffizienz um ein Syndrom und nicht um eine spezifische Erkrankung handelt, gibt es keine typischen EKG-Veränderungen. Die meisten Patienten mit kardialer Dyspnoe zeigen aber ein pathologisches EKG aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankungen (z.B. Myokardischämie, Schenkelblöcke, Rhythmusstörungen).

Häufig treten *Zeichen der Linksherz- oder Rechtsherzüberlastung* auf (► Tab. 6.18): Bei der links- bzw. rechtsventrikulären Hypertrophie verschiebt sich die elektrische Herzachse nach links bzw. nach rechts. Die Zunahme der links- bzw. rechtsventrikulären Muskelmasse führt in den links- bzw. rechtsgerichteten Ableitungen zu einer Zunahme der R-Amplitude. Reziprok verhalten sich die Ableitungen, die dem hypertrophierten Ventrikel abgewendet sind (tiefe S-Zacken). Die Quantifizierung dieser Amplitudenzunahme (mittels Sokolow-Lyon-Index oder Cornell-Kriterien) erlaubt eine ungefähre Abschätzung des Ausmaßes der LV-Hypertrophie. Die Zunahme der Wandstärke führt auch zu Erregungsleitungsverzögerungen und ST-Streckenveränderungen. Die ST-Strecke senkt sich dabei von einem erniedrigten J-Punkt ausgehend gegen ein asymmetrisch invertiertes T. Typische EKG-Beispiele bei linksventrikulärer und rechtsventrikulärer Hypertrophie sind in ► Abb. 6.35 und ► Abb. 6.31 dargestellt.

#### Thoraxröntgenbild

Das Thoraxröntgenbild ist hilfreich beim Erfassen von Veränderungen der Herzgröße und -form und von Zeichen der Lungenstauung (s. ► Abb. 6.15) und Pleuraergüssen.

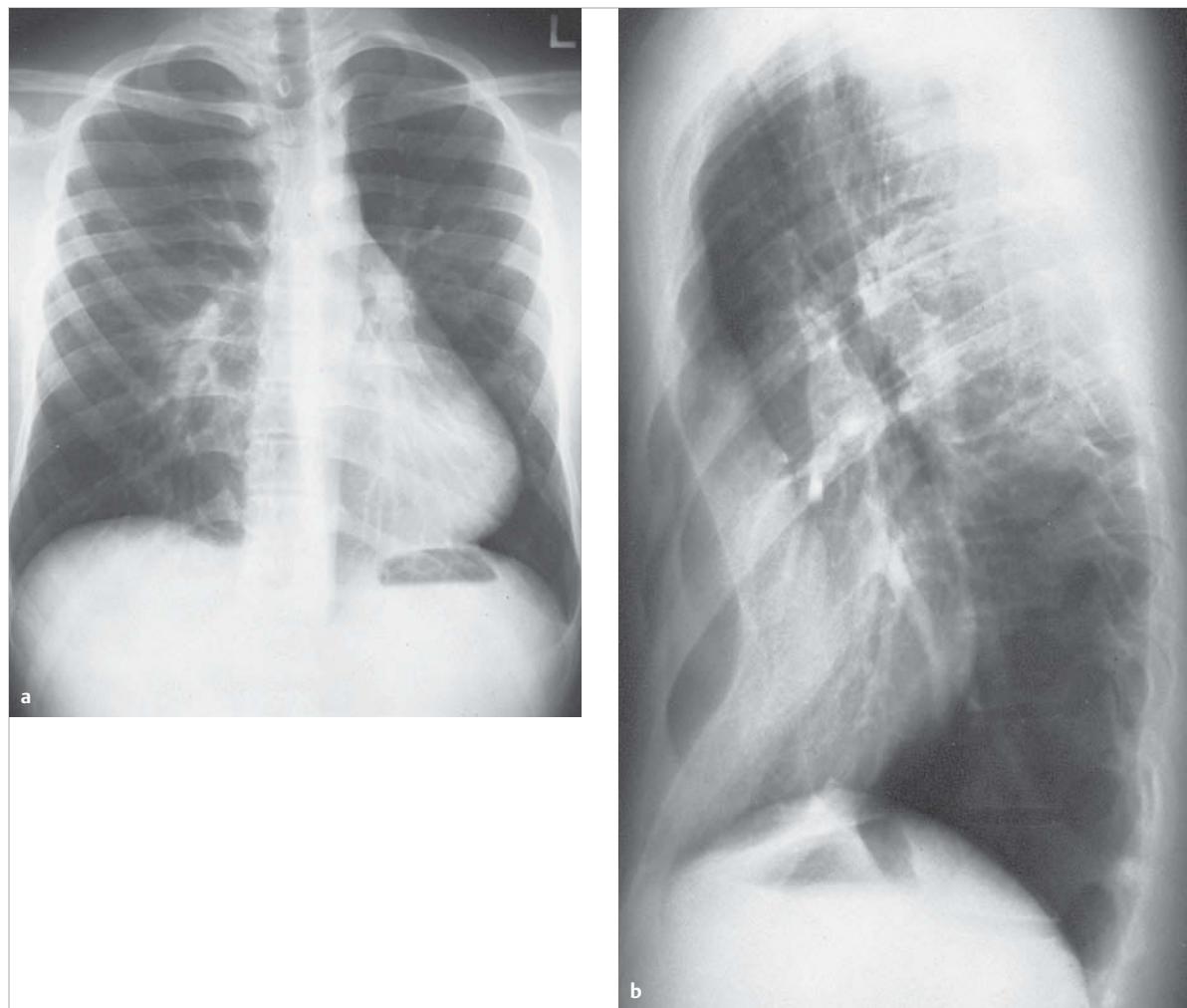
#### Herzgröße

Eine Kardiomegalie führt zur Vergrößerung des Herzschattens im Thoraxbild. Dies kann aber auch durch die Herzlage bedingt sein, ohne dass eine Herzvergrößerung

## Dyspnoe

**Tab. 6.18** Häufige EKG-Befunde bei Linksherz- und Rechtsherzhypertrophie.

EKG bei Linksherzhypertrophie	EKG bei Rechtsherzhypertrophie
• Linkslagetyp, überdrehte Linkslage	• Rechtstagetyp: SI-QIII-Typ, S 1-S 2-S 3-Typ
• hohe R-Zacken in $V_6$	• R in $V_1 > 0,5$ mV oder R > S
• positiver Links-Sokolow-Lyon-Index: S in $V_1 + R$ in $V_5$ oder R in $V_6 > 3,5$ mV	• positiver Rechts-Sokolow-Lyon-Index: R in $V_1 + S$ in $V_5 > 1,05$
• Repolarisationsstörungen $V_3-V_6$	• Repolarisationsstörungen $V_1(-V_4)$
• ST-Strecken-Senkung von $> 0,1$ mV	• ST-Strecken-Senkung
• asymmetrische T-Negativierung	• asymmetrische T-Negativierung
• Zunahme der QRS-Dauer ( $> 110$ ms)	• P pulmonale: ◦ hohe P-Wellen in (I), II, III, avF ◦ P-Welle in II $> 0,25$ mV ◦ negative P-Welle in aVL



**Abb. 6.18** Häufige Fehldiagnose einer Kardiomegalie bei Pectus excavatus.

- a Ein vergrößertes Herz wird durch Verlagerung des Herzens bei Trichterbrust vorgetäuscht. 19-jähriger Patient.
- b Thoraxseitbild des gleichen Patienten, deutliche Trichterbrust.

vorliegt, insbesondere beim quer gestellten Herz. Auch bei der Rechtsskoliose entsteht der Eindruck eines linksvergrößerten Herzens. Eine mediastinale Masse, ein Fettbürtzel im Spitzbereich und ein Pectus excavatus

(► Abb. 6.18) können eine scheinbare Kardiomegalie vor täuschen. Eine Vergrößerung des Herzschattens tritt auch beim chronischen Perikarderguss auf. Hier fehlen aber meist die Zeichen der Lungenstauung (► Abb. 6.19). Gele-

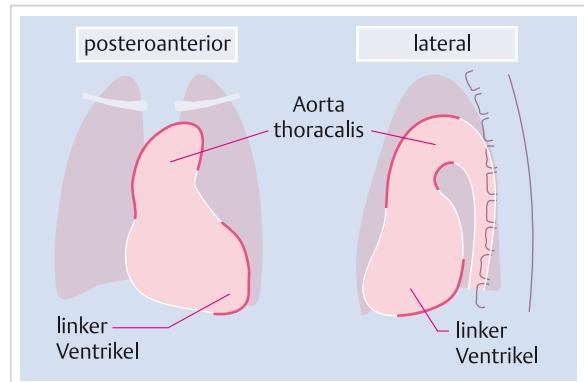
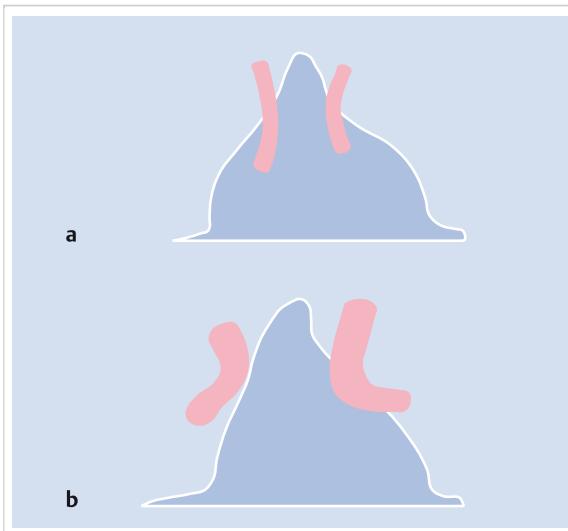


Abb. 6.20 Aortale Konfiguration (Hypertonieherz). Der linke Ventrikel ist vergrößert, die Aorta thoracalis ist verbreitert und elongiert.

gentlich findet sich eine Kardiomegalie ohne Einschränkung der Herzfunktion, z. B. beim Sportlerherz oder selten bei einem Vorhofseptumdefekt.

### Merke

Es sollte immer beachtet werden, dass eine radiologische Kardiomegalie gleichzeitig durch verschiedene Ursachen (Ventrikeldilatation, Ventrikelauryisma, Perikarderguss) bedingt sein kann.



## Vergrößerung einzelner Herzhöhlen

► **Linker Ventrikel.** Eine Vergrößerung des linken Ventrikels, insbesondere bei einer Druckbelastung desselben, bewirkt initial eine Vergrößerung der Ausflussbahn, die durch eine Verlängerung nach unten (Zunahme um einen Interkostalraum) und kugelige Abrundung der linken Ventrikellkontur gekennzeichnet ist. Im Verlauf kommt es zu einer Dilatation und einer Verbreiterung des Herzens nach links, einer Vertiefung der Herzbucht und Abrundung der oberen Kontur nach links außen. Das Herz nimmt eine aortale Konfiguration, die sog. Entenform an (► Abb. 6.20). Es besteht dann eine exzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels. Eine lang dauernde Hypertonie oder eine dekompensierte Aortenstenose bewirken eine hochgradige Vergrößerung des linken Ventrikels. Die ausgeprägte exzentrische Hypertrophie und damit linksventrikuläre Vergrößerung findet sich bei der chronischen schweren Aortensinsuffizienz. Unregelmäßige Ausbuchtungen der Herzkontur im Bereich des linken Ventrikels sprechen für ein Herzwandaneuryisma (► Abb. 6.21).



Abb. 6.21 Herzwandaneuryisma bei 65-jährigem Patient.

► **Linker Vorhof.** Eine Vergrößerung des linken Vorhofs manifestiert sich als Kernschatten, eine Auf spreizung des Bifurkationswinkels der Trachea (= Carina), eine Vergrößerung des linken Vorhoftores, die die linke Herzkontur verstreichen lässt, und eine Doppelkontur im Bereich des rechten Vorhofs. Im Seitbild ist der Retrokardialraum auf Höhe des Vorhofs eingelenkt (s. ► Abb. 6.43).

► **Rechter Ventrikel.** Eine Hypertrophie oder eine nur leichte Vergrößerung des rechten Ventrikels führt zu keiner Veränderung des p.-a. Thoraxbildes. Die ausgeprägte rechtsventrikuläre Dilatation dagegen manifestiert sich in einer Hebung und Abrundung der linken Herzkontur (► Abb. 6.22). Die Herzspitze ist im Gegensatz zur linksventrikulären Hypertrophie aber nicht verlängert. Im Seitbild wird der Retrosternalraum (dreieckförmiger Raum zwischen Sternum und ventraler Herzkontur) ausgefüllt. Im p.-a. Bild ist zudem die Herzkontur verstrichen und meist liegt auch eine Dilatation der A. pulmonalis vor.

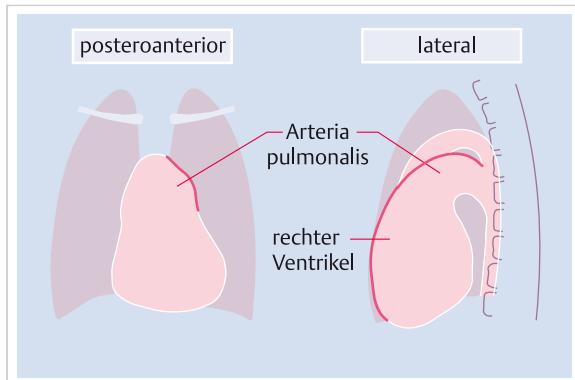


Abb. 6.22 Konfiguration des Herzens bei Vergrößerung des rechten Ventrikels.

lis vor, die sich prominent in der linken Herzkontur abbildet.

► **Rechter Vorhof.** Eine Vergrößerung des rechten Atriums zeigt sich als zunehmender Schatten von der rechten Herzseite gegen das rechte Lungenfeld.

► **Alle Herzhöhlen.** Bei chronischer Herzinsuffizienz, namentlich infolge dilatativer Kardiomyopathie oder fortgeschritten koronarer Herzkrankheit, kommt es zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Vergrößerung aller Herzhöhlen (► Abb. 6.23).

## Pulmonale Stauungszeichen

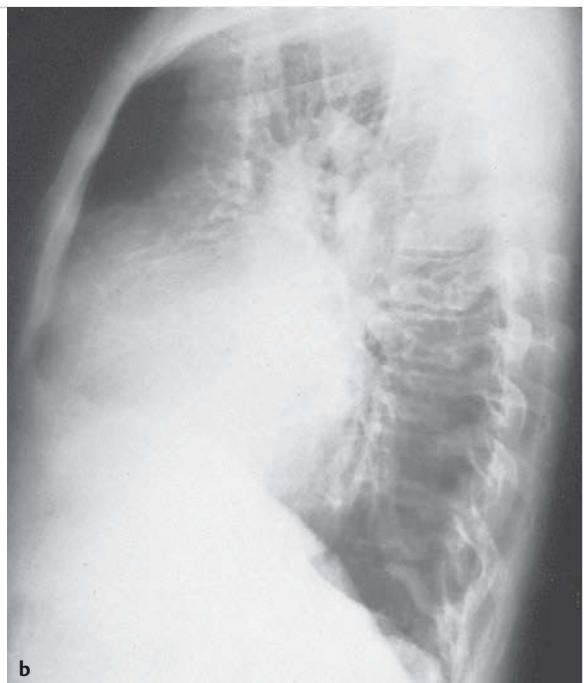
Die pulmonale Stauung führt zu einer Überfüllung der pulmonalen Gefäße, die sich in einem Dickerwerden der apikalen Gefäße manifestiert (s. ► Abb. 6.15). Bei Shuntvitien (z. B. Vorhofseptumdefekt) kann eine Hyperzirkulation der Lunge vorliegen ohne gleichzeitige Zeichen der Herzinsuffizienz. Mit zunehmendem Anstieg des pulmonalkapillären Druckes kommt es zu einem Austritt der Flüssigkeit zuerst ins Interstitium, dann in die Alveolen, was sich als interstitielles oder alveoläres Ödem nachweisen lässt. Bei der chronischen Herzinsuffizienz kann kompensatorisch die Lungendrainage massiv erhöht sein, sodass es auch bei großem kapillärem Flüssigkeitsaustritt zu keiner Zunahme der extravaskulären Flüssigkeit kommt und im Röntgenbild kein interstitielles oder alveoläres Ödem nachweisbar ist. Bei akut aufgetretener Lungenstauung ist das Lungenödem viel häufiger.

## Echokardiografie

Die Echokardiografie, die Ultraschalluntersuchung des Herzens, ist die wichtigste bildgebende, nicht invasive Untersuchung des Herzens. Die Echokardiografie erlaubt es nicht nur die Strukturen des Herzens, sondern auch deren Funktion zu beschreiben. Gleichzeitig lassen sich mittels Doppler-Echokardiografie der Blutfluss im Herz feststellen, die Blutflussgeschwindigkeit über den Klappen messen und somit indirekt die Druckgradienten über den Klappen berechnen. Die Untersuchung erfolgt in den



a

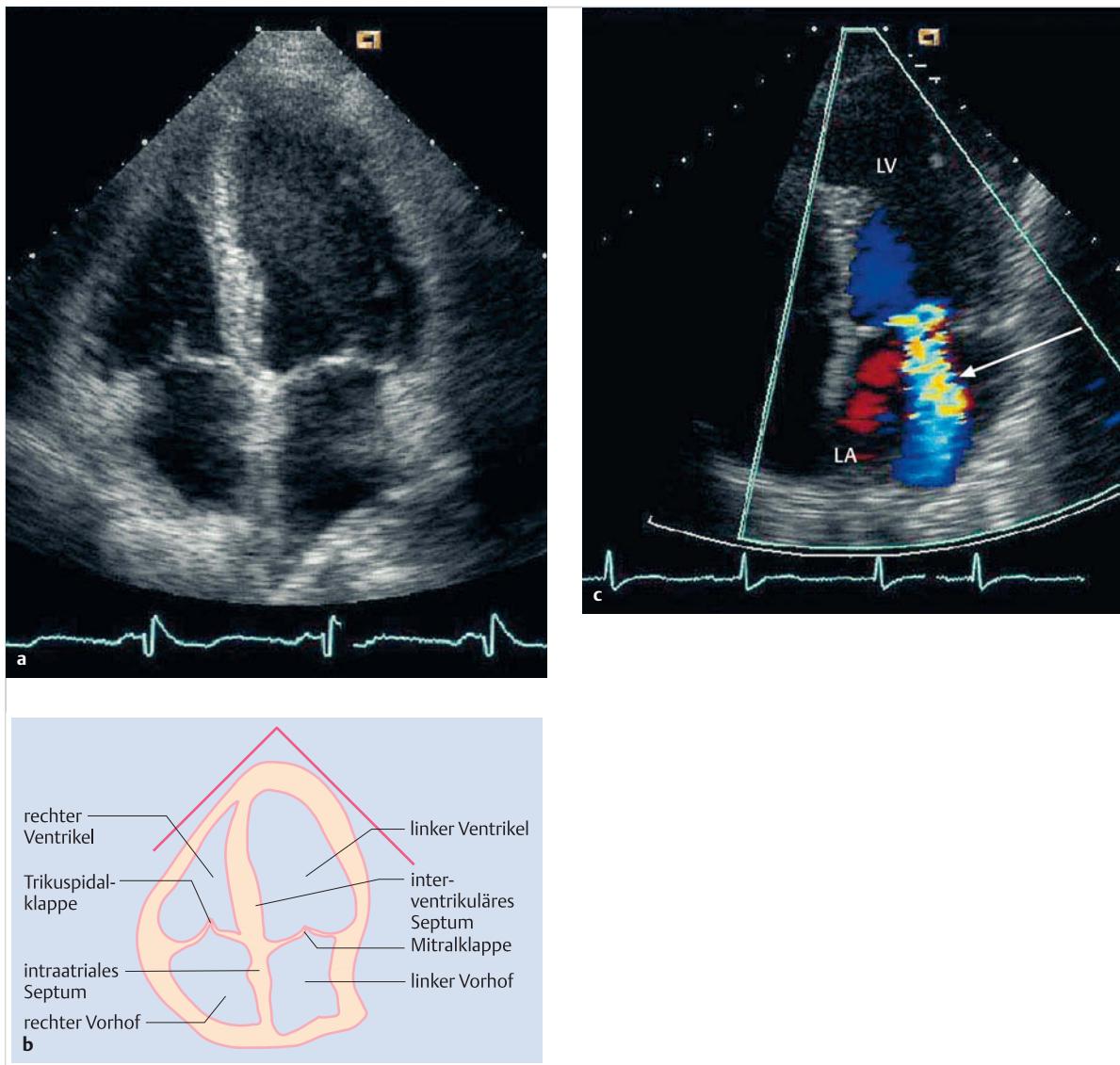


b

Abb. 6.23 Massive Vergrößerung aller Herzhöhlen bei dilatativer Kardiomyopathie. 49-jähriger Patient. Koronararterien normal.

a Im p.-a. Bild kommt die Vergrößerung des linken Ventrikels und des rechten Vorhofs zur Darstellung.

b Die Vergrößerung des rechten Ventrikels und des linken Vorhofs zeigt sich im Seitbild.



**Abb. 6.24** Echokardiografische Darstellung des Herzens im apikalen Vierkammerschnitt.

- a 2D-Echokardiografie unmittelbar nach Schluss der Mitralklappe und Trikuspidalklappe vor Beginn der Systole (mit freundlicher Genehmigung von Prof. R. Jenni, Zürich, und Prof. Dr. E. Oechslin, Toronto, Kanada).
- b Schema der wichtigsten Strukturen am Herzen.
- c Regurgitationsjet vom linken Ventrikel in den linken Vorhof dargestellt mittels Farbdopplerechokardiografie (mit freundlicher Genehmigung von Prof. R. Jenni, Zürich, und Prof. Dr. E. Oechslin, Toronto, Kanada).

meisten Fällen nicht invasiv durch den Thorax (transthorakale Echokardiografie), z.T. ist aber auch eine transösophageale Echokardiografie angezeigt.

Die Echokardiografie liefert instantane zweidimensionale Schnittbilder durch das Herz (► Abb. 6.24). Aus diesen zweidimensionalen Bildern können durch eine entsprechende Software dreidimensionale Bilder rekonstruiert werden. Die 3D-Echokardiografie wird vor allem für die Beurteilung von Mitralklappen, Vorhofseptumdefekten und Vorhoftumoren vor und während perkutanen Inter-

ventionen verwendet. Bei der Bewertung der Ursache einer Mitralklappenpathologie ist die 3D-Echokardiografie von größter Bedeutung (► Abb. 6.25). Viele kardiale Pathologien und Kardiomyopathien werden heutzutage ausschließlich mittels Echokardiografie diagnostiziert. Des Weiteren ist die Echokardiografie exzellent im Nachweis eines Perikardergusses und dessen funktioneller Auswirkungen, in der Suche nach Vegetationen bei der Endokarditis und im Nachweis von Thromben oder Tumoren im Bereich des Herzens.

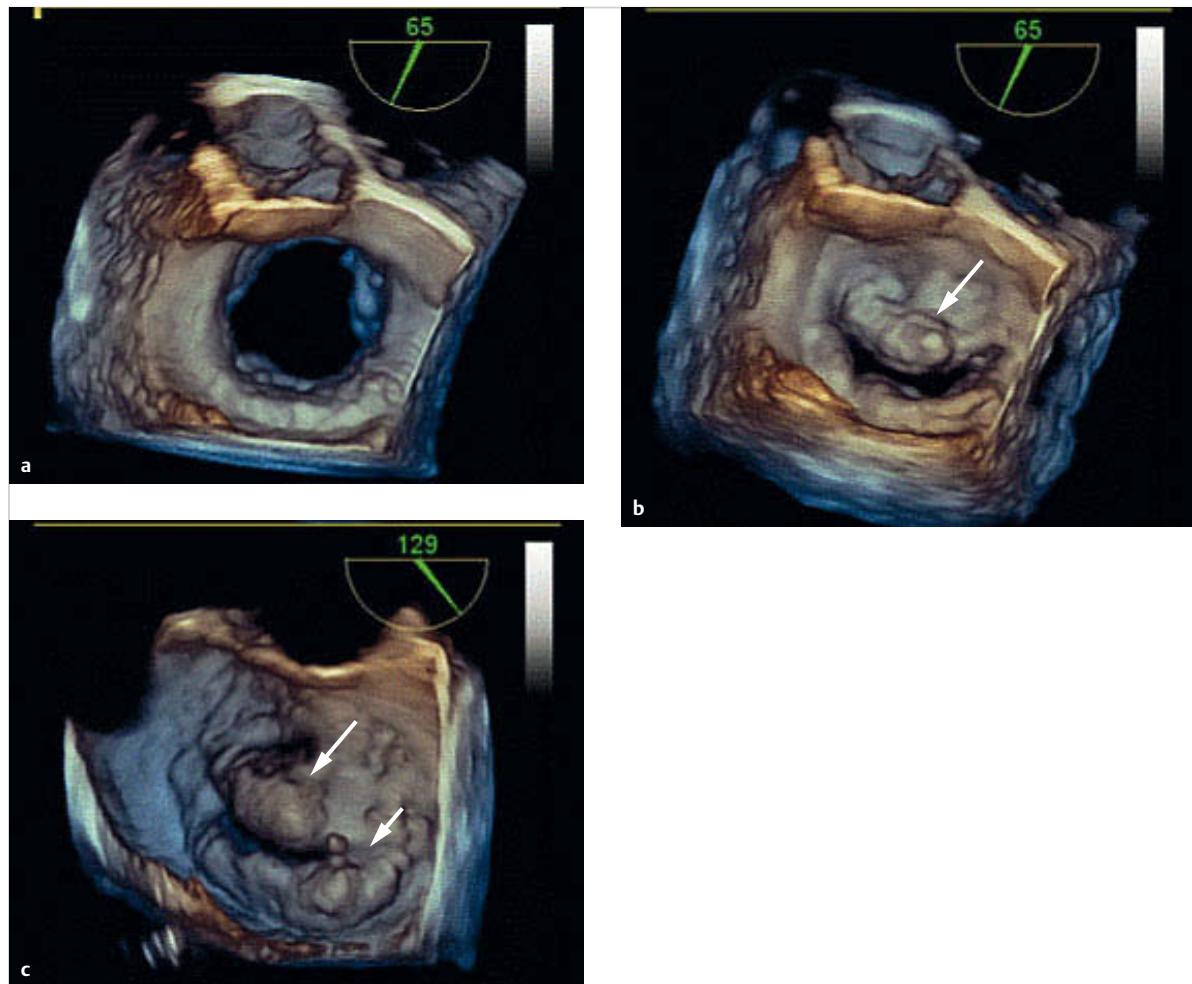


Abb. 6.25 Untersuchung einer Mitralklappe mittels dreidimensionaler transösophagealer Echokardiografie (3D-TEE).

- a Ansicht der Mitralklappe in offener Position während der Diastole vom Vorhof her gesehen.
- b Mitralklappe in halbgeschlossener Position. Oben das größere vordere Mitralsegel. Das Mitralsegel ist myxomatös verändert und weist einen großen Prolaps (großer Pfeil) im mittleren Abschnitt auf.
- c Mitralklappe in geschlossener Position. Neben dem myxomatös veränderten Segel mit dem großen Prolaps (großer Pfeil) im anterioren Segel zeigt sich auch ein abgerissener Sehnenfaden im posterioren Segel (kleiner Pfeil). Durch den fehlenden Klappenschluss zwischen den prolabilierenden Segeln entsteht die Mitralsuffizienz.

## Doppler-Echokardiografie

► **Prinzip.** Die Doppler-Echokardiografie macht sich die physikalische Eigenschaft zunutze, dass ein Ton, der auf ein sich bewegendes Objekt auftritt, eine Veränderung der Wellenlänge bzw. Frequenzverschiebung erfährt. Die Erythrozyten sind die sich bewegenden Objekte im Blut, die den Ultraschall reflektieren. Über den Vergleich der ausgesandten mit der reflektierten Frequenz kann unter Anwendung der Dopplerformel die Geschwindigkeit der Erythrozyten berechnet werden. Die Frequenzverschiebung des reflektierten Ultraschalls erlaubt es, nicht nur die Geschwindigkeit, sondern auch die Flussrichtung des Blutes (Erythrozyten!) zu bestimmen. Je größer die Geschwindigkeit, umso größer die Frequenzverschiebung.

Die Frequenzverschiebung wird auch gebraucht, um den Blutfluss farblich zu kodieren: Konventionsgemäß bedeuten sämtliche Flussrichtungen auf den Transducer (Ultraschallkopf) zu rote Farben, Flussrichtungen vom Transducer weg blaue Farben. Dadurch können der normale Blutfluss, Regurgitationen oder Shunts (z. B. Ventrikelseptumdefekt) visuell dargestellt werden.

► **Klappenstenosen.** Die Geschwindigkeitsbeschleunigung über Einengungen (z. B. stenosierte Herzklappen) wird gebraucht, um den Schweregrad der Stenosierung zu berechnen. Dabei kommt die sog. modifizierte Bernoulli-Gleichung zur Anwendung, die es erlaubt, aus den Blutflussgeschwindigkeiten einen Druckgradienten abzuleiten.

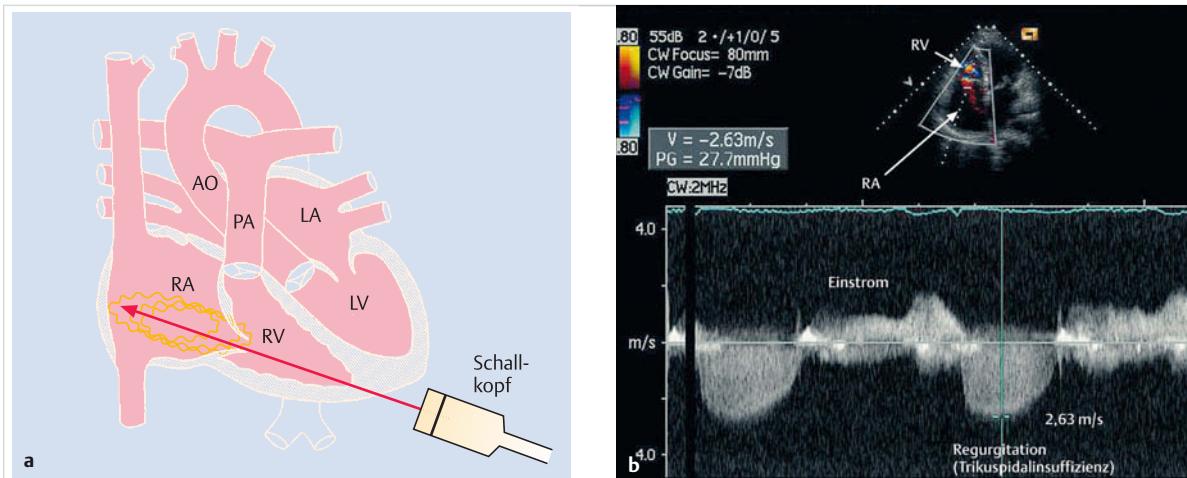


Abb. 6.26 Doppler-Echokardiografische Messung des Druckgradienten zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof.

- a Schema: Der CW-Doppler (Continuous Wave) wird von der Herzspitze durch den rechten Ventrikel über die Trikuspidalklappe in den Vorhof gelegt.  
 b Doppler-Echokardiografie: Die Geschwindigkeit des einströmenden Blutes sowie des Regurgitationsjets bei vorliegender Trikuspidalinsuffizienz werden registriert. Die Geschwindigkeit des Regurgitationsjets ( $2,63 \text{ m/s}$ ) ist proportional zum Druckgradienten zwischen RV und RA und berechnet sich auf  $28 \text{ mmHg}$  (Druckdifferenz zwischen RV–RA =  $4 \times$  Geschwindigkeit $^2$  =  $4 \times 2,63^2 = 27,7 \text{ mmHg}$ ). Dies entspricht einem normalen systolischen RV-Druck (mit freundlicher Genehmigung von Prof. R. Jenni, Zürich, und Prof. Dr. E. Oechslin, Toronto, Kanada).

Modifizierte Bernoulli-Gleichung:

$$\text{Druckgradient}(\text{mmHg}) = 4 \times (\text{Flussgeschwindigkeit in m/s})^2$$

Anhand der mittels Doppler-Echokardiografie errechneten Druckgradienten und der mittels zweidimensionaler Echokardiografie berechneten Klappenöffnungsfläche können nicht invasiv Aortenklappenstenosen, Mitralklappenstenosen und Pulmonalstenosen quantifiziert werden.

► **Klappeninsuffizienzen.** Die Doppler-Echokardiografie erlaubt es aber auch, die maximale Geschwindigkeit des Blutflusses über eine insuffiziente Klappe zu messen. Die maximale Geschwindigkeit des Regurgitationsjets ist wiederum proportional zum Druckgradienten zwischen 2 Kammern. Dies wird ausgenutzt, um nicht invasiv den Druckgradienten zwischen dem rechten Ventrikel und dem rechten Vorhof bei bestehender Trikuspidalinsuffizienz zu messen. In den meisten Fällen ist es so möglich, nicht invasiv den Druck im Lungenkreislauf abzuschätzen (► Abb. 6.26). Mittels Farbdopplerechokardiografie wird aber auch die Breite des Ursprungs des Regurgitationsjets gemessen, um den Schweregrad einer Aorteninsuffizienz, Mitralsuffizienz oder einer Trikuspidalinsuffizienz semiquantitativ abzuschätzen.

► **Flussmuster.** Die Doppler-Echokardiografie erlaubt es darüber hinaus, genaue hämodynamische Studien durchzuführen, indem die Flussmuster des Bluteinstroms über die verschiedenen AV-Klappen, in den verschiedenen Herzhöhlen und im Venensystem registriert und ihre

Veränderung mit der Atmung oder mit der Lageänderung direkt dokumentiert werden können. Dies wird angewandt bei der Unterscheidung zwischen konstriktiver und restriktiver Physiologie, zur Diagnose einer Perikardtamponade (s. ► Abb. 32.17) und zur Beurteilung von physiologischen Konsequenzen von kongenitalen Vitien.

► **Gewebedoppler.** Eine besondere Form der Doppler-Echokardiografie ist der Gewebedoppler. Nach dem Dopplerprinzip werden dabei die Geschwindigkeiten des Gewebes, d. h. des Myokards, dargestellt. In der Routineuntersuchung werden damit die systolische und die diastolische Funktion anhand der Geschwindigkeiten des Mitralanulus abgeschätzt. Die Technik erlaubt es auch, die Dehnung eines Gewebeabschnitts (Strain) und die Dehnungsgeschwindigkeit (Strain-Rate) zu erfassen. Für das Erstellen von farbigen Gewebedopplerbildern müssen die Geschwindigkeiten aller im untersuchten Abschnitt aufgetretenen Gewebedopplersignale gemittelt werden.

► **Speckel-Tracking.** Ein Ultraschallbild ist leicht körnig wegen Interferenzen mit zufällig auftretenden Streuechos. Es entsteht ein sog. „Speckel“. Jeder Abschnitt des Myokards hat ein typisches Speckel-Muster. Der Speckel bewegt sich mit dem Gewebe. Durch Aufzeigen dieser Bewegung (Speckel-Tracking) lassen sich wiederum Bewegungen (Strain) und Bewegungsgeschwindigkeit (Strain-Rate) bestimmen – und zwar unabhängig vom Dopplersignal. Auch 3D-Speckel-Tracking-Bilder lassen sich konstruieren.

Im klinischen Alltag werden typische Muster von GeWEBE-Doppler und Speckel-Tracking genutzt, um Myokarderkrankungen voneinander abgrenzen. So lässt sich z.B. anhand des Speckel-Trackings eine Amyloidose eindeutig von anderen Formen der Hypertrophie oder infiltrativen Krankheiten unterscheiden.

## Kontrastechokardiografie

Im normalen Echokardiogramm ist Blut bzw. sind die Erythrozyten nicht sichtbar. Es ist aber gelegentlich wichtig, Blut sichtbar zu machen, z.B. zur besseren Abgrenzung des Endokards oder zum Nachweis von Shunts. Durch die Injektion spezieller Ultraschallkontrastmittel kann man das normalerweise unsichtbare Blut im Echokardiogramm sichtbar machen. Das mit dem Kontrastmittel angefärbte Blut präsentiert sich auf dem Bildschirm als weißes „Schneegestöber“. Das billigste Kontrastmittel ist geschüttelte Kochsalzlösung, indem durch Schütteln der Spritze (z.B. 16 ml NaCl 0,9% und 4 ml Luft) mikroskopisch kleine Luftbläschen in Kochsalzlösung gelöst werden (Mikro-Bubbles). Die geschüttelte Kochsalzlösung wird in eine Armvene injiziert.

Die Kontrastechokardiografie wird zum einen angewandt zur Identifizierung von intrakardialen Shunts wie PFO, ASD (► Abb. 6.27) und arteriovenöse Fisteln, andererseits auch zur Identifikation von intrakardialen Strukturen wie Thromben oder Tumoren und zur Visualisierung von vaskulären Strukturen wie persistierende linke obere Hohlvene oder falsch mündende Lungenvenen. Bei Perikardpunktionen wird die agitierte Kochsalzlösung über die Punktionsnadel in den Perikardraum injiziert, um die korrekte Lage der Punktionsnadel zu verifizieren.

## Kardiale Magnetresonanztomografie

Die kardiale MRT erlaubt nicht nur die genaue Bestimmung der Anatomie, sondern auch der Funktionalität (systolische und diastolische Funktion) und ermöglicht es darüber hinaus, pathologische Gewebestrukturen zu identifizieren (z.B. Myokardnarben, Amyloideinlagerungen). Die kardiale MRT gilt als Methode der Wahl, wenn mittels Echokardiografie keine definitive Diagnose gestellt werden kann. Sie ist besonders hilfreich zur Diagnosestellung bei kardialer Amyloidose, Myokarditis, Hämochromatose, Thalassämie, Endomyokardfibrose und zur Unterscheidung von viablem und Narbgewebe bei der koronaren Herzkrankheit. Sie ist auch die Methode der Wahl zur genauen Evaluation von komplexen angeborenen Herzfehlern.

## Kardiale Computertomografie

Die kardiale CT hat ihre Bedeutung vor allem in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit, aber auch in der Diagnostik koronarer und anderer Gefäßanomalien.

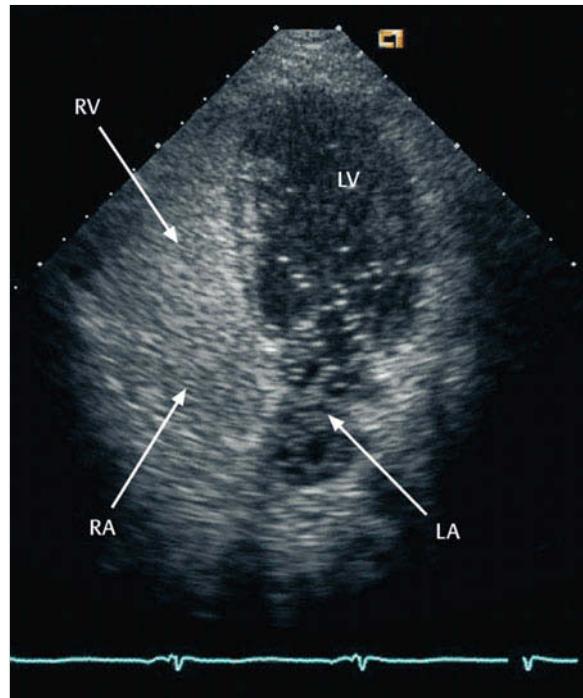


Abb. 6.27 Kontrastechokardiografie zur Darstellung eines Rechts-links-Shunts. Mit Luft geschüttelte Kochsalzlösung wird intravenös gespritzt. Die Mikro-Bubbles sind echodicht. Der rechte Vorhof (RA) und der rechte Ventrikel (RV) sind mit Bubbles vollständig gefüllt. Nach dem Valsalva-Manöver ist es zum Übertritt von Blut und Bubbles in den linken Vorhof (LA) und linken Ventrikel (LV) gekommen. Dies ist beweisend für einen Rechts-links-Shunt (mit freundlicher Genehmigung von Prof. R. Jenni, Zürich, und Prof. Dr. E. Oechslin, Toronto, Kanada).

## 6.4.5 Akute Herzinsuffizienz

Klinisch ist es sinnvoll, zwischen akuter und chronischer Herzinsuffizienz zu unterscheiden.



### Merke

Die akute Herzinsuffizienz ist häufig ein dramatisches Ereignis, das eine sofortige Hospitalisation und Behandlung nötig macht.

► **Symptomatik und Pathogenese.** Die Patienten präsentieren sich mit akut aufgetretener Leistungsintoleranz und oft mit Ruhedyspnoe als Ausdruck eines akuten Lungenödems. Im Extremfall entwickeln sie schnell einen kardiogenen Schock. Die Patienten haben Angst, sind unruhig und evtl. verwirrt. Der Schweregrad der Symptome hängt mit der Schnelligkeit der Entwicklung der Pathologie am Herzen zusammen. Bei einem schnellen Auftreten, z.B. einer Volumenüberlastung, hat das Herz keine Möglichkeit, kompensatorische Mechanismen (Dilatation, Hy-

pertrophie, neurohumorale Anpassungen) zu entwickeln. So führt z.B. der Abriss eines Mitralsegels wegen mukoider Degeneration oder bei infektiöser Endokarditis zu einer sofortigen schweren Mitralinsuffizienz. Das Regurgitationsvolumen wird in den normal großen linken Vorhof gepresst, in dem notgedrungen die Füllungsdrücke massiv ansteigen müssen, gelegentlich bis zum Druckausgleich zwischen Atrium und Ventrikel in der Systole. Diese hohen Drücke werden direkt in das pulmonalvenöse System übertragen, und es kommt zum sofortigen massiven Lungenödem. Im Gegensatz dazu kann eine schwere chronische Mitralinsuffizienz, die zu einer Dilatation des linken Vorhofs geführt hat, mit nur einer mittelschweren Erhöhung des linksatrialen Druckes einhergehen, und der Patient bleibt jahrelang ohne wesentliche Symptome leistungsfähig.

► **Ursachen.** Eine akute Herzinsuffizienz kann durch eine akute Druck- oder Volumenbelastung des systemischen oder pulmonalen Kreislaufs, eine Füllungsbehinderung des Herzens, eine akute Abnahme der Kontraktilität des Myokards oder durch Rhythmusstörungen verursacht sein. Differenzialdiagnostisch müssen diese Pathologien voneinander abgegrenzt werden. Die häufigsten Ursachen sind in (► Tab. 6.19) aufgeführt. Zuerst muss die häufigste Ursache, die *Myokardischämie*, mittels EKG und Troponinbestimmung gesucht werden. Zu beachten ist, dass eine akute Herzinsuffizienz in den meisten Fällen zu einer nicht ischämischen, meist subendokardial gelegenen Myokardschädigung und damit zu einer leichten Erhöhung des Troponins führt. Deshalb bedeutet eine leichte Troponinerhöhung nicht unbedingt, dass die akute Herzinsuffizienz durch eine Koronarischämie verursacht wird.

Tab. 6.19 Ursachen der akuten Herzinsuffizienz.

Mechanismen	Ursachen
akute Druckbelastung (erhöhte Nachlast, mechanische Flussbehinderung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• systemische Hypertonie           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ hypertensive Krise</li> <li>◦ Dekompensation einer lange bestehenden Hypertonie</li> </ul> </li> <li>• pulmonale Hypertonie           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Lungenembolie</li> </ul> </li> <li>• mechanische Flussbehinderung           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Thrombose einer mechanischen Klappenprothese</li> <li>◦ Vorhofmyxom</li> </ul> </li> </ul>
akute Volumenbelastung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute Mitralinsuffizienz           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ partieller oder vollständiger Papillarmuskelabriß bei akutem Myokardinfarkt, infektiöser Endokarditis, myxomatöser Degeneration</li> <li>◦ Dysfunktion einer Mitralklappenprothese</li> </ul> </li> <li>• akute Aorteninsuffizienz           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Aortendissektion</li> <li>◦ infektiöse Endokarditis</li> <li>◦ Ruptur eines Sinus-Valsalva-Aneurysmas</li> <li>◦ Prolaps einer Segeltasche</li> <li>◦ paravalvuläres Leck bei aortaler Klappenprothese</li> </ul> </li> <li>• akute Trikuspidalinsuffizienz           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ traumatisch</li> <li>◦ infektiöse Endokarditis</li> </ul> </li> <li>• Ventrikelseptumdefekt nach Myokardinfarkt</li> <li>• iatrogene Volumenüberlastung</li> <li>• Niereninsuffizienz</li> <li>• Gravidität</li> </ul>
akute Füllungsbehinderung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombus einer mitralen oder trikuspidalen Klappenprothese</li> <li>• akute Perikarditis</li> <li>• Perikardtamponade</li> </ul>
akute Kontraktilitätsstörung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akutes Pumpversagen bei Myokardischämie</li> <li>• Myokarditis</li> <li>• Tako-Tsubo-Kardiomyopathie</li> <li>• Abstoßung nach Herztransplantation</li> <li>• Intoxikationen</li> <li>• Medikamentenüberdosierung (z. B. Kalziumantagonisten)</li> </ul>
Herzrhythmusstörungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• supraventrikuläre und ventrikuläre Tachykardien</li> <li>• bradykarde Rhythmusstörungen (z. B. totaler AV-Block)</li> </ul>

## Wissenswertes

### Differenzialdiagnostische Betrachtungen

Die akute Herzinsuffizienz mit schnell aufgetretener Ruhe dyspnoe ist gelegentlich schwer von *nicht kardialen Ursachen* der akuten Dyspnoe zu unterscheiden (s. ▶ Tab. 6.2). Differenzialdiagnostisch müssen Erkrankungen der Atemwege, wie ein akuter Asthmaanfall, der Lunge, z. B. Pneumothorax, oder eine metabolische Ursache, Vergiftungen und Medikamentenüberdosierungen ausgeschlossen werden. Eine Hyperventilation muss ebenfalls abgegrenzt werden.

### Akute Dekompensation der chronischen Herzinsuffizienz

Von der akuten Herzinsuffizienz wird die akute Dekompensation der chronischen Herzinsuffizienz abgegrenzt. Von einer akuten Dekompensation einer Herzinsuffizienz sprechen wir, wenn eine chronisch stabile Herzinsuffizienz oder chronisch stabile Herzerkrankung akut dekomprimiert. Da die Ursache hierfür meistens reversibel oder behandelbar ist, ist es wichtig, sie zu identifizieren. Die häufigsten Gründe für eine Dekompensation sind eine neu aufgetretene Myokardischämie, eine Arrhythmie, eine systemische Infektion oder ein Nichteinhalten der chronischen Medikation, aber auch die zusätzliche Einnahme von Medikamenten, die eine Dekompensation durch eine Flüssigkeitsansammlung hervorrufen können (z. B. nichtsteroidale antiinflammatorische Medikamente, Steroide) sowie die Einnahme von Medikamenten oder anderen Substanzen, die einen negativ inotropen Effekt haben (Kalziumkanalblocker oder Alkohol). Gelegentlich führt eine schlecht kontrollierte Hypertonie zu einer akuten Dekompensation. Auch andere medizinische Ursachen, wie eine Anämie oder eine Stoffwechselstörung, z. B. eine Hyperthyreose, können eine Dekompensation einer Herzinsuffizienz auslösen.

### Abgrenzung

Die akute Herzinsuffizienz, die akut dekompensierte Herzinsuffizienz und die chronische Herzinsuffizienz lassen sich häufig anhand von Anamnese, Symptomen und Befunden voneinander abgrenzen (▶ Tab. 6.20). Patienten mit akuter Herzinsuffizienz haben häufig ausgeprägte Symptome des Rückwärtsversagens (Lungenödem, Dyspnoe und Orthopnoe). Patienten mit akuter dekompensierter Herzinsuffizienz beklagen zusätzlich oft eine Müdigkeit und Schwäche als Ausdruck der verminderten Perfusion. Sie haben vor der Dekompensation häufig Gewicht zugenommen wegen einer Volumenüberladung und Zunahme der peripheren Ödeme. Eine Beurteilung des Perfusionsstatus und des Volumenstatus (s. ▶ Tab. 6.15) ist wichtig für die Beurteilung und hilfreich für die Einleitung der adäquaten Therapie.

**Tab. 6.20** Merkmale und differenzialdiagnostische Abgrenzung der akuten, akut dekompensierten und chronischen Herzinsuffizienz [17].

Symptome/ Befunde	akute Herz- insuffizienz	akut dekompen- sierte Herz- insuffizienz	chronische Herz- insuffizienz
Auftreten der Symptome	innerhalb Minuten bis Stunden	innerhalb von Tagen	chronisch stabil
Dyspnoe	ausgeprägt	meist NYHA III–IV	mild oder stabil
Lungenödem	meist ausgeprägt	vorhanden bis ausgeprägt	meist fehlend
Kaltschweißigkeit	häufig	gelegentlich	fehlend
kalte Peripherie	deutlich	meist vorhanden	selten
periphere Ödeme	selten	meist ausgeprägt	häufig vorhanden
Halsvenenstauung	ausgeprägt	ausgeprägt	vorhanden, stabil
Anstieg Nierenretentionswerte (z. B. Kreatinin)	häufig	häufig	stabil
Kardiomegalie	selten	typisch bei HFrEF, fehlend bei HFpEF	typisch bei HFrEF, fehlend bei HFpEF

HFrEF = Heart Failure with reduced Ejection Fraction;

HFpEF = Heart Failure with preserved Ejection Fraction

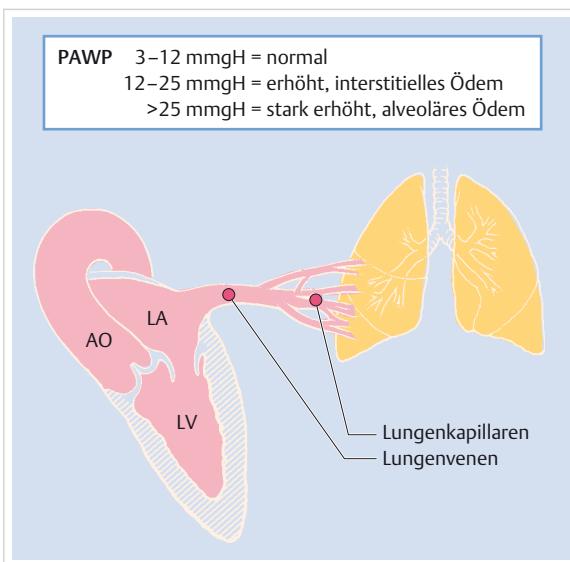
## Lungenödem



### Merke

Das Lungenödem und der kardiogene Schock sind die zwei dramatischsten klinischen Manifestationen der akuten Herzinsuffizienz. Beide verlangen eine schnelle Diagnose und Therapie.

► **Pathogenese.** Normalerweise besteht ein kontinuierlicher Austausch von Flüssigkeit zwischen dem vaskulären Bett und dem Interstitium der Lunge. Die zu Beginn der Kapillare ausgetretene Flüssigkeit (Transsudat) wird innerseits durch den intravaskulären kolloidosmotischen (onkotischen) Druck rückresorbiert oder über die Lymphgefäß drainiert. Zum Lungenödem kommt es, wenn der Flüssigkeitsaustritt die Rückresorption in die Kapillaren und die Drainagekapazität der Lymphgefäß übersteigt. Die Rate der Rückresorption wird durch den intravaskulär-



**Abb. 6.28 Pulmonalkapillärer Druck und Lungenstauung.** Das Herz ist in Diastole gezeichnet mit offener Mitralklappe, um zu illustrieren, dass während der Systole der linke Ventrikel (LV), der linke Vorhof (LA) und die Lungenvenen eine gemeinsame Kammer bilden, die ins Kapillarbett übergeht. Daher bestimmt der linksventrikuläre diastolische Druck den pulmonalen Kapillardruck und ist verantwortlich für das Vorliegen oder Fehlen einer Lungenstauung oder eines Lungenödems. PAWP: Pulmonary Artery Wedge Pressure, Ao: Aorta.

ren und interstitiellen onkotischen Druck bestimmt. Der normale pulmonalkapilläre Druck beträgt 8–12 mmHg und der onkotische Druck des Plasmas um 25 mmHg. Diese Druckdifferenz garantiert die vollständige Rückresorption der Flüssigkeit. Wenn der hydrostatische intravaskuläre, d.h. der pulmonalkapilläre Druck gegen 18–25 mmHg ansteigt, entsteht zuerst ein interstitielles, bei höheren Drücken ein alveoläres Ödem (► Abb. 6.28).

Zu einem Lungenödem kommt es auch bei einer Schädigung der alveolär-kapillären Membran oder beim Abfall des onkotischen Druckes. Eine ungenügende Lymphdrainage ist selten eine Ursache für ein Lungenödem.

► **Stadien.** Je nach Ausprägung der Flüssigkeitsakkumulation können 3 Stadien des Lungenödems unterschieden werden:

- In Stadium 1 wird der überschüssige Flüssigkeitsausritt von der Lymphdrainage noch vollständig drainiert. Es kommt zu einer Erweiterung der apikalen Lungengefäße.
- Das Stadium 2 tritt auf, wenn die Kapazität der Lungengefäße überschritten wird und es zu einer Entwicklung des interstitiellen Ödems kommt (► Abb. 6.15).
- Das Stadium 3 beschreibt das alveolare Lungenödem, das durch das Einreißen der Alveolarmembran, das den Austritt von Flüssigkeit und Proteinen in den Alveolarraum erlaubt, gekennzeichnet ist und radiologisch zu milchglasartigen Veränderungen führt.

► **Symptome und Befunde.** Das voll ausgeprägte Lungenödem ist ein bedrohliches Ereignis bei linksventrikulärer Herzinsuffizienz. Gewöhnlich entwickelt der Patient innerhalb kürzester Zeit eine *extreme Dyspnoe*, wird ängstlich und kann schaumig weißes, bluttingiertes bis pinkfarbenes Sputum aushusten. Der Patient sitzt gerade aufgerichtet oder steht (Verringerung der Stauung an der Lungenspitze), ist stark tachypnoeisch und unterstützt die Atmung durch seine Atemhilfsmuskulatur. Er atmet laut, die Nasenflügel sind erweitert. Interkostale und supraklavikuläre Einziehungen zeigen, dass ein hoher negativer intrapleuraler Druck für die Inspiration vonnöten ist.

Meist bestehen eine *Tachykardie* und eine *Hypertonie* (außer bei zusätzlich assoziiertem kardiogenem Schock), was die Linksherzinsuffizienz weiter verstärkt und so zu einer Verstärkung der Lungenödemsymptomatik führt. Vielfach ist der Patient kaltschweißig, bleich und evtl. zyanotisch. Eine warme Peripherie spricht gegen eine kardiale Ursache des Lungenödems.

**Auskultatorisch** sind brodelnde, grobblasige Rasselgeräusche, aber auch Giemen und Pfeifen feststellbar. Die kardiale Auskultation ist wegen der Lungengeräusche erschwert, evtl. können ein 3. Herzton und ein ausgeprägter 2. Herzton (verstärkte Pulmonaliskomponente) gehört werden.

## Differenzialdiagnose des Lungenödems

Die Diagnose des akuten Lungenödems ergibt sich aus der klinischen Präsentation, der Lungenauskultation und dem Thoraxröntgenbild. Differenzialdiagnostische Schwierigkeiten bereitet meist nicht die Diagnose des Lungenödems, sondern das Erkennen der Ursache des Lungenödems (► Tab. 6.21). Zudem muss in vielen Fällen eine genaue Differenzialdiagnose zurückgestellt und eine sofortige symptomatische Therapie eingeleitet werden. Nach Stabilisierung der klinischen Situation kann dann eine sorgfältige Aufarbeitung beginnen.

► **Anamnese und Untersuchung.** Hilfreich ist es grundsätzlich, das kardiogene vom nicht kardiogenen Lungenödem zu unterscheiden. Eine genaue Anamnese mit Frage nach kardialer oder pulmonaler Vorerkrankung und nach kardialen Medikamenten kann wichtige Informationen liefern. In einigen Fällen wird die klinische Situation und damit die Ursache offensichtlich sein, z.B. nach Rauchinhaltung, Beinaheertrinken, Heroin oder Kokainüberdosis, übermäßiger Infusion von Flüssigkeit. Ansonsten soll spezifisch nach möglichen Toxinen (Gase, Medikamente, Drogen), möglicher Aspiration, Bestrahlung und Infektionen gefragt werden.

Die kardiale Auskultation kann wichtige Hinweise auf Klappenvitien oder kongenitale Missbildung als kardiale Ursache geben. Periphere Ödeme, eine Hepatomegalie und gestaute Halsvenen als Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz sind wichtige Hinweise auf eine vorbestehende Herzinsuffizienz.

Tab. 6.21 Lungenödem.

Mechanismen	Ursachen
erhöhter pulmonalkapillärer Druck	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kardiale Ursachen (s. ▶ Tab. 6.19)           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ akute Druckbelastung (z. B. Hypertonie)</li> <li>◦ akute Volumenbelastung (z. B. Mitralsuffizienz, Aortensuffizienz)</li> <li>◦ Füllungsbehinderung (z. B. Mitralseptose)</li> <li>◦ akutes Pumpversagen (z. B. akute Ischämie)</li> </ul> </li> <li>• nicht kardiale Ursachen           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Fibrose der Pulmonalvenen, Stenose der Pulmonalvenen (kongenital oder iatrogen, pulmonale veno-occlusive Krankheit)</li> <li>◦ exzessive iatrogene Flüssigkeitsinfusion</li> </ul> </li> </ul>
alveolär-kapillärer Membranschaden (Capillary Leak)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infektiöse (virale, bakterielle, parasitäre) Pneumonie</li> <li>• inhalierte Toxine (z. B. Rauch, Phosgen, Ozon, Chlor, Nitrogendioxid)</li> <li>• Toxine (Schlangengift, bakterielle Endotoxine)</li> <li>• Aspiration von Magensäure</li> <li>• vasoaktive Substanzen (Histamine, Kinine)</li> <li>• disseminierte intravasale Gerinnung</li> <li>• immunologische Reaktion (Hypersensitivitätspneumonie)</li> <li>• Urämie</li> <li>• Bestrahlungspneumonie</li> <li>• Acute respiratory Distress Syndrome (ARDS)</li> </ul>
verminderter onkotischer Druck	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoalbuminämie bei Niereninsuffizienz, Hepatopathie, Enteropathie, Ernährungsmangel</li> </ul>
lymphatische Insuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphangiomatosis carcinomatosa</li> <li>• fibrosierende Lymphangitis (z. B. Silikose)</li> </ul>
erhöhter negativer interstitieller Druck	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nach schneller Expansion eines Pneumothorax</li> </ul>
komplexe oder unbekannte Mechanismen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Höhenlungenödem</li> <li>• neurogenes Lungenödem (z. B. nach Trauma, Epilepsie, subarachnoidal Blutung)</li> <li>• Narkotikaüberdosis (z. B. Heroin, Methadon)</li> <li>• Eklampsie</li> <li>• nach Kardioversion</li> <li>• nach Narkose</li> <li>• nach kardiopulmonalem Bypass</li> <li>• bradykarde Rhythmusstörungen (z. B. totaler AV-Block)</li> </ul>

► **Labor.** Die Laboruntersuchungen geben Hinweise auf eine Infektion, Elektrolytstörungen, eine mögliche Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie. Die Pulsoxymetrie und die arterielle Blutgasanalyse sind wichtig, um das Ausmaß der Hypoxämie zu überprüfen. Bei etwa der Hälfte der Patienten bestehen wegen der Hyperventilation eine Hypokapnie und eine Alkalose. In den anderen Fällen liegt eine Normokapnie oder gar eine Hyperkapnie häufig verbunden mit einer Azidose vor.

► **Rechtsherzkatheter.** Die Echokardiografie und die Rechtsherzkatheruntersuchung erlauben es bei Unklarheiten in den meisten Fällen, eine kardiale Ursache des Lungenödems zu finden oder auszuschließen. Das Einlegen eines Rechtsherzkatheters, meist eines Swan-Ganz-Katheters mit einem Ballon an der Spitze, ermöglicht es, durch Messen des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes, des sog. *Wedge-Druckes*, festzustellen, ob eine Erhöhung des pulmonalvenösen Druckes und damit wahrscheinlich eine kardiale Ursache des Lungenödems vorliegt. Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass nach Einleiten der Therapie der pulmonalarterielle Druck schon wieder normal sein kann, während das Lungenödem klinisch und radiologisch noch weiter besteht, da die Re-

sorption der Flüssigkeit Zeit benötigt. Oxymetrie und Druckmessungen in allen Herzkammern erlauben zudem auch, spezifische kardiale Ursachen zu erkennen. Dabei ist das Auftreten einer pathologisch hohen v-Welle (1,5-mal der mittlere Wedge-Druck) ein Hinweis auf eine neu aufgetretene Mitralsuffizienz.

► **Röntgen.** Das nicht kardiale Lungenödem kann aufgrund des Thoraxbildes vermutet werden, wenn die Infiltrate mehr peripher als perihilär angeordnet sind und wenn eine basoapikale Gefäßumverteilung besteht.

► **Kardiale Ursachen.** Grundsätzlich kann jede Herzkrankung, die zu einer Pumpfunktionsstörung oder einer Einflussbehinderung führt, akut oder bei akuter Dekompensation ein Lungenödem verursachen.

### Merke



Die weitaus häufigsten Ursachen für ein akutes kardiales Lungenödem sind die Hypertonie, eine Mitralsuffizienz und eine myokardiale Ischämie.

Das Lungenödem bei *Hypertonie* ist besonders häufig im Alter und häufiger bei Frauen. Die Hypertonie führt zu einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels, dessen Steifigkeit weiter durch die altersbedingte Fibrose erhöht wird (früher bezeichnet als *hypertensive hypertrophe Kardiomyopathie der alten Frau*). Typischerweise findet sich dabei ein normal großes Herz bei alveolärem Lungenödem. Diese Form des Lungenödems ist ein klassisches Beispiel für eine rein diastolische Dysfunktion als Ursache der Lungenstauung und damit einer Herzinsuffizienz bei erhaltener Auswurffraktion (HFpEF). Aber auch die Hypertonie, die zu einer exzentrischen Hypertrophie und einer Einschränkung der Pumpfunktion geführt hat, kann sich mit einem Lungenödem manifestieren.

Die *Ischämie* kann anhand der Anamnese und des EKG häufig diagnostiziert werden. Die *akute Mitralsuffizienz* ist oft schwerer zu erfassen. Das sonst typische holosystolische Rückströmungsgeräusch der Mitralsuffizienz kann verkürzt sein, weil es während der Systole bereits zu einem Druckausgleich zwischen Vorhof und Ventrikel kommt. Bei einem Papillarmuskelabriß kann das Geräusch ganz fehlen. Es besteht dann eine sog. stumme Mitralsuffizienz.

## Sonderformen des Lungenödems

Einige Formen des Lungenödems können nicht klar einem der bekannten Mechanismen zugeordnet werden (► Tab. 6.21). Die meisten dieser Formen können aufgrund der Umstände und der Anamnese aber identifiziert werden.

Das *Höhenlungenödem* tritt bei sonst gesunden, häufig jungen Menschen auf, wenn sie schnell auf eine Höhe von über 2500 m aufsteigen und dabei eine große körperliche Anstrengung verrichten. Obwohl der übermäßige hypoxiebedingte Anstieg der Pulmonalarteriendrücke sicher wesentlich zur Entstehung beiträgt, ist noch nicht geklärt, warum bei gleich hohen Drücken einige Patienten ein Höhenödem entwickeln und andere nicht. Genetische Prädisposition und immunologische Faktoren spielen wahrscheinlich eine Rolle.

Ein *neurogenes Lungenödem* tritt bei einer Anzahl zerebraler Erkrankungen (Trauma, Epilepsie, subarachnoidale Blutung) auf. Man nimmt an, dass eine zentrale Stimulation des Sympathikus zu einer Verschiebung von Blut aus dem systemischen in den pulmonalen Kreislauf führt, die sekundär einen Anstieg des pulmonalkapillären Druckes zur Folge hat.

Das Lungenödem in Zusammenhang mit einer *Präekklampsie* oder einer Eklampsie wird bei etwa 3 % der Eklampsiepatientinnen gefunden. Es ist häufiger bei älteren Multipara mit einer vorbestehenden Hypertonie. Es geht einher mit einer hohen Morbidität und Mortalität der Mutter und des Kindes.

Das Lungenödem nach *Heroinüberdosierung* ist wahrscheinlich bedingt durch eine Membranschädigung. Andere *Narkotika*, die ein Lungenödem verursachen können,

sind Methadon, Morphin, Kokain und Dextropropoxyphen. Ein Lungenödem nach einer *Narkose* ist möglicherweise auf eine Medikamentenebenwirkung, aber wahrscheinlicher auf andere Ursachen wie Laryngospasmus, Hypoxie oder einen hyperadrenergen Zustand zurückzuführen.

Eine Reihe von viralen, bakteriellen oder parasitischen *Infektionen* (z. B. Hantavirus) können ein nicht kardiales Lungenödem verursachen. Meist gehen dem infektiösen Lungenödem Fieber, Husten, Malaise und gastrointestinale Symptome voraus.

## Kardiogener Schock

Ein Kreislaufschock kann durch kardiale und eine ganze Reihe nicht kardialer Krankheiten verursacht sein. Der Kreislaufschock ist ein Zustand inadäquater Gewebeperfusion, der ohne Therapie zu einer irreversiblen Schädigung der Organe und so zum Tod führt. Das primäre häodynamische Problem ist hierbei nicht die meist vorhandene Hypotonie, sondern das reduzierte Herzminutenvolumen und somit die inadäquate Gewebeperfusion. Die meisten Patienten mit Kreislaufschock entwickeln die Organminderperfusion über einen Zeitraum von mehreren Stunden.

► **Stadien.** Man definiert 3 Stadien dieser Schockentwicklung:

- Im *ersten Stadium* findet sich als Zeichen der Kompressionsmechanismen eine Sympathikusaktivierung mit beginnender peripherer Vasokonstriktion (kalte Extremitäten) und Tachykardie bei relativ beschwerdearmem, oft noch normotonem Patienten.
- Im *zweiten Stadium* zeigen sich erste Symptome der Hypoperfusion der Organe. Der Blutdruck ist jetzt meist reduziert, es besteht eine Tachykardie, und der Patient ist unruhig. Es liegt eine metabolische Azidose vor, und die Urinproduktion fällt unter 20 ml/h. Man spricht vom Präschock.
- Im *dritten Stadium* ist die Organminderperfusion ausgeprägt. Die Extremitäten sind kalt, die Harnproduktion ist minimal oder fehlend, und der hypotone, tachykarde Patient wird zunehmend somnolent oder komatos. Falls bei voll ausgeprägtem Schockzustand nicht rasch ein adäquates Herzminutenvolumen aufgebaut werden kann, kommt es zu einem „Teufelskreis“ mit kompensatorisch vermehrter Vasokonstriktion und damit zu einer noch stärkeren Minderperfusion der Organe.

► **Ursachen des Kreislaufschocks.** Die häufigste Ursache des Schocks ist eine kardiale. Dabei können grundsätzlich wiederum alle Krankheiten, die eine akute Herzinsuffizienz verursachen (s. ► Tab. 6.19), oder ein chronisches kardiales Leiden, das dekompensiert, zu einem kardiogenen Schock führen.

**Merke**

Die häufigste Ursache des kardiogenen Schocks ist der ausgedehnte Myokardinfarkt mit linksventrikulärem Pumpversagen.

Ein kardiogener Schock kompliziert etwa 5 % aller Myokardinfarkte. Auch der ausgedehnte rechtsventrikuläre Myokardinfarkt und die mechanischen Komplikationen (Ventralkseptumdefekt, Papillarmuskelabriß, Ventrikelruptur, s. Kap. 32.3) führen zum kardiogenen Schock. Ein *rechtsventrikulärer Infarkt* muss vermutet werden bei gestauten Halsvenen, fehlenden Zeichen der Lungenstauung im Thoraxbild und Hypotonie bei einem inferioren Myokardinfarkt. Patienten mit vorwiegend rechtsventrikulärem Infarkt oder mit Ventrikelseptumruptur präsentieren sich initial mit Zeichen des niedrigen Herzminutenvolumens und der Rechtsherzinsuffizienz. Patienten mit *linksventrikulärem Pumpversagen* oder mit Papillarmuskelabriß präsentieren sich initial mit ausgeprägter Dyspnoe und Lungenödem. Die mechanischen Komplikationen und das linksventrikuläre Pumpversagen treten generell bei großen Myokardinfarkten auf. Die Ausnahme bildet der ischämische Papillarmuskelabriß, der auch bei kleinen Myokardnekrosen im Bereich des Papillarmuskels vorkommen kann.

Die *mechanischen Komplikationen* kommen häufiger bei älteren weiblichen Patienten mit erstmaligem Myokardinfarkt vor. Mechanische Komplikationen haben durch die Reperfusionstherapie (Lyse oder primäre Angioplastie) an Häufigkeit (ca. 2 % der Infarkte) abgenommen, treten aber früher im Infarktverlauf auf. Während beim unbehandelten Myokardinfarkt mechanische Komplikationen in der Regel nach einigen Tagen (um 7 Tage) nach dem Infarkt auftreten, erleidet die Mehrzahl der reperfurierten Patienten die mechanische Komplikation in den ersten 12–48 h nach der Reperfusion.

Von den *anderen kardialen Ursachen* sind die Klappeinsuffizienzen die häufigsten Krankheiten, die zu einem kardiogenen Schock führen. Eine schwere Mitralsuffizienz infolge einer partiellen oder vollständigen Sehnenfadenruptur bei myxomatöser Mitralklappe oder infektiöser Endokarditis und eine akute Aorteninsuffizienz infolge einer Endokarditis oder einer Aortendissektion sind zu bedenken. Bei Patienten mit prosthetischer Herzklappe ist eine Malfunktion der Klappe bis zum Beweis des Gegenteils die Ursache des kardiogenen Schocks. Eine Dekompensation einer schweren Aortenstenose, einer Mitralsstenose oder die mechanische Obstruktion der Ventrikelfüllung durch ein Vorhofmyxom sind weitere mögliche Ursachen des kardiogenen Schocks.

► **Diagnostik.** Die Anamnese, das EKG und die klinische Untersuchung ergeben meistens die Diagnose. Bei unklaren Fällen erlaubt in der Regel die transthorakale oder die transösophageale Echokardiografie die Klärung. Niedrige

oder normale rechts- und linksventrikuläre Füllungsdrücke bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung sprechen gegen eine kardiale Ursache des Schocks.

► **Differenzialdiagnose.** Vom kardiogenen Schock gilt es die anderen Schockformen zu unterscheiden. Der *hypovolämische Schock* nach Trauma, Verbrennung, starker Diarrhoe oder Erbrechen und Knochenbrüchen ist aufgrund der Begleiterkrankungen in der Regel einfach abzugrenzen. Bei Verdacht auf einen hypovolämen Schock ohne äußere Zeichen der Blutung muss eine intestinale Blutung oder eine andere innere Blutung gesucht werden. Der *septische Schock* ist am häufigsten bei gramnegativen Bakteriämien. Die oft warme Peripherie, Zeichen der Infektion im Blutbild und eine metabolische Azidose machen die Diagnose wahrscheinlich.

Seltener Ursachen des Kreislaufschocks sind eine Anaphylaxie, eine Drogen- oder Medikamentenüberdosierung, eine Addison-Krise und ein Myxödem. Eine gewisse Einschränkung der Pumpfunktion des Herzens kann bei allen nicht kardiogenen Schockformen beobachtet werden kann. Ursächlich hierfür sind die intravasale Hypovolämie und die Freisetzung von Zytokinen wie z.B. (TNF- $\alpha$ ), NO oder Endotoxinen.

## 6.4.6 Chronische Herzinsuffizienz

► **Definition.** Die Herzinsuffizienz ist ein Zustand, bei dem das Herz nicht in der Lage ist, die peripheren Organe – in Ruhe oder unter Belastung – ausreichend mit Blut zu versorgen. Klinisch wird eine Herzinsuffizienz diagnostiziert, wenn Zeichen der Lungenstauung oder der systemischen venösen Stauung (gestaute Halsvenen, Hepatomegalie, Ödeme) vorliegen.

► **Prävalenz.** Bei der chronischen Herzinsuffizienz handelt es sich um die häufigste kardiale Erkrankung in den Industrieländern. Sie betrifft weltweit mehrere Millionen Patienten und nimmt mit der Alterung der Gesellschaft weiter zu. Die Prävalenz bei 50- bis 59-jährigen Patienten beträgt 1 %, bei den 80- bis 89-Jährigen 5–10 %. Mit zunehmendem Alter steigt der Anteil der Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurffraktion (HFpEF) gegenüber den Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurffraktion (HFrEF) an. Trotz großer therapeutischer Fortschritte beinhaltet die Herzinsuffizienz immer noch eine hohe Morbidität und Mortalität. Die Mortalität der Patienten mit HFpEF ist etwas geringer als die der Patienten mit HFrEF. Bei einer HFrEF der NYHA-Klassen III bis IV beträgt die Letalität 20–40 % pro Jahr. Viele Patienten sterben an ventrikulären Arrhythmien.

► **Ursachen.** Viele verschiedene Herzkrankheiten und Mechanismen können zur chronischen Herzinsuffizienz führen. Die wichtigsten Erkrankungen und Mechanismen sind in ► Tab. 6.22 aufgeführt.

Tab. 6.22 Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz.

Mechanismen	Ursachen
Druckbelastung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertonie           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ arterielle Hypertonie</li> <li>◦ pulmonale Hypertonie</li> </ul> </li> <li>• Obstruktion des ventrikulären Ausflusses           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Aortenstenose</li> <li>◦ Pulmonalstenose</li> </ul> </li> </ul>
Volumenbelastung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klappeninsuffizienzen           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Aorteninsuffizienz</li> <li>◦ Mitralsuffizienz</li> <li>◦ Trikuspidalinsuffizienz</li> <li>◦ Pulmonalinsuffizienz</li> </ul> </li> <li>• vermehrter Blutfluss           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Shuntvitien (z. B. ASD, VSD, PDA)</li> <li>◦ erhöhter Blutbedarf der Peripherie (High-Output-Failure)</li> </ul> </li> </ul>
Füllungsbehinderung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stenosen der Segelklappen           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Mitralseptostenose</li> <li>◦ Trikuspidalstenose</li> <li>◦ Tumoren (z. B. Vorhofmyxom)</li> </ul> </li> <li>• Perikardveränderungen           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Perikardtamponade</li> <li>◦ Pericarditis constrictiva</li> </ul> </li> <li>• Myokardveränderungen           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ hypertrophe Kardiomyopathie</li> <li>◦ restriktive Kardiomyopathie (z. B. Myokardfibrose, Amyloidose, Sarkoidose, Fabry-Krankheit)</li> </ul> </li> </ul>
Kontraktionschwäche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• globale Myokarderkrankung           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Kardiomyopathien (z. B. dilatative, medikamentös induzierte)</li> <li>◦ Myokarditis</li> </ul> </li> <li>• segmentale Myokarderkrankung           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Myokardischämie, koronare Herzkrankheit</li> </ul> </li> </ul>
Herzrhythmusstörungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tachykarde Rhythmusstörungen</li> <li>• bradykarde Rhythmusstörungen (z. B. AV-Block, Sick-Sinus-Syndrom)</li> </ul>

ASD: Vorhofseptumdefekt, PDA: persistierender Ductus arteriosus, VSD: Ventrikelseptumdefekt

### Merke



Die häufigste Ursache ist die koronare Herzkrankheit (> 50 %) gefolgt von der hypertensiven Herzkrankheit (> 20 %), den Kardiomyopathien (5–10 %) und den valvulären Herzerkrankungen (5 %).

Die genaue ätiologische Diagnose ist wichtig für eine adäquate gezielte Therapie. In einigen Fällen kann die Krankheit dauerhaft geheilt, in anderen nur medikamentös verbessert werden. Aber auch in diesen Fällen ist das Verstehen der Ätiologie und der Pathophysiologie wichtig, um eine logische und gezielte medikamentöse Therapie vorzunehmen.

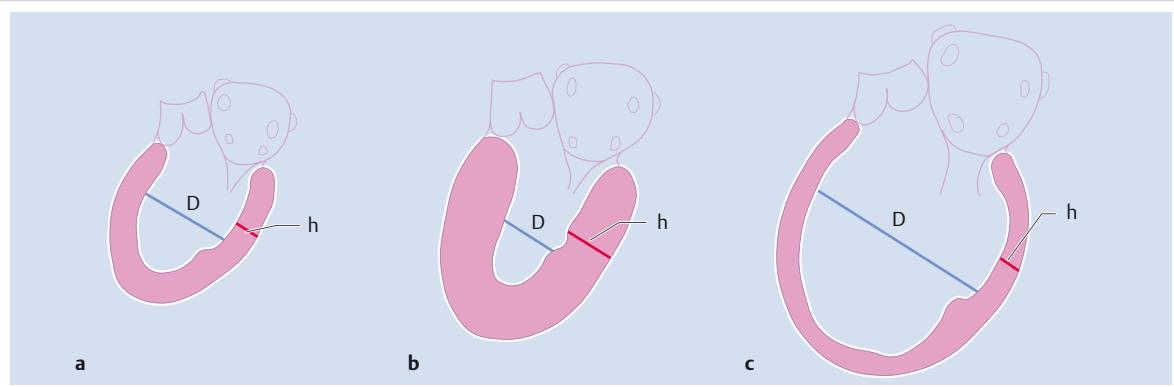
## 6.4.7 Differenzialdiagnose der durch Druckbelastung hervorgerufenen Herzinsuffizienz

### Pathophysiologische Einführung

Eine Druckbelastung im systemischen oder pulmonalen Kreislauf kann verursacht sein durch eine Erhöhung des Kreislaufdruckes oder durch eine mechanische Behinderung des Ausflusses aus dem linken oder dem rechten Ventrikel. Die pathophysiologischen Auswirkungen dieser Druckbelastung sind zu einem großen Teil unabhängig von der Ursache der Druckerhöhung. Die Druckerhöhung belastet den Myozyten, der Mehrarbeit leisten muss und den Sauerstoffverbrauch steigert. Das Herz reagiert auf diese Mehrbelastung zuerst mit mehreren kompensatorischen Mechanismen. Erst wenn diese kompensatorischen Möglichkeiten überwältigt werden durch das Weiterbestehen oder die Zunahme der Druckbelastung, kommt es zur Dekompensation und zum Pumpversagen im jeweiligen Ventrikel (► Abb. 6.29).

► **Konzentrische Hypertrophie.** Im linken Ventrikel bewirkt eine Druckerhöhung vorerst eine Myozytenhypertrophie, d. h. die bestehenden Myozyten nehmen im Querdurchmesser an Größe zu. Es kommt zu einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels. Diese bewirkt eine Normalisierung der Wandspannung. Denn nach dem Gesetz von Laplace wird die Wandspannung in einem kugeligen Hohlraum bestimmt durch den Druck (P) mal dem Radius (R) geteilt durch zweimal die Wanddicke (h) (Wandspannung =  $P \times R / 2h$ ). Die Normalisierung der Wandspannung bewirkt auch eine Normalisierung des Sauerstoffverbrauchs. Diese vorteilhafte Energetik wird noch unterstützt durch den Umbau der Myozyten und der kontraktilen Proteine. So kommt es zu einer Iso-enzymverschiebung des Myosins (z. B. Beta Myosin Heavy Chain), die den Myozyten energetisch günstiger arbeiten lässt. Die Entwicklung einer konzentrischen Hypertrophie ist also günstig bezüglich Energetik und systolischer Funktion. Sie bewirkt aber eine Abnahme der Dehnbarkeit und Elastizität (*Abnahme der Compliance*) des linken Ventrikels und führt zu einer Störung der diastolischen Funktion. Der Ventrikel wird auch zunehmend steifer durch eine Zunahme der interstitiellen Fibrose bei druckbelasteten Herzkammern.

*Klinisch* ist dieses Stadium der konzentrischen Hypertrophie gekennzeichnet durch Symptome der diastolischen Dysfunktion. Insbesondere bei Anstrengung kommt es zur Lungenstauung und Dyspnoe bei noch normal großem linkem Ventrikel und normaler Auswurffraktion. Es besteht eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurffraktion (HFpEF). Der Patient kann auch Angina pectoris spüren wegen einer Abnahme der koronaren Flussreserve (s. Kap. 32.3.1). Aus noch unbekannten Gründen ist die Hypertrophie häufig im Bereich des Sep-



**Abb. 6.29 Adaptation und Maladaptation des linken Ventrikels bei Druckbelastung.** Eine Druckbelastung des Herzens führt zu einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels mit Abnahme des intraventrikulären Durchmessers (D) und Zunahme der Wanddicke (h). Im Stadium der konzentrischen Hypertrophie kommt es zu einer Abnahme des linksventrikulären Volumens, des Schlagvolumens und einer Abnahme der Dehnbarkeit des linken Ventrikels. Bei einer Dekompenstation des druckbelasteten Herzens kommt es zur zunehmenden Dilatation des hypertrophen Ventrikels, zur Abnahme der Auswurffraktion und im Verlauf zur Abnahme des Herzminutenvolumens.

- a Normales Herz.
- b Konzentrische Hypertrophie.
- c Exzentrische Hypertrophie (Dilatation und Dekompenstation).

tums am stärksten ausgeprägt. Es kommt zur asymmetrischen Septumhypertrophie. Diese ist in wechselndem Ausmaß bei fast allen Patienten mit schwerer Aortenstenose nachweisbar. Im Rahmen der Hypertonie wird sie vor allem bei der konzentrischen Hypertrophie bei Frauen gefunden. Die asymmetrische Septumhypertrophie kann wie bei der hypertrophen Kardiomyopathie zur systolischen Vorwärtsbewegung des vorderen Mitralsegels (Systolic Anterior Motion = SAM) führen, die einen kompletten Mitralklappenschluss verhindert. Daraus resultiert eine Mitralsuffizienz.

► **Exzentrische Hypertrophie.** Bei weiter bestehender Druckbelastung entwickelt sich eine zunehmende exzentrische Hypertrophie. Die Myozyten werden nun nicht nur dicker, sondern auch länger. Schließlich kommt es zu einer Abnahme der Kontraktilität des Myokards.

In diesem Stadium finden sich *klinisch* unter Belastung und gelegentlich auch in Ruhe Zeichen der diastolischen Dysfunktion, d. h. Lungenstauung und Dyspnoe, und gleichzeitig Zeichen der systolischen Pumpfunktionsstörung mit einer deutlichen Leistungsintoleranz. Die Dilatation des linken Ventrikels führt in den meisten Fällen auch zu einer Dilatation des Mitralanulus und damit zu einer Mitralsuffizienz. Die zunehmende Mitralsuffizienz führt über eine zunehmende Volumenbelastung zu einer weiteren Zunahme der Wandspannung und Abnahme der Kontraktilität.

Insbesondere bei mechanischer Flussbehinderung, d. h. bei der Aortenstenose und der Pulmonalstenose, ist die Auswurffraktion aber nicht reduziert wegen der Abnahme der Kontraktilität der Myozyten, sondern vornehmlich auch wegen der stark erhöhten Nachlast. Die überlasteten Myozyten vermögen trotz noch erhaltener Kontraktilität gegen den hohen Druck keine Verkürzung

zu realisieren. Dementsprechend ist die Auswurffraktion reduziert. Man spricht vom sog. *Afterload Mismatch*. Wenn die Nachlast reduziert werden kann, z. B. durch einen Aortenklappenersatz, kann sich die Pumpfunktion des linken Ventrikels wieder erholen. Eine deutliche Beserung wird häufig sofort nach der Operation beobachtet, bis es allerdings zur vollständigen Normalisierung der Auswurffraktion oder der Ventrikelgeometrie kommt, braucht es viele Monate bis mehrere Jahre. Dabei nimmt zuerst die myozytäre Hypertrophie ab, während eine Regression der starken interstitiellen Fibrose lange Zeit braucht. In diesem Stadium überwiegen wiederum klinisch die Zeichen der diastolischen Dysfunktion mit Lungenstauung und Dyspnoe bei Belastung.

## Arterielle Hypertonie

Die Ursachen der arteriellen Hypertonie sind in Kap. 17 beschrieben.



### Merke

Die Hypertonie ist die häufigste Ursache einer Myokardschädigung durch Druckbelastung. Nach der koronaren Herzkrankheit ist sie die häufigste Ursache für eine chronische Herzinsuffizienz.

► **Symptome.** Der hypertone Patient ist lange Zeit asymptomatisch. Infolge der diastolischen Dysfunktion kommt es zunehmend zur anstrengungsabhängigen Dyspnoe. Bei starker konzentrischer Hypertrophie kann sich im Extremfall ein akutes Lungenödem (S.240) entwickeln. Neben dem akuten Lungenödem kann es durch eine massive Drucksteigerung zur hypertensiven Krise kommen.

**Tab. 6.23** Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Nizza 2013).

Klassen	weitere Einteilung
1. pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)	1.1 idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie 1.2 Hereditäre <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.2.1 BMPR2-Gen (Bone Morphogenic Protein Receptor, Type II)</li> <li>• 1.2.2 ALK1-Gen (Activin Receptor-like Kinase 1), Endoglin-Gen (mit oder ohne hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie), SMAD 9, CAV 1, KCNK3</li> <li>• 1.2.3 unbekannte Gene</li> </ul> 1.3 Medikamente und toxininduzierte pulmonal-arterielle Hypertonie 1.4 pulmonalarterielle Hypertonie assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.4.1 Kollagenosen (connective tissue diseases)</li> <li>• 1.4.2 HIV-Infektion</li> <li>• 1.4.3 portal Hypertonie</li> <li>• 1.4.4 kongenitaler Herzkrankheit</li> <li>• 1.4.5 Schistosomiasis</li> <li>• 1.4.6 chronischer hämolytischer Anämie</li> </ul>
1' pulmonale venookklusive Krankheit und/oder pulmonalkapilläre Hämangiomatose	1" persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
2. pulmonale Hypertonie infolge Linksherzkrankheit	2.1 systolische Dysfunktion 2.2 diastolische Dysfunktion 2.3 valvuläre Herzkrankheit 2.4 kongenitale oder erworbene Obstruktionen des linksventrikulären Ausfluss- oder Einflusstraktes und kongenitale Kardiomyopathien
3. pulmonale Hypertonie infolge Lungenkrankheit und/oder Hypoxie	3.1 chronisch obstruktive Lungenkrankheit 3.2 interstitielle Lungenkrankheit 3.3 andere Lungenkrankheit mit gemischttem restriktivem und obstruktivem Muster 3.4 Schlafapnoe-Syndrom 3.5 alveoläre Hypoventilation 3.6 chronische Höhenexposition 3.7 pulmonale Entwicklungsstörungen
4. chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie	
5. pulmonale Hypertonie unklarer und/oder multifaktorieller Ursache	5.1 hämatologische Krankheiten: chronische hämolytische Anämien, myeloproliferative Krankheiten, Splenektomie 5.2 Systemerkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose, Lymphangiomatose, Neurofibromatose, Vaskulitis 5.3 metabolische Krankheiten: Glykogenspeicherkrankheiten, Gaucher-Krankheit, Schilddrüsenkrankheit 5.4 andere: Tumorkrankheiten, fibrosierende Mediastinitis, chronische Niereninsuffizienz oder Dialyse, segmentale pulmonale Hypertonie

Bei dieser finden sich neben den Zeichen der Lungenstauung zusätzlich Zeichen von mikrovaskulären Schäden in anderen Organen. Dafür ist in der Regel ein diastolischer Blutdruck von über 150 mmHg nötig. Es kommt in diesem Stadium zu mikrovaskulärem Schaden, Hämmorrhagien und Exsudaten, insbesondere in den Augen (Retinablutung, Papillenödem) und im Zerebrum (Kopfschmerzen, Verwirrung, Somnolenz, Sehverlust und Epilepsien), in der Niere (Oligurie und Azotämie) und zu gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen. Die hypertensive Krise verlangt eine sofortige Blutdrucksenkung.

Die hypertensive Krise muss *differenzialdiagnostisch* abgegrenzt werden von akutem Linksherzversagen, Urämie, einem zerebrovaskulären Insult, einer Subarachnoidalblutung, einem Hirntumor, einem Schädel-Hirn-Trauma, einer Epilepsie, von Kollagenkrankheiten, Medikamentennebenwirkungen und einer Hyperkalzämie.

Wenn es zur linksventrikulären Dekompensation infolge einer arteriellen Hypertonie kommt, beklagt der Patient die typischen Symptome einer Herzinsuffizienz. Dabei sind die Zeichen der Linksherzinsuffizienz vorerst im Vordergrund, später kommen die Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz mit Stauung im venösen System und Hepatomegalie sowie Beinödeme hinzu.

## Pulmonale Hypertonie

► **Definition und Pathophysiologie.** Die pulmonale Hypertonie ist ein hämodynamischer und pathophysiologischer Zustand, der bei vielen verschiedenen Krankheitsbildern gefunden werden kann. Die verschiedenen Krankheiten, die eine pulmonale Hypertonie verursachen oder mit einer pulmonalen Hypertonie einhergehen, können in 5 Gruppen eingeteilt werden (► Tab. 6.23).

Man spricht von einer pulmonalen Hypertonie bei einer mittels Rechtsherzkatheter gemessenen Erhöhung des mittleren pulmonalarteriellen Druckes auf  $\geq 25$  mmHg. Diese Druckerhöhung kann durch die Veränderungen im präkapillären oder postkapillären Bereich zustande kommen. Im Fall der *präkapillären pulmonalen Hypertonie* findet sich eine pulmonale Drucksteigerung  $\geq 25$  mmHg bei normalen linksatrialen Füllungsdrücken (d.h. der pulmonalarterielle Verschlussdruck ist  $< 15$  mmHg). Diese sog. präkapilläre pulmonale Hypertonie findet sich bei der pulmonalarteriellen Hypertonie, bei pulmonaler Hypertonie infolge Lungenkrankheiten, bei der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie und bei der pulmonalen Hypertonie unklarer und/oder multifaktorieller Ursache. Demgegenüber kommt die pulmonale Hypertonie bei der Linksherzinsuffizienz durch eine *postkapilläre Drucksteigerung* zustande. Die erhöhten linksatrialen Füllungsdrücke führen zur Erhöhung der pulmonalvenösen Drücke, die in der Folge die Erhöhung der pulmonalarteriellen Drücke verursachen.

Die *pulmonalarterielle Hypertonie* ist eine seltene Krankheit (Klasse 1, ▶ Tab. 6.23). Die Inzidenz beträgt 1–2 Fälle/Mio./Jahr. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Sie führt zu einer Druckbelastung des rechten Ventrikels und kann eine exzentrische Hypertrophie mit Dilatation des rechten Ventrikels bewirken. Ein Herz mit hypertrophierten, dilatierten rechtsseitigen Herzhöhlen als Folge einer pulmonalen Drucksteigerung bezeichnet man auch als Cor pulmonale.

► **Symptome und Befunde.** Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie präsentieren sich oft mit unspezifischen Symptomen (▶ Tab. 6.24).

### Merke



Die klinische Kombination aus Dyspnoe, (fast) normalem Thoraxröntgenbild und praktisch normaler Lungenfunktion und normalen Blutgasen legt den Verdacht auf eine pulmonalarterielle Hypertonie nahe.

Dyspnoe, Müdigkeit und Synkopen sind Zeichen der fehlenden Fähigkeit, das Herzminutenvolumen unter Anstrengung zu steigern und sind die häufigsten Symptome. Das Raynaud-Phänomen ist bei Patienten mit pulmonaler

Hypertonie oft assoziiert mit einer Autoimmunkrankheit. Der Mechanismus für die Entstehung der Angina pectoris ist nicht sicher geklärt (s. Kap. 32.3.1). Ein seltes Symptom ist die Heiserkeit. Sie wird verursacht durch die Kompression des linken N. recurrens durch die dilatierte A. pulmonalis (Ortner-Syndrom). Die Symptome der pulmonalen Hypertonie sind oft schwierig von den Symptomen der assoziierten pulmonalen oder kardialen Krankheiten zu unterscheiden. Spezifische Symptome dieser Krankheiten geben jedoch bei vielen Patienten Hinweise auf die Ursache der pulmonalen Hypertonie.

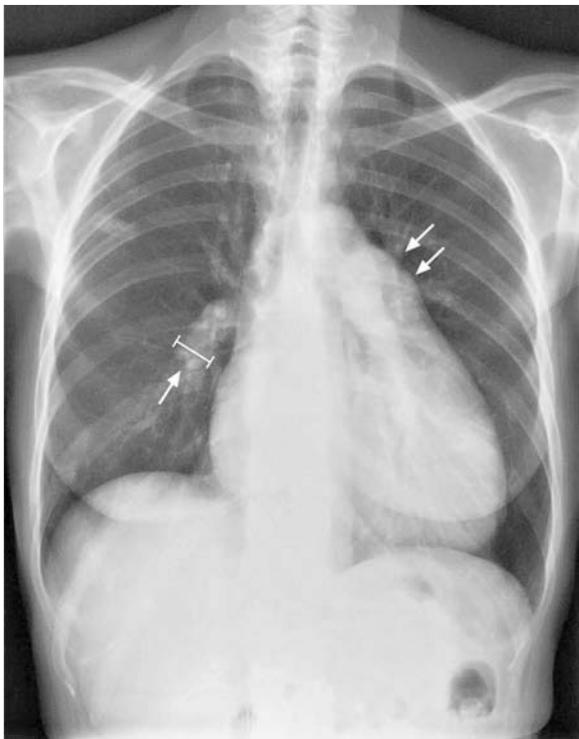
Die *klinischen Befunde* sind im Wesentlichen auf das kardiovaskuläre System reduziert und sind die Zeichen der pulmonalen Drucksteigerung mit anschließender Dekompensation und Rechtsherzinsuffizienz (▶ Tab. 6.24). Ein deutlicher Venenpuls am Hals deutet auf eine Trikuspidalinsuffizienz hin, die spät im Verlauf auftritt. Ebenso ist eine zentrale oder periphere Zyanose Zeichen einer weit fortgeschrittenen Krankheit. Trommelschlegelfinger sind nicht typisch für die pulmonalarterielle Hypertonie. Sie deuten vielmehr auf eine zugrunde liegende hypoxische Lungenerkrankung oder ein kongenitales Herzvitium hin. Bei der Lungenauskultation können wichtige Hinweise auf die Ätiologie der pulmonalen Hypertonie gefunden werden. Ein Giemen deutet auf eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung hin, basale Rasselgeräusche auf eine kardiale Erkrankung oder eine interstitielle Lungenerkrankung.

### ► Apparative Diagnostik.

- **Thoraxröntgen:** Charakteristisch für die pulmonale Hypertonie (über 90 % der Fälle) ist eine Vergrößerung der Pulmonalarterien und eine Vergrößerung der hilären Gefäße bei gleichzeitiger Rarefizierung der peripheren Lungengefäße. Das sensitivste Zeichen für eine pulmonale Hypertonie im Thoraxröntgenbild ist ein vergrößelter Durchmesser der rechten deszendierenden Pulmonalarterie (über 15 mm) (▶ Abb. 6.30 und ▶ Abb. 5.56). Im Seitbild liegt der dilatierte rechte Ventrikel über mehr als  $\frac{1}{3}$  der basoapikalen Distanz der Thoraxwand an. In der CT ist der Durchmesser des Truncus pulmonalis größer als derjenige der aszendierenden Aorta ( $> 30$  mm) und das interventriuläre Septum ist verlagert (s. ▶ Abb. 5.56).
- **EKG:** Im EKG finden sich bei über 50 % der Patienten Zeichen der rechtsventrikulären Hypertrophie (▶ Tab. 6.18 und ▶ Abb. 6.31).

**Tab. 6.24** Symptome und Befunde der pulmonalen Hypertonie.

Symptome	Befunde
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnoe (60 %)</li> <li>• Müdigkeit</li> <li>• Angina pectoris</li> <li>• Präsynkope und Synkope</li> <li>• Raynaud-Symptomatik (10 %)</li> <li>• Palpitationen (30 %)</li> <li>• selten: Husten, Hämoptoe, Heiserkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lauter 2. Herzton mit Akzentuierung des P<sub>2</sub></li> <li>• Halsvenenstauung</li> <li>• präkordialer Impuls rechts (vorhanden in 38 %)</li> <li>• Hepatomegalie</li> <li>• periphere Ödeme</li> <li>• Aszites</li> <li>• systolisches Rückströmungsgeräusch der Trikuspidalinsuffizienz (spätes Zeichen)</li> <li>• zentrale oder periphere Zyanose (spätes Zeichen)</li> </ul>



**Abb. 6.30 Thoraxbild bei pulmonaler Hypertonie.** Zu erkennen sind die globale Herzdilatation mit dem prominenten Pulmonalissegment (2 Pfeile) und die Dilatation der rechten Unterlappenarterie (1 Pfeil). Die Lungenfelder sind völlig unauffällig.

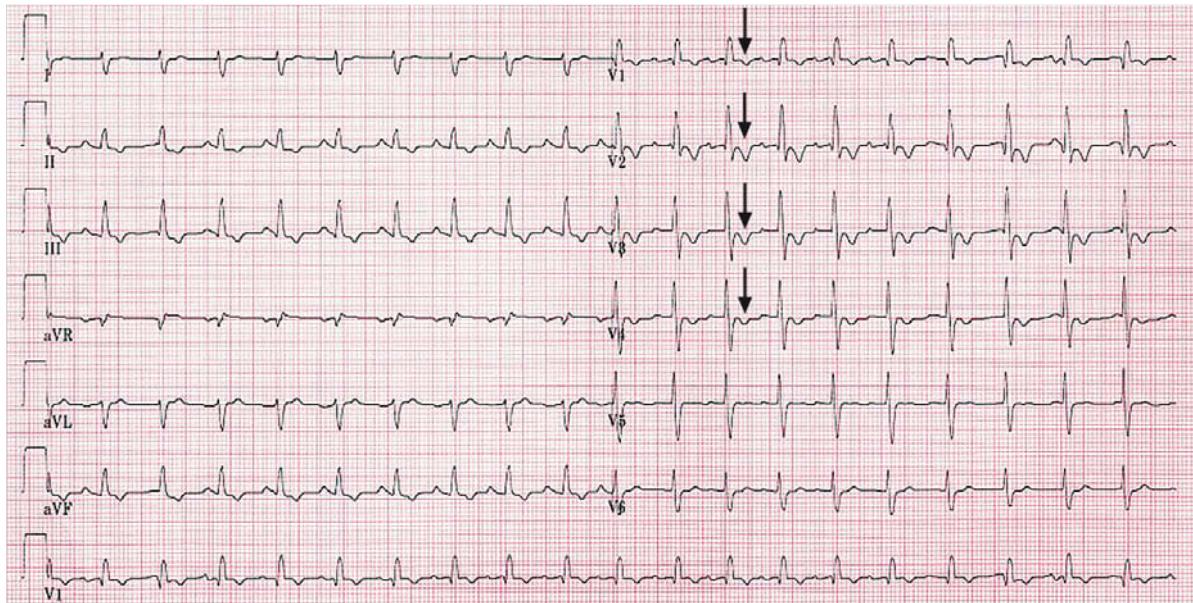
- **Lungenfunktionstest:** Ein Lungenfunktionstest ist notwendig beim Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie. Die Befunde sind häufig fast normal. Es findet sich gelegentlich eine milde restriktive oder obstruktive ventilatorische Störung, eine milde Hypoxämie und eine milde Hypokapnie. Typisch ist die erniedrigte Diffusionskapazität.
- **Echokardiografie:** Bei Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie soll als erste Untersuchung eine Echokardiografie durchgeführt werden, die qualitativ und quantitativ den Schweregrad der pulmonalen Hypertonie abschätzen kann (► Abb. 6.26). Bei schwerer pulmonaler Hypertonie kommt es zu einer Abflachung des intra-ventrikulären Septums und zu einer paradoxen Bewegung des Septums während der Systole (► Abb. 6.32). Wenn eine pulmonale Insuffizienz vorliegt, kann mittels Doppler-Echokardiografie auch der mittlere Pulmonalarteriendruck abgeschätzt werden.
- **Herzkatheter:** Zur definitiven Diagnose der pulmonalarteriellen Hypertonie muss eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt werden. Die Herzkatheteruntersuchung erlaubt auch, eine präkapilläre von einer postkapillären pulmonalen Hypertonie zu unterscheiden.

• **Labor:** Die Laboruntersuchungen sind ein wichtiges differenzialdiagnostisches Hilfsmittel. Bei Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie ohne klare Ätiologie muss immer eine HIV-Infektion ausgeschlossen werden. Andere chronische virale Infektionen, wie die Hepatitis B und C, können über eine Lebererkrankung eine pulmonale Hypertonie verursachen. Autoimmunerkrankungen, z. B. die progressive systemische Sklerose, die Polymyositis und Dermatomyositis, der systemische Lupus erythematoses und die rheumatoide Arthritis sollen mittels Autoantikörpern (Anti-Zentromer, Anti-Scl-70, Anti-U1-snRNP, Anti-Jo-1, Anti-dsDNA, Anti-SM) und mittels Rheumafaktor gesucht werden, falls klinische Hinweise auf eine solche Erkrankung vorliegen. Schilddrüsenaffektionen müssen mittels TSH-Bestimmung ausgeschlossen werden.

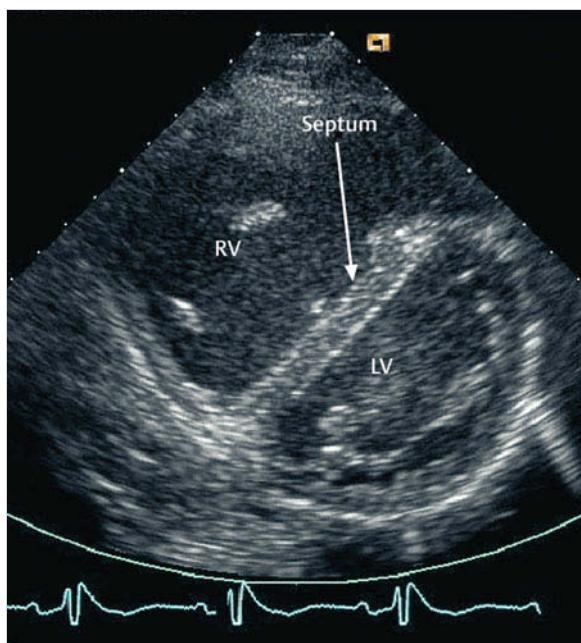
► **Assoziierte bzw zugrunde liegende Krankheiten.** Krankheiten, die mit der pulmonalarteriellen Hypertonie assoziiert sind, sind die HIV-Infektion, die portale Hypertonie, Kollagenkrankheiten und kongenitale systemische Links-rechts-Shunts. Ebenso können Medikamente und Toxine wie Aminorex, Fenfluramin, Dexfenfluramin und das giftige Rapsöl sowie wahrscheinlich auch Amphetamine, L-Tryptophan, Kokain und gewisse Chemotherapeutika eine pulmonale Hypertonie auslösen. Alle diese Krankheiten oder Medikamente führen aber nicht *per se* zu einer pulmonalen Hypertonie. Sie scheinen vielmehr bei Patienten mit einer möglicherweise genetischen Prädisposition die pulmonale Hypertonie auszulösen. Die Prävalenz einer pulmonalen Hypertonie bei der HIV-Infektion, der portalen Hypertonie und nach Appetitzüglern liegt nämlich nur zwischen 1 und 2 %. Ein kongenitales Shuntvitium auf Ventrikelebene führt gehäuft zu einer pulmonalen Hypertonie. Dagegen ist eine pulmonale Hypertonie bei einem Links-rechts-Shunt auf Vorhoferbene (ASD, falsch mündende Lungenvenen) relativ selten (< 5 % der Patienten).

Anderweitige Erkrankungen, die eine pulmonalarterielle Hypertonie auslösen, sind oft einfacher zu finden. Die gründliche Anamnese gibt in vielen Fällen bereits Hinweise auf die zugrunde liegenden Ursachen oder disponierenden Faktoren. Bei Vorliegen einer Orthopnoe und eines positiven hepatojugulären Refluxes besteht mit größter Wahrscheinlichkeit eine postkapilläre pulmonalvenöse Hypertonie infolge einer Linksherzinsuffizienz. Diese beiden Symptome fehlen bei der idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonie.

Bei Patienten mit *Leberzirrhose und portaler Hypertonie* können sich 2 unterschiedliche Formen der pulmonalarteriellen Hypertonie entwickeln. Die schwerwiegendere Form, die *portopulmonale Hypertonie*, ist gekennzeichnet durch eine mehr oder weniger ausgeprägte pulmonale Widerstandserhöhung und eine stark erhöhte pulmonale Drucksteigerung. Die weniger ausgeprägte Form ist das sog. *hepatopulmonale Syndrom*. Dabei kommt es durch die dilatierten pulmonalen Kapillaren und Shuntgefäß-



**Abb. 6.31 EKG bei pulmonaler Hypertonie.** Typisch sind die Rechtslage, die rechtsventrikuläre Verzögerung (inkompletter Rechtsschenkelblock, persistierendes S bis V<sub>6</sub>) und die bogenförmigen (schneeschaufelartigen) ST-Streckensenkungen in V<sub>1</sub>–V<sub>4</sub> (Pfeile) sowie die ST-Streckensenkung in II, III und aVF.



**Abb. 6.32 Echokardiografie bei pulmonaler Hypertonie.** Durch die pulmonale Hypertonie kommt es zur Abflachung des interventrikulären Septums (Pfeil). Im zweidimensionalen Echobild (parasternale kurze Achse) verliert der linke Ventrikel (LV) seine runde Form und erscheint nun D-förmig. Der rechte Ventrikel (RV) ist stark dilatiert (mit freundlicher Genehmigung von Prof. R. Jenni, Zürich, und Prof. Dr. E. Oechslin, Toronto, Kanada).

zu einer starken Erhöhung des Herzminutenvolumens und zu einer Druckerhöhung im pulmonalen Kreislauf, jedoch nicht zu einer wesentlichen Erhöhung des pulmonalen Widerstandes. Das hepatopulmonale Syndrom ist assoziiert mit Teleangiektasien (Spider naevi), Trommelschlegelfingern und Belastungsdyspnoe.

*Chronisch rezidivierende Lungenembolien* können zu einer pulmonalen Hypertonie führen. Differenzialdiagnostisch lässt sie sich von einer idiopathischen pulmonalen Hypertonie einfach anhand der in der Lungenszintigrafie, der Angio-CT oder einer Pulmonalisangiografie gefundenen segmentalen Ausfälle unterscheiden.

### Aortenklappenstenose

► **Ätiologie.** Bei der Aortenklappenstenose kommt es zu einer valvulären Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes. Beim Erwachsenen ist bis zum 70. Lebensjahr die häufigste Ursache eine verkalkte bikuspide Aortenklappe. Die kongenitale bikuspide Aortenklappe betrifft etwa 1–2 % der Bevölkerung und ist häufiger bei Männern anzutreffen. Die bikuspiden Klappen verkalken von der Basis her aufgrund der inkompletten Öffnung. Nach dem 70. Lebensjahr ist die häufigste Ursache die degenerative senile Aortenklappenverkalkung. 3 % der Patienten über 75 Jahren haben eine schwere Aortenstenose. Die Aortenklappenstenose aufgrund einer rheumatischen Klappenerkrankung ist in den industrialisierten Ländern selten geworden. Sehr seltene Ursachen für eine Aortenklappenstenose sind der Morbus Paget, die Alkaptonurie und die rheumatoide Arthritis.

► **Pathophysiologie.** Die Aortenstenose entwickelt sich oft langsam, und es kommt zu einer langsamen Zunahme der Druckbelastung des linken Ventrikels. Der linke Ventrikel adaptiert sich, indem er eine zunehmende Hypertrophie entwickelt. Dadurch kann er lange Zeit das Herzminutenvolumen aufrechterhalten. Die linksventrikuläre Hypertrophie führt aber einerseits zu einer Erhöhung des koronaren Blutflusses in Ruhe und damit zu einer verminderten koronaren Flussreserve. Dies ist für die Angina-pectoris-Symptomatik der Patienten unter Belastung verantwortlich. Gleichzeitig bewirken die konzentrische Hypertrophie und die zunehmende interstitielle Fibrose eine Abnahme der linksventrikulären Dehnbarkeit, und es entsteht eine diastolische Dysfunktion, die für die Dyspnoesymptomatik der Patienten verantwortlich ist. Schließlich kann der Ventrikel die erhöhte Druckbelastung nicht mehr überwinden, er dilatiert und die Kontraktilität des Myokards nimmt ab. Dies kann dazu führen, dass trotz schwerer Aortenklappenstenose kein hoher Druckgradient mehr aufgebaut werden kann. Man spricht von der sog. *Low-Flow-low-Gradient-Aortenstenose*. Bei ausgeprägter konzentrischer Hypertrophie kann gelegentlich schon in einem frühen Stadium durch die starke Reduktion des Schlagvolumens ( $<35 \text{ ml/m}^2$ ) kein hoher Gradient über der stenosierten Klappe aufgebaut werden. Man spricht von einer *Paradoxical-low-Flow-low-Gradient-Aortenstenose*.

► **Symptome.** Die häufigsten Symptome der symptomatischen Aortenklappenstenose sind in ► Tab. 6.25 zusammengefasst. Das Auftreten von Symptomen ist gewöhnlich ein Zeichen für das Vorliegen einer schweren Aortenstenose. Danach sinkt die Lebenserwartung dramatisch ab. Die Dyspnoe wird häufig ausgelöst durch Krankheiten oder Zustände, die die diastolische Füllung behindern. Typische Beispiele sind eine Tachykardie oder ein Vorhofflimmern. Angina pectoris geben 75 % der Patienten mit schwerer Aortenstenose an. Etwa 50 % dieser Patienten werden normale Kranzarterien haben. Die Synkope ist oft durch eine verminderte zerebrale Perfusion bedingt, kann aber auch durch eine inadäquate Barorezeptorenantwort oder durch intermittierende Arrhythmien ausgelöst werden. Schwindel und Präsynkopen sind

Zeichen einer belastungsabhängigen Hypotonie. Selten kann sich eine Aortenstenose auch durch eine systemische Embolisation von Mikrothromben aus der Klappe manifestieren. Ebenso kann eine gastrointestinale Blutung auf eine Aortenstenose hinweisen. Angiodysplasien des Kolons sind manchmal koinzident bei Aortenstenosen (Heyde-Syndrom). Durch Scherkräfte an der Aortenstenose wird der von-Willebrand-Faktor zerstört. Die erhöhte Blutungsneigung führt dann zu den Blutungen an den Angiodysplasien.

► **Befunde.** Die typischen Befunde sind in ► Tab. 6.25 zusammengefasst.

### Merke



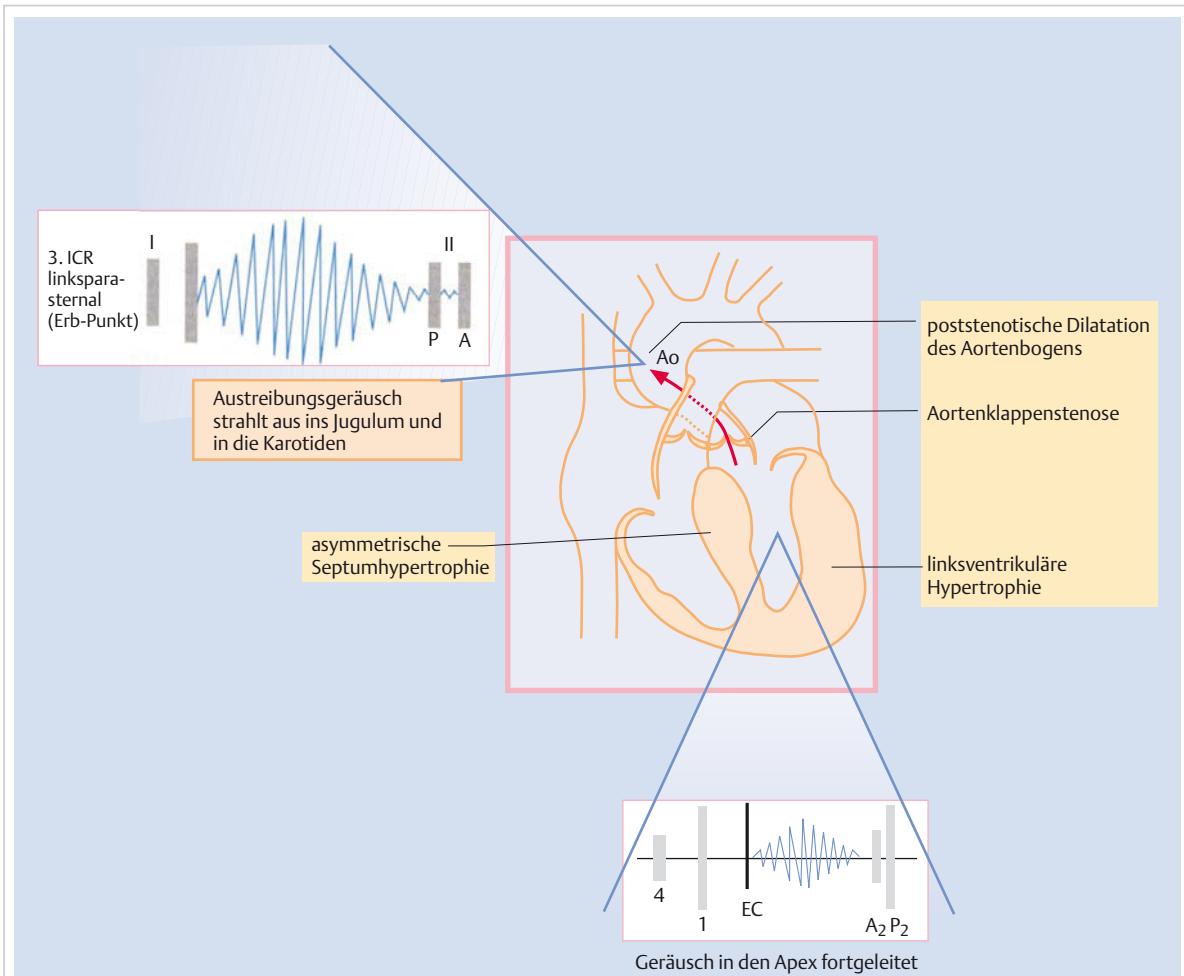
Das systolische spindelförmige Austreibungsgeräusch ist das wichtigste klinische Zeichen der Aortenstenose (► Abb. 6.33)..

Das *Austreibungsgeräusch* ist rau und laut über dem Erb-Punkt. Je schwerer die Stenose, umso länger und intensiver das Geräusch. Es strahlt in die Karotiden aus und wird auch gegen die Herzspitze fortgeleitet, wo es einen deutlich musikalischeren Charakter annimmt. Dieses fortgeleitete Geräusch ist schwer von einer gleichzeitig bestehenden Mitralsuffizienz zu unterscheiden. Über der Spalte kann gelegentlich auch ein 4. Herzton auskultiert werden, der durch die forcierte Vorhofkontraktion bei versteiftem linkem Ventrikel entsteht. Der 2. Herzton kann bei der Aortenstenose sehr leise sein oder – vor allem bei schwerer Aortenstenose – praktisch ganz fehlen. Sofern die Klappen bei der valvulären Aortenstenose noch beweglich sind, beginnt das systolische Geräusch mit einem *Austreibungsklick*. Parasternal und im Jugulum findet sich häufig ein Schwirren.

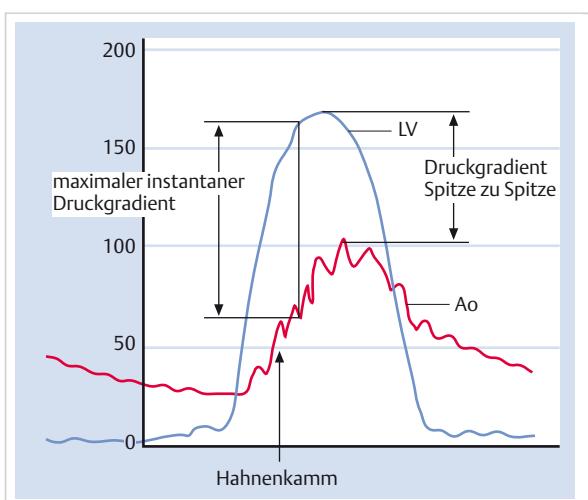
Der Pulsanstieg bei der Aortenstenose ist verzögert. Die *Druckkurve* zeigt ein Hahnenkammbild (► Abb. 6.34). Dies führt zum typischen Pulsus parvus et tardus. Der Herzspitzenstoß ist verbreitert und hebend. Bei Vorliegen einer linksventrikulären Dilatation ist er nach lateral und unten verlagert.

**Tab. 6.25** Symptome und Befunde bei Aortenstenose.

Symptome	Befunde
leichte und mittelgradige Aortenstenosen:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• oft asymptomatisch</li> </ul>
schwere Aortenstenose:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anstrengungsdyspnoe</li> <li>• Angina pectoris</li> <li>• Synkope bei Anstrengung</li> <li>• plötzlicher Herztod</li> <li>• Episoden eines akuten Lungenödems</li> <li>• systemische Embolien</li> <li>• gastrointestinale Blutungen</li> </ul>



**Abb. 6.33 Schema der Aortenstenose.** Das spindelförmige Austreibungsgeräusch ist über dem Erb-Punkt am besten hörbar. Es wird auch in die Herzspitze fortgeleitet. Es besteht eine linksventrikuläre Hypertrophie und häufig eine asymmetrische Septumhypertrophie. A<sub>2</sub>: Aortenkomponente, Ao: Aorta, EC: Ejection Click, ICR: Interkostalraum, P<sub>2</sub>: Pulmonalkomponente.



**Abb. 6.34 Druckkurven bei Aortenstenose.** Dargestellt sind der linksventrikuläre Druck (LV) und der gleichzeitig gemessene Aortendruck (Ao). In der Aorta steigt der Druck verzögert an (Hahnenkammbildung) und es besteht ein deutlicher Druckgradient. Invasiv wird der Druckgradient von Spitze zu Spitze gemessen und der mittlere Druckgradient ausgerechnet. Die Doppler-Echokardiografie misst den maximalen instantanen Druckgradienten. Deshalb sind Spitzendruckgradienten echokardiografisch und invasiv bestimmt immer unterschiedlich. Der mittlere Druckgradient ist bei beiden Methoden identisch.



Tab. 6.26 Schweregrad der Aortenstenose.

Kriterien	leicht	mittel	schwer
dopplerechokardiografische Maximalgeschwindigkeit des aortalen Blutflusses	2,0–2,9 m/s	3,0–3,9 m/s	> 4 m/s
mittlerer Druckgradient	< 25 mmHg	25–50 mmHg	> 50 mmHg
Klappenöffnungsfläche	> 1,5 cm <sup>2</sup>	1–1,5 cm <sup>2</sup>	< 1 cm <sup>2</sup>

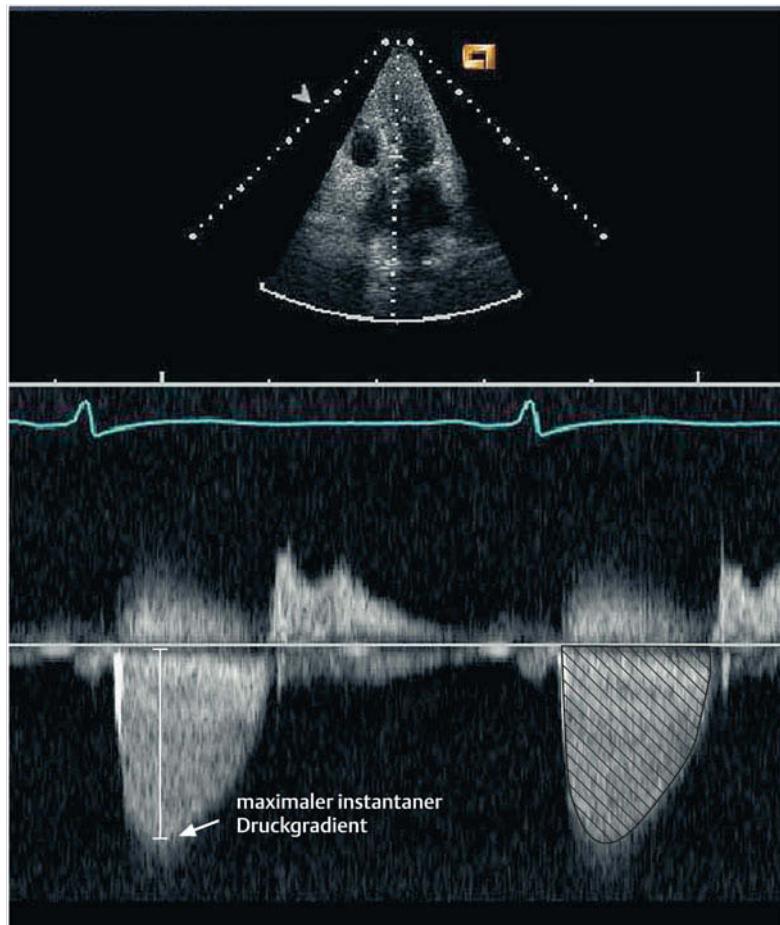
#### ► Apparative Diagnostik.

- **EKG:** Im EKG (► Abb. 6.35) finden sich in der Regel Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie. Die ST-Streckensenkungen, sog. „LV-Strain“, treten bei schwerer Hypertrophie auf.
- **Thoraxröntgen:** Im Thoraxröntgenbild können in der lateralen Position meist im mittleren Drittel des Herzschattens Verkalkungen festgestellt werden. Wegen der konzentrischen Hypertrophie ist der linke Ventrikel abgerundet. Das Herz ist in der Regel normal groß. Wenn eine Kardiomegalie vorliegt, besteht eine LV-Dysfunktion oder eine gleichzeitige Aorteninsuffizienz.
- **Echokardiografie:** Die Echokardiografie wird eine schwer veränderte Aortenklappe mit Verkalkungen zeigen. Das Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie und der häufigen asymmetrischen Septumhypertrophie kann bestimmt werden. Häufig findet sich eine poststenotische Dilatation der Aorta. Mittels Doppler-Echokardiografie kann die Maximalgeschwindigkeit über der stenosierten Klappe gemessen und daraus der Spitzendruckgradient (instantaner Spitzendruckgradient) abgeleitet werden. Dieser Druckgradient ist höher als der in der Herzkatheter-

untersuchung gemessene Druckgradient zwischen Aorta und linkem Ventrikel (► Abb. 6.36). Der mittlere Druckgradient muss bei echokardiografischen und invasiven Messungen berechnet werden. Nach Messen des Herzminutenvolumens kann sowohl echokardiografisch mittels der Kontinuitätsgleichung als auch invasiv mittels der Gorlin-Formel die Klappenöffnungsfläche berechnet werden.

- **Herzkatheter:** Zur Diagnosestellung ist eine Herzkatheteruntersuchung nicht nötig. Sie ist angezeigt in unklaren Fällen, z. B. bei Low-Flow-low-Gradient-Aortenstenose, zur genauen Quantifizierung der kombinierten Vitien, der pulmonalen Hypertonie und zum Ausschluss einer begleitenden koronaren Herzkrankheit. Bei der invasiven Druckmessung wird der linke Ventrikel über die stenosierte Klappe sondiert und der Druckgradient gemessen (► Abb. 6.34).

► **Schweregrad der Aortenstenose.** Die Aortenklappenstenose wird in 3 Schweregrade eingeteilt (► Tab. 6.26). Die Zunahme des Stenosegrades im Lauf der Zeit ist variabel. Allerdings ist bei einer dopplerechokardiografischen Maximalgeschwindigkeit unter 3 m/s in den nächsten



**Abb. 6.36 Aortenstenose.** Messen des Druckgradienten mittels Doppler-Echokardiografie. Die mittels Doppler-Echokardiografie bestimmte maximale Geschwindigkeit beträgt 4 m/s. Nach der Bernoulli-Gleichung errechnet sich damit ein maximaler instantaner Druckgradient von 64 mmHg ( $4 \times 4^2 = 64$  mmHg). Zur Bestimmung des mittleren Druckgradienten wird der mittlere Druck über dem gesamten Dopplersignal berechnet (schräffiert Fläche) (mit freundlicher Genehmigung von Prof. R. Jenni, Zürich, und Prof. Dr. E. Oechslin, Toronto, Kanada).

5 Jahren mit keiner Verschlechterung zu rechnen. Bei Patienten mit mittelschwerer Stenose gilt, dass eine Zunahme der Flussgeschwindigkeit von mehr als 0,3 m/s/Jahr zu einer schnellen Entwicklung einer schweren Stenose führt.

Weder die Befunde, d.h. der Auskultationsbefund, noch die Symptome korrelieren eng mit dem Schweregrad der Stenose. Die leichte und mittelschwere Aortenstenose können auskultatorisch eindrücklich sein, verursachen aber in der Regel keine Symptome. Selbst die schwere Aortenstenose kann asymptomatisch sein. Andererseits können klassische Symptome vorliegen bei Aortenstenose mit tiefem Druckgradienten (20–50 mmHg).

Wenn gleichzeitig eine systolische Pumpfunktionsstörung bei dilatierterm linkem Ventrikel (*Low-Flow-low-Gradient-Aortenstenose*) vorliegt, ist differenzialdiagnostisch abzuklären, ob die Pumpfunktionsstörung Folge der Aortenstenose oder einer primären Kardiomyopathie ist. Zur Klärung dieses Sachverhalts wird eine Dobutamin-Stress-Echokardiografie durchgeführt. Steigen unter adrenerger Stimulation die Auswurffraktion und gleichzeitig der Druckgradient über der Aortenklappe an, ist die schwere Aortenstenose die Ursache der verminderten

Pumpleistung. Steigt die Pumpfunktion unter adrenerger Stimulation an, aber der Druckgradient bleibt tief oder nimmt gar ab, dann liegt eine primär myokardiale Pumpfunktionsstörung vor.

Auch die Aortenstenose mit erhaltener Auswurffraktion und tiefen Druckgradienten (*Paradoxal-low-Flow-low-Gradient-Aortenstenose*) kann Symptome verursachen. Dabei muss aber eine starke konzentrische Hypertrophie mit einem kleinen Schlagvolumen (< 35 ml/m<sup>2</sup>) vorliegen. Man nimmt an, dass das niedrige Schlagvolumen nicht imstande ist, einen Druckgradienten aufzubauen. Klärung bringt wiederum die Dobutamin-Stress-Echokardiografie.

### Merke

Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenstenose und asymptomatic Patienten mit schwerer Aortenstenose und reduzierter Auswurffraktion profitieren von einem chirurgischen oder perkutanen Aortenklappenersatz.



## Pulmonalklappenstenose

► **Ätiologie und Pathophysiologie.** Die Pulmonalstenose ist praktisch immer angeboren. Dabei ist die Pulmonalklappe typischerweise ohne Kommissuren angelegt und erscheint in der Angiografie oder Echokardiografie gewölbt („dome-shaped“). Im Verlauf der Jahre kommt es zur fibrösen Verdickung oder Verkalkung der abnormen Klappe. Gleichzeitig bildet sich eine zunehmende sekundäre hypertrophe subpulmonale Stenose aus. Eine solche infundibuläre Pulmonalstenose infolge muskulärer Hypertrophie findet sich auch bei einigen anderen Vitien, z. B. dem Ventrikelseptumdefekt, der Tetralogie nach Fallot und dem „Double Outlet right Ventricle“. Neben der valvulären und der subvalvulären infundibulären Pulmonalstenose gibt es seltenerweise supravalvuläre (Strukturen in der Pulmonalarterie) und subinfundibuläre Stenosen (anomale Muskelbänder im rechten Ventrikel). Die seltenen Ursachen einer nicht kongenitalen pulmonalen Stenose sind rheumatisches Fieber und das Karzinoidsyndrom.

► **Symptome und Befunde.** Pulmonalstenosen bleiben oft lange asymptomatisch. Die Leitsymptome sind Anstrengungsdyspnoe und Müdigkeit als Ausdruck der Unfähigkeit des Herzens, angesichts der Obstruktion im rechtsventrikulären Ausflusstrakt das Herzminutenvolumen zu steigern (► Tab. 6.27). Orthopnoe tritt nicht auf bei der Pulmonalstenose, da der pulmonalvenöse Druck normal ist.

Das Austreibungsgeräusch ist dem Geräusch der Aortenstenose sehr ähnlich (s. ► Abb. 6.17). Das Feststellen der rechtsventrikulären Vergrößerung kann differenzialdiagnostisch weiterhelfen. Wenn ein ASD oder ein offenes Foramen ovale vorliegt, kommt es zum Rechts-links-Shunt, was sich in einer Zyanose und evtl. Trommelschlegelfingern manifestiert. Beim Auftreten von tiefen Venenthrombosen kann es zu Schlaganfällen durch gekreuzte Embolien bereits im jüngeren Alter kommen.

### ► Apparative Diagnostik.

- **EKG:** Im EKG finden sich Zeichen der rechtsventrikulären Dilatation (P pulmonale) und der rechtsventrikulären Hypertrophie (s. ► Tab. 6.18).
- **Thoraxröntgen:** Es bestehen Zeichen der rechtsatrialen und rechtsventrikulären Vergrößerung und prominente

Pulmonalarterien. Es fehlen Zeichen der Hyperperfusion der Lunge. Gelegentlich liegt auch eine Minderdurchblutung der peripheren Lungengefäße vor.

- **Echokardiografie:** Die Echokardiografie ist das diagnostische Mittel der Wahl. Die zweidimensionale Echokardiografie wird die Morphologie der Pulmonalklappe und die Lokalisation und Obstruktion visualisieren. Mittels Doppler-Echokardiografie kann der Druckgradient über der Pulmonalklappe gemessen werden, der bei der schweren Pulmonalstenose (Klappenöffnungsfläche < 0,5 cm<sup>2</sup>) über 80 mmHg beträgt.
- **Herzkatheter:** Die valvuläre Pulmonalstenose wird heute in den meisten Fällen durch eine perkutane Valvoplastie behandelt. Nach der Sprengung der Klappe kommt es beim Erwachsenen durch eine Größenabnahme des rechtsventrikulären Ausflusstraktes zu einer Zunahme der infundibulären muskulären Stenose, die häufig eine vorübergehende Betablockertherapie nötig macht.

## 6.4.8 Differenzialdiagnose der durch Volumenbelastung hervorgerufenen Herzinsuffizienz

### Pathophysiologische Einführung

Eine Volumenbelastung des Herzens kann bedingt sein durch die Insuffizienz einer Herzklappe oder durch einen erhöhten Blutfluss infolge einer kardialen oder systemischen Erkrankung. Eine akute schwere Volumenbelastung führt zur sofortigen schweren Herzinsuffizienz, während eine progressive zunehmende chronische Volumenbelastung lange gut kompensiert wird.

► **Chronische Volumenüberlastung.** Eine chronische Volumenüberlastung kann oft über lange Zeit ohne Symptome ertragen werden. Die Volumenüberlastung führt zu einer Dilatation der Herzhöhle(n) und zu einer Hypertrophie des Myokards. Durch den erhöhten Füllungsdruck (= erhöhte Vorlast) wird aufgrund des Frank-Starling-Mechanismus die Kontraktilität des Myokards erhöht. Trotz kontinuierlicher Dilatation des linken Ventrikels kann dadurch über lange Zeit ein normales Schlagvolumen und Vorwärtsvolumen aufrechterhalten werden. Die erhöhte Vorlast und Nachlast wird aber schließlich das Myokard

**Tab. 6.27** Symptome und Befunde bei Pulmonalstenose.

Symptome	Befunde
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oft asymptomatisch</li> <li>• Anstrengungsdyspnoe</li> <li>• Leistungsintoleranz</li> <li>• anstrengungsabhängige Müdigkeit</li> <li>• Palpitationen</li> <li>• Präsynkopen und Synkopen (selten)</li> <li>• Angina pectoris (selten)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• systolischer Austreibungsklick</li> <li>• weit gespaltener 2. Herzton</li> <li>• raues, spindelförmiges Austreibungsgeräusch</li> <li>• Schwirren links parasternal (3. ICR)</li> <li>• rechtsventrikulärer Impuls</li> <li>• Halsvenenstauung</li> <li>• Zyanose, Trommelschlegelfinger (bei ASD oder PFO)</li> </ul>

ASD: Vorhofseptumdefekt, ICR: Interkostalraum, PFO: persistierendes Foramen ovale

## Dyspnoe

schädigen und zu einer Abnahme der Kontraktilität führen. Es kommt zur Dekompensation und zur Links- und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

Die hier beschriebenen Kompensationsmechanismen sind am typischsten bei der chronischen Aorteninsuffizienz zu finden, die sehr lange gut toleriert wird und auch bei großen sportlichen Leistungen keine Symptome bereitet. Die Aorteninsuffizienz ist das Herzvitium, bei dem die größten linksventrikulären Volumina und die größte linksventrikuläre Masse gefunden werden können. Die chronische Mitralsuffizienz ist gekennzeichnet durch das Pendelvolumen zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel und kann ebenfalls lange asymptatisch sein.

► **Akute Volumenbelastung.** Die akute Volumenbelastung führt dagegen in der Regel zur sofortigen akuten Herzinsuffizienz (► Tab. 6.19). Bei der akuten Aorteninsuffizienz kommt es zu einem sofortigen starken Anstieg der Vorlast und Nachlast des Ventrikels, der die Kontraktionskraft des Myokards übersteigt. Es tritt Vorwärts- und Rückwärtsversagen auf. Bei der akuten Mitralsuffizienz kommt es zum Rückwärtsversagen mit Lungenstauung.

## Akute Aortenklappeninsuffizienz

► **Pathophysiologie.** Bei der akuten Aorteninsuffizienz bewirkt das „plötzliche“ aortale Regurgitationsvolumen einen starken Anstieg des diastolischen linksventrikulären Füllungsdruckes bis hin zum Ausgleich mit dem diastolischen aortalen Blutdruck. Durch das während der Diastole in den linken Ventrikel einströmende Blut kommt es zu einem vorzeitigen Schluss der Mitralklappe. Dies führt zu einer Behinderung des linksventrikulären Einflusses und zu einer Lungenstauung. Die kompensatorische Tachykardie verkürzt ihrerseits die Diastole weiter und verschlechtert so zusätzlich die ventrikuläre Füllung.

► **Symptome und Befunde.** Die Symptome und Befunde der akuten Aorteninsuffizienz sind in ► Tab. 6.28 zusammengefasst. Die Abgrenzung gegenüber der chronischen Aorteninsuffizienz bereitet meist keine Schwierigkeiten (► Tab. 6.29). Die Symptome der akuten Aorteninsuffizienz sind häufig überlagert durch die Krankheit, die die akute Aorteninsuffizienz verursacht hat. So kann eine starke Leistungsintoleranz auch bei einer Endokarditis vorliegen. Bei der Auskultation ist zu beachten, dass das für die chronische Aorteninsuffizienz typische diastolische Rückströmungsgeräusch bei der akuten Aorteninsuffizienz meist kurz ist und bei starker Tachykardie fehlen kann. Die vaskulären Befunde der chronischen Aorten-

Tab. 6.28 Symptome und Befunde bei akuter Aorteninsuffizienz.

Symptome	Befunde
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diaphorese</li><li>• schwere Leistungseinschränkung</li><li>• Dyspnoe</li><li>• die akute schwere Aorteninsuffizienz ist gewöhnlich assoziiert mit einem Lungenödem und/oder kardiogenen Schock</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tachykardie</li><li>• Hypotonie</li><li>• kurzes hochfrequentes Diastolikum</li><li>• Tachypnoe</li></ul>

Tab. 6.29 Unterscheidung von akuter und chronischer Aorteninsuffizienz.

Kriterien	akute Aorteninsuffizienz	chronische Aorteninsuffizienz
Pulsus celer et altus	–	+++
Blutdruckamplitude	normal oder nur leicht ↑	↑↑↑
Herzfrequenz	↑↑	normal
aortales Diastolikum	bis Mitte der Diastole	durchgehend über ganze Diastole
Austin-Flint-Geräusch	kurz	durchgehend mit präzystolischer Akzentuierung
feuchte Rasselgeräusche (Lungenstauung)	+++	+
EKG:		
Repolarisationsstörungen	++	+++
Linkshypertrophie	–	+++
Thoraxbild:		
Kardiomegalie	(+)	+++
Lungenstauung	+++	+
Echokardiogramm:		
LV-Dilatation	(+)	+++
vorzeitiger Mitralklappenschluss	häufig	seltener

EKG: Elektrokardiografie, LV: linksventrikulär

insuffizienz (wie die weite Blutdruckamplitude) fehlen bei der akuten Aorteninsuffizienz gänzlich.

#### ► Apparative Diagnostik.

- **EKG:** Das EKG kann bis auf die Tachykardie normal sein.
- **Thoraxröntgen:** Das Thoraxröntgenbild zeigt häufig eine unauffällige Herzsilhouette, hingegen pulmonale Stauungszeichen bis hin zum Lungenödem.
- **Echokardiografie:** Die Echokardiografie ist wichtig für die Diagnose der akuten Aorteninsuffizienz und der ihr zugrunde liegenden Ursache (► Abb. 6.37). Auch der vorzeitige Mitralklappenschluss kann dargestellt werden.

► **Ursachen.** Die häufigste Ursache einer akuten Aorteninsuffizienz ist die infektiöse Endokarditis. Bei der Aortendissektion kann eine akute Aorteninsuffizienz entstehen durch die Distorsion der Aortenwurzel und damit des Klappenapparates. Eine seltene Ursache ist der Prolaps einer abnormalen Aortenklappe in den linken Ventrikel. Dies tritt auch bei einem perimembranösen Ventrikelseptumdefekt auf, bei dem die Abstützung der Aortenklappe nicht normal gegeben ist. Sehr selten sind traumatische Rupturen oder Rupturen einer kongenitalen fenestrierten

Aortenklappe. Seltenerweise kann die Ruptur eines Sinus Valsalva ähnliche Symptome wie die Aorteninsuffizienz verursachen.

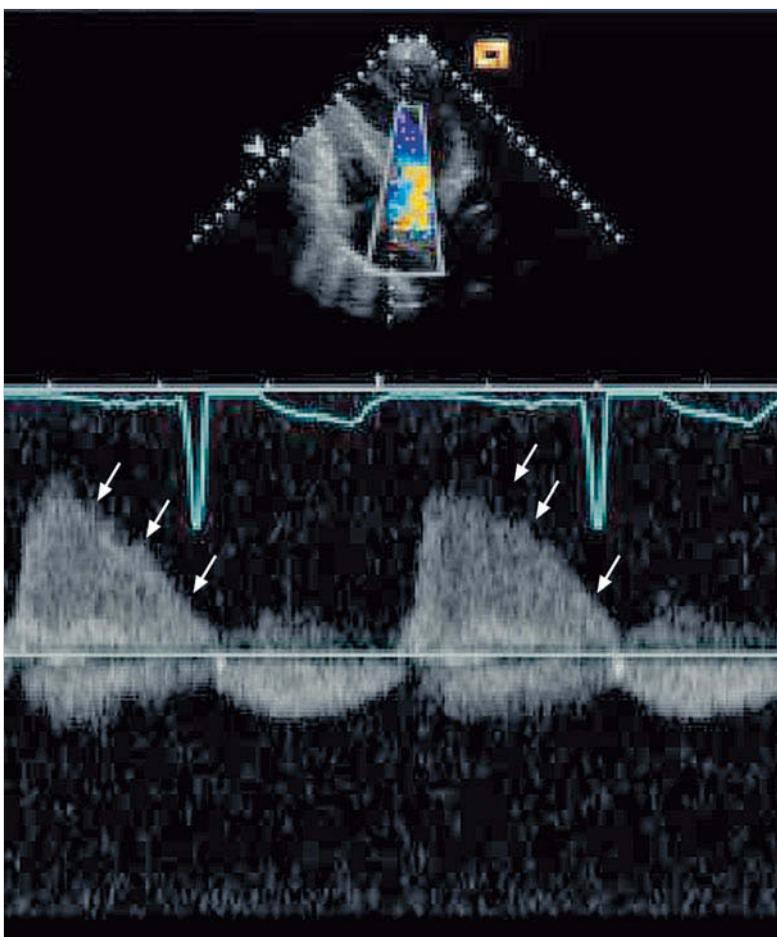


#### Merke

Grundsätzlich kann ein rupturierter Sinus Valsalva in jede Herzkammer hineinbrechen. Dies führt zur akuten Volumenbelastung der jeweiligen Kammer. Die häufigste Lokalisation ist der rechte Ventrikel, gefolgt vom rechten Vorhof. Die Ruptur des Sinus Valsalva geht meist einher mit einem sofortigen kardiogenen Schock.

## Chronische Aortenklappeninsuffizienz

Die chronische Aorteninsuffizienz macht etwa 5 % der Klappenvitien im Erwachsenenalter aus. Sie ist gehäuft bei Männern anzutreffen. Die Aorteninsuffizienz ist oft mit anderen Klappenvitien und anderen angeborenen kardialen Missbildungen vergesellschaftet, z.B. mit der Aortenisthmusstenose. Die rheumatische Mitralklappenstenose ist ebenfalls häufig mit einer Aorteninsuffizienz vergesellschaftet.



**Abb. 6.37 Akute Aorteninsuffizienz.** Doppler-Echokardiografisch wird die Geschwindigkeit des Regurgitationsjets (Pfeile) aus der Aorta in den linken Ventrikel gemessen. Im Gegensatz zur chronischen Aorteninsuffizienz steigt der diastolische Druck im linken Ventrikel massiv an, und dadurch nehmen die Geschwindigkeit und das Volumen der Regurgitation während der Diastole ab (vgl. das Dopplersignal bei chronischer Aorteninsuffizienz in ► Abb. 6.39). Dies erklärt das Verschwinden des diastolischen Rückströmungsgerausches (mit freundlicher Genehmigung von Prof. R. Jenni, Zürich, und Prof. Dr. E. Oechslin, Toronto, Kanada).

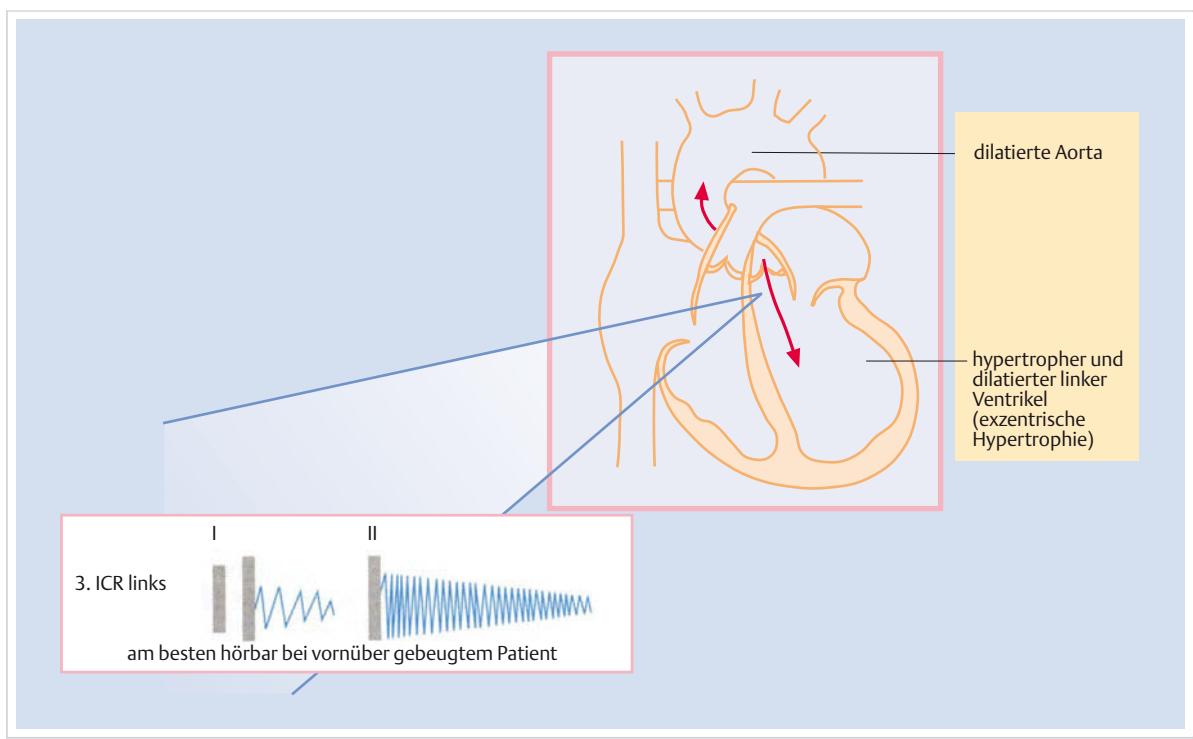
► **Symptome.** Die Aorteninsuffizienz bleibt lange sehr symptomarm (► Tab. 6.30). Das häufigste Symptom ist die Anstrengungsdyspnoe. Manchmal manifestiert sich die chronische Aorteninsuffizienz aber zuerst als paroxysmale nächtliche Dyspnoe. Die Angina pectoris ist wie bei allen Vitien, die mit einer linksventrikulären Hypertrophie einhergehen, wahrscheinlich Ausdruck der verminderten koronaren Flussreserve. Fast pathognomonisch ist eine nächtliche Angina pectoris verbunden mit Diaphorese, die in linker Seitenlage bei erhöhtem Vagotonus auftritt.

► **Befunde.** Der hauptsächliche klinische Befund ist das *hauchende diastolische Rückströmungsgeräusch* (► Abb. 6.38). Bei der Aorteninsuffizienz, die durch Klappendeformitäten zustande kommt, ist es am besten links parasternal zu hören. Wenn die Aorteninsuffizienz durch eine Dilatation der Aorta ascendens verursacht wird, ist das diastolische Rückströmungsgeräusch rechts parasternal am lautesten. Manchmal ist das Geräusch nur in vornüber geneigter Stellung zu hören.

Über der Herzspitze kann ein *raueres middiastolisches bis präsystolisches Geräusch* auskultiert werden (das sog.

**Tab. 6.30** Symptome und Befunde bei chronischer Aorteninsuffizienz.

Symptome	Befunde
leichte bis mittelschwere Aorteninsuffizienz: • oft asymptomatisch • Bewusstsein des Herzschlages • Palpitationen • Thoraxschmerzen in Linksseitenlage (Herzschlag gegen Brustwand)	• weite Blutdruckamplitude • ausgeprägte Pulsationen: ◦ schneller Pulsanstieg und rascher Kollaps (Wasserhammerpuls) ◦ Kapillarpulsationen im Nagelbett oder Lippe – Quincke-Zeichen ◦ Pulsieren des Halses und des Kopfes – De Musset-Zeichen ◦ systolische Pulsationen der Uvula – Müller-Zeichen
schwere Aorteninsuffizienz: • Anstrengungsdyspnoe (häufigstes Symptom) • Orthopnoe • paroxysmale Dyspnoe • Angina pectoris bei Anstrengung	• femorale Geräusche – Traube-Zeichen (Pistolenschuss) • systodiastolisches Geräusch in der A. femoralis – Duroziez-Zeichen • hauchendes diastolisches Rückströmungsgeräusch (Hauptbefund) • apikales, mittdiastolisches Geräusch (Austin-Flint-Geräusch) • systolisches Austreibungsgeräusch • 3. (4.) Herztönen • hebender, nach unten lateral verlagerter Herzspitzenstoß



**Abb. 6.38** Schema der Aorteninsuffizienz. Das diastolische Rückströmungsgeräusch wird am besten links parasternal gefunden. Es ist häufig begleitet von einem systolischen Austreibungsklick und einem systolischen Strömungsgeräusch. Der linke Ventrikel ist vergrößert und bei entsprechender Pathologie auch die Aorta ascendens. In der Echokardiografie zeigt der Farbdoppler den Regurgitationsjet.

Austin-Flint-Geräusch). Es ist dem diastolischen Geräusch der Mitralseptose sehr ähnlich. Es entsteht wahrscheinlich durch ein Flattern des anterioren Mitralsegels oder durch die relative Mitralseptose, die durch Zudrücke des anterioren Mitralsegels durch den Regurgitationsjet entsteht.

Neben dem diastolischen Rückströmungsgeräusch ist häufig ein *systolisches Austreibungsgeräusch* zu hören. Dieses ist nicht Ausdruck einer gleichzeitig bestehenden Aortenstenose, sondern entsteht durch die Turbulenzen, die das große Schlagvolumen im linksventrikulären Ausflusstrakt produziert.

Das große Schlagvolumen führt zu eindrücklichen Befunden an den *Pulsen*. Der Puls ist schnell und hoch.

### Merke



Die Weite der Blutdruckamplitude korreliert recht gut mit dem Schweregrad der Aorteninsuffizienz. Bei normaler Blutdruckamplitude ist eine schwere Aorteninsuffizienz ausgeschlossen.

Die ausgeprägten Pulsationen kommen durch das große Vorwärtsvolumen in der Systole und die diastolische Rückwärtsbewegung des Blutes zustande. Diese ausgeprägten Pulsationen lassen den ganzen Körper pulsieren (*Homo pulsans*). Viele typische Befunde haben im Lauf der Zeit Eigennamen bekommen (► Tab. 6.30). Alle diese Pulszeichen sind Ausdruck der reinen Aorteninsuffizienz und finden sich nicht beim kombinierten Aortenvitium. Der *Pulsus celer* zeigt sich auch bei anderen Krankheitsbildern, die mit einer Hyperzirkulation einhergehen. Dies sind der offene Ductus Botalli, ausgedehnte AV-Fisteln, der Morbus Paget, die Hyperthyreose und septisches Fieber.

### Apparative Diagnostik.

- **EKG:** Im EKG finden sich eine Linkslage und Zeichen der Linkshypertrophie. Wenn gleichzeitig eine Vorhofvergrößerung vorliegt, zeigen sich breite zweigipflige P in der Ableitung II.
- **Thoraxröntgen:** In Abhängigkeit vom Schweregrad der Aorteninsuffizienz ist der linke Ventrikel vergrößert und die Herzspitze nach unten und lateral verschoben. Die Herzspitze kann gelegentlich unter das Zwerchfell verschoben sein. Bei entsprechender Pathologie ist die Aorta ascendens stark dilatiert.
- **Echokardiografie:** Die Doppler-Echokardiografie erlaubt es, den diastolischen Rückfluss in den linken Ventrikel zu visualisieren (► Abb. 6.39). Bei der schweren Aorteninsuffizienz findet sich ein holodiastolischer Rückfluss auch in der Aorta descendens (► Abb. 6.40). Die LV-Dimensionen werden bestimmt und im Verlauf kontrolliert. Wenn die LV-Dilatation mehr als 15 % innerhalb eines Jahres zunimmt oder der enddiastolische Durchmesser über 50 mm bzw. der enddiastolische Durchmesser über 70 mm beträgt und die Auswurffraktion unter 50 % fällt, ist auch beim asymptomatischen Patienten die Indikation zur Operation gegeben.

► **Ursachen und Differenzialdiagnose.** Die chronische Aorteninsuffizienz wird entweder durch eine Pathologie der Aortenwurzel und Aorta ascendens oder durch eine Pathologie der Aortenklappen verursacht. Die häufigste Ursache der chronischen Aorteninsuffizienz im Erwachsenenalter ist ein *Aneurysma verum* der Aorta ascendens. Auch eine aortale Ektasie (Aneurysma des Sinus Valsalva) kann zur Aorteninsuffizienz führen. Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom, das Ehler-Danlos-Syndrom, das Pseudoxanthoma elasticum oder die Osteogenesis imperfecta gehen häufig mit einer Aorteninsuffizienz einher. Eine Distorsion der Aortenwurzel durch den

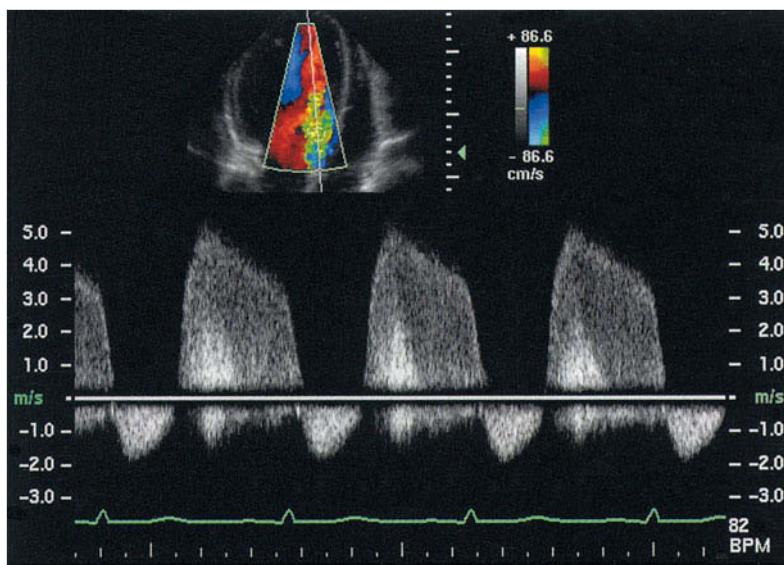


Abb. 6.39 Doppler-Echokardiografie bei Aorteninsuffizienz. Oben: Farbdopplerechokardiografie während Diastole einer mittelschweren Aortenklappeninsuffizienz bei einem 24-jährigen Patienten. Auf dem radialen Strahl ist das Sampling Volume für den unteren Teil der Abbildung als weißer Punkt im Ausflusstrakt des linken Ventrikels sichtbar. Unten: Ordinate: Geschwindigkeit des Blutes im Sampling Volume. Abszisse: EKG und Zeitmarken von 0,1 s. Man erkennt, dass das Maximum der Rückströmungsgeschwindigkeit in der frühen Diastole liegt (5 m/s), während die maximale systolische Geschwindigkeit an diesem Ort weniger als 2 m/s beträgt. Die Rückströmung hält über die gesamte Diastole an. BPM: Beats per Minute (= Herzfrequenz 82/min).

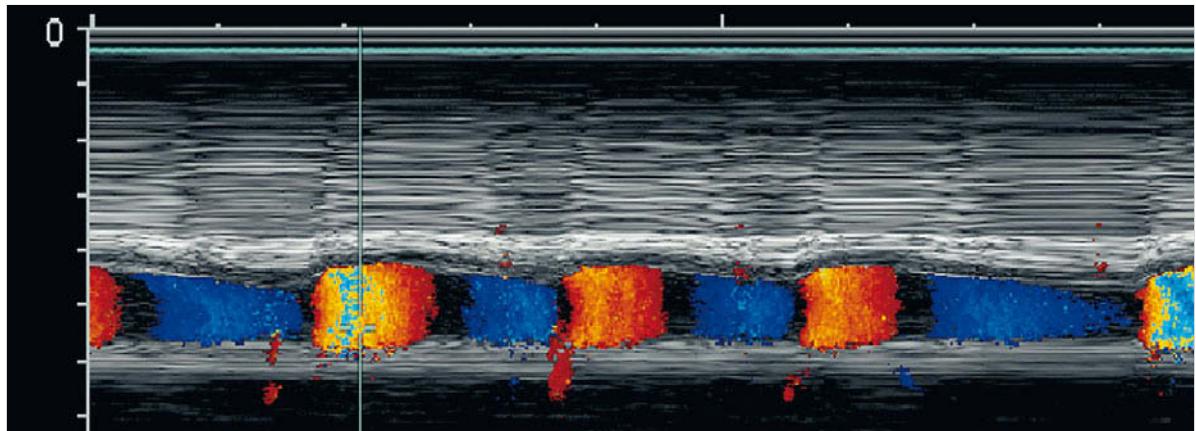


Abb. 6.40 Fluss in der Aorta abdominalis bei schwerer Aorteninsuffizienz. Bei schwerer Aorteninsuffizienz fließt das Blut in der Systole vorwärts (rote Farbe). Während der Diastole kommt es zur Flussumkehr und das Blut fließt zurück zum Herzen (blaue Farbe). Dies trägt zum schnellen Anstieg und Abfall der Pulse bei der Aorteninsuffizienz bei (mit freundlicher Genehmigung von Prof. R. Jenni, Zürich, und Prof. Dr. E. Oechslin, Toronto, Kanada).

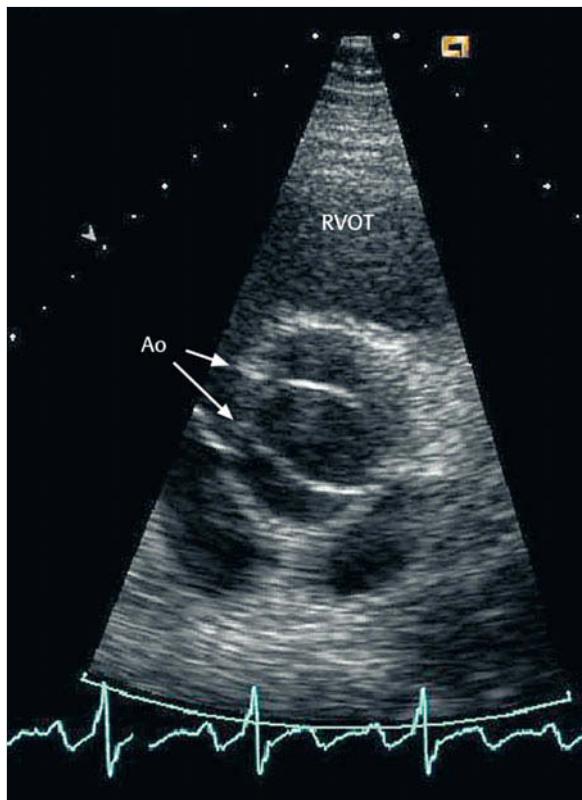


Abb. 6.41 Bikuspide Aortenklappe. Im Querschnitt durch die Aortenwurzel stellt sich die Aortenklappe mit den 3 Taschen in der Regel wie ein Mercedes-Stern dar. Bei der bikuspiden Klappe erscheinen nur 2 Taschen (Pfeile). Manchmal erkennt man eine Raphe der nicht vollständig angelegten dritten Aortentasche. Ao: Aorta, RVOT: rechtsventrikulärer Ausflusstrakt (mit freundlicher Genehmigung von Prof. R. Jenni, Zürich, und Prof. Dr. E. Oechslin, Toronto, Kanada).

Morbus Bechterew führt ebenfalls zur Aorteninsuffizienz. Die syphilitische Aortitis ist praktisch verschwunden.

Bei den Pathologien der Aortenklappe ist die *bikuspide Klappe* die häufigste Ursache der Aorteninsuffizienz (► Abb. 6.41). Die Zerstörung der Aortenklappe durch eine infektiöse Endokarditis oder als Spätfolge des rheumatischen Fiebers sind weitere Ursachen. Seltener sind myxomatöse Degenerationen, der systemische Lupus erythematoses, die rheumatoide Arthritis, die Jaccoud-Arthropathie, die Takayasu-Krankheit, die Whipple-Krankheit oder der Morbus Crohn.

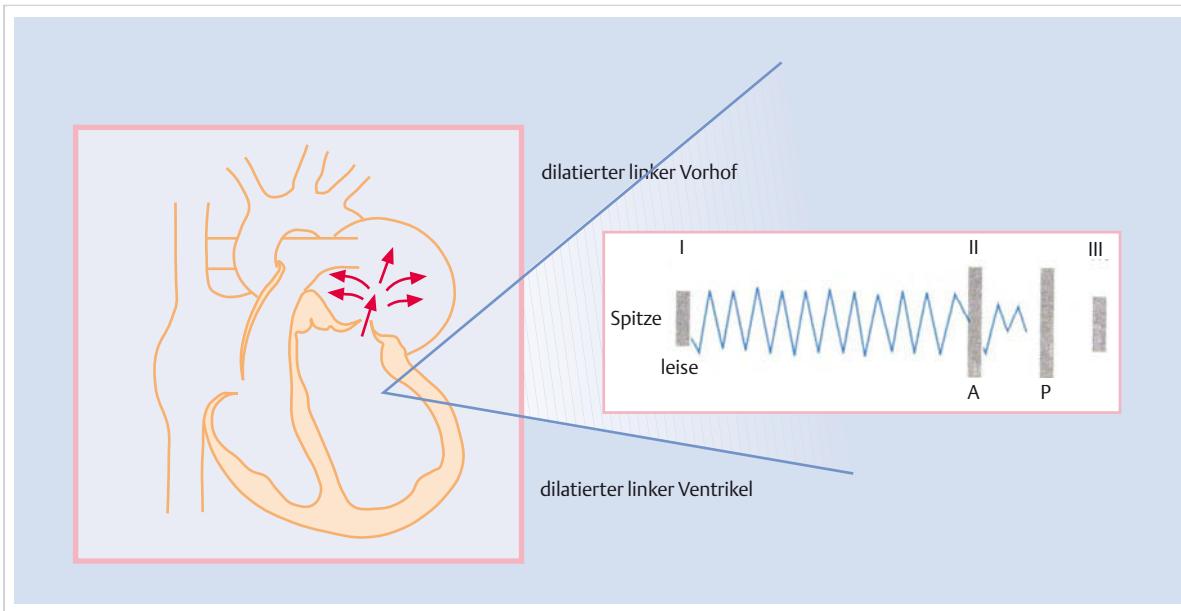
*Differenzialdiagnostisch* muss das hauchende diastolische Rückströmungsgeräusch von der Pulmonalinsuffizienz unterschieden werden. Eine reine Pulmonalinsuffizienz ist selten. Häufig ist die Pulmonalinsuffizienz assoziiert mit anderen kongenitalen Krankheiten und damit von der Aorteninsuffizienz zu unterscheiden.

## Akute Mitralklappeninsuffizienz

Das akute Auftreten einer Mitralinsuffizienz führt über eine massive Erhöhung des linksatrialen Druckes zur pulmonalvenösen Stauung und zum Lungenödem bis hin zum kardiogenen Schock. Die Pathophysiologie, Symptomatik und Befunde sind in Kap. 6.4.5 beschrieben. Wichtig ist, dass durch den Druckanstieg im linken Vorhof die Regurgitation in der zweiten Hälfte der Systole abnimmt und dadurch das systolische Rückströmungsgeräusch verkürzt wird. Gelegentlich kann es ganz fehlen (stumme Mitralinsuffizienz).

### ► Apparative Diagnostik.

- **EKG:** Das EKG kann Hinweise auf einen Myokardinfarkt als Ursache der akuten Mitralinsuffizienz geben.
- **Thoraxröntgen:** Das Thoraxbild wird dominiert von den Zeichen des Lungenödems.



**Abb. 6.42 Schema der Mitralsuffizienz.** Das holosystolische Geräusch wird am besten über dem Apex gehört. Es strahlt in die Axilla aus. Der 3. Herzton ist bei schwerer Mitralsuffizienz praktisch immer vorhanden. Der linke Vorhof und der linke Ventrikel sind dilatiert.

- **Echokardiografie:** Die Echokardiografie ist das diagnostische Mittel der Wahl und wird die Regurgitation zeigen und wichtige Hinweise auf die Ätiologie geben.

- **Ursachen.** Die häufigste Ursache der akuten Mitralsuffizienz ist ein partieller oder vollständiger Sehnenfadenabriß bedingt durch eine infektiöse Endokarditis oder eine mukoide Degeneration bei Mitralklappenprolaps (► Abb. 6.25). Als Folge eines Myokardinfarktes kann es zum Abriss des Papillarmuskels kommen oder gelegentlich zu einer geometrischen Verschiebung des Klappenapparates, der eine Koaptation der Segel verhindert. Selten entsteht durch die Ischämie eine vorübergehende Malfunktion des Papillarmuskels. In einem solchen Fall kann die akute Mitralsuffizienz vorübergehender Natur sein, d.h. während der belastungsinduzierten Ischämie auftreten und nach Abklingen der Ischämie wieder verschwinden.

## Chronische Mitralklappeninsuffizienz

- **Pathophysiologie.** Die chronische Mitralsuffizienz ist ein völlig anderes Krankheitsbild als die akute Mitralsuffizienz. Die chronische Mitralsuffizienz führt zu einer allmählichen Dilatation des linken Vorhofs und des linken Ventrikels (► Abb. 6.42) ohne wesentliche Druckerhöhung im Vorhof und verursacht daher lange Zeit keine Symptome. Wenn Symptome einsetzen, kommen sie oft schleichend. Die chronische Volumenüberlastung schädigt das Myokard und vermindert die Kontraktilität. Da bei der Mitralsuffizienz ein Teil des Blutes vom linken Ventrikel in den linken Vorhof (= System mit tiefer

Impedanz) ausgeworfen werden kann, bleibt diese Kontraktionsschwäche lange Zeit verborgen. Die Auswurffraktion erscheint normal. Wenn die Auswurffraktion schließlich abfällt, besteht bereits eine schwere Einschränkung der Kontraktilität. Diese wird manifest nach einer Klappenersatzoperation. Die Auswurffraktion kann postoperativ weiter absinken. Daher sind Patienten mit stark dilatiertem linkem Ventrikel und schwer eingeschränkter Auswurffraktion (< 30 %) nur noch mit hohem Risiko operabel.

### Merk

Es gilt daher, auch asymptomatische Patienten mit schwerer Mitralsuffizienz regelmäßig mittels Echokardiografie zu kontrollieren und bei Hinweisen auf eine LV-Dilatation oder Abnahme der Kontraktilität eine operative Sanierung zu erwägen.



- **Symptome.** Die ersten und häufigsten Symptome sind eine vermehrte Müdigkeit und eine Leistungsintoleranz (► Tab. 6.31). Schließlich kommen Dyspnoe und andere typische Symptome der Linksherzinsuffizienz hinzu. Die Symptome können akzentuiert werden durch das Auftreten eines Vorhofflimmerns, das bei einem großen Prozentsatz der Patienten wegen der ausgeprägten Dilatation des linken Vorhofs im Verlauf der Krankheit einsetzt. Systemische Embolien sind gelegentlich das erste Symptom der schweren Mitralsuffizienz. Die Thromben entstehen im großen Vorhof, meist im Bereich des Vorhofohrs, auch ohne dass ein Vorhofflimmern vorliegt.

Tab. 6.31 Symptome und Befunde bei chronischer Mitralsuffizienz.

Symptome	Befunde
<ul style="list-style-type: none"> <li>Müdigkeit, Schwäche und Leistungsintoleranz (häufigstes Symptom)</li> <li>Dyspnoe, Orthopnoe, evtl. begleitet von Husten</li> <li>Palpitationen</li> <li>systemische Embolisation (selten)</li> <li>Hämoptypse (selten)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>arrhythmischer Puls (Vorhofflimmern, -flattern)</li> <li>lateral verschobener und hebender Herzspitzenstoß</li> <li>apikales, hochfrequentes holosystolisches Rückströmungsgeräusch, fortgeleitet in Axilla (Hauptbefund)</li> <li>abgeschwächter 1. Herzton</li> <li>3. Herzton</li> <li>apikales systolisches Schwingen</li> <li>feuchte Rasselgeräusche über der Lunge</li> <li>Halsvenenstauung, Ödeme, Hepatomegalie, Aszites (späterer Befund)</li> </ul>

► **Befunde.** Das hochfrequente holosystolische Rückströmungsgeräusch an der Herzspitze, das häufig über den 2. Herzton reicht und das in die Axilla fortgeleitet wird, ist der wichtigste klinische Befund bei der Mitralsuffizienz (► Abb. 6.42). Bei Ruptur der Sehnenfäden kann das Geräusch einen lauten, schrillen, möwenschreiähnlichen Charakter annehmen. Ein prolabilierendes Segel (Flail Leaflet) kann ein sehr musikalisches Geräusch produzieren. Differenzialdiagnostisch muss das Rückströmungsgeräusch der Mitralsuffizienz vom fortgeleiteten Ausreibungsgeräusch der Aortenstenose unterschieden werden. Dieses ist meist auch musikalisch, behält aber den spindelförmigen Charakter. Ein hochfrequentes holosystolisches Geräusch an der Herzspitze kann auch durch aberrierende Sehnenfäden verursacht sein. Der häufig vorhandene 3. Herzton ist nicht unbedingt ein Zeichen der schlechten LV-Funktion, sondern kommt durch das große einströmende Blutvolumen zustande.

#### ► Apparative Diagnostik.

- EKG:** Im EKG finden sich die Zeichen der Vergrößerung des linken Vorhofs mit einem biphasischen P in V<sub>1</sub>. Bei einem Drittel der Patienten zeigen sich auch Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie. Häufig liegt ein Vorhofflimmern vor.
- Thoraxröntgen:** Bei der Mitralsuffizienz sind die Zeichen der linksventrikulären Dilatation und der linksatrialen Vergrößerung oft deutlich sichtbar (► Abb. 6.43). Gelegentlich können Anulusverkalkungen im lateralen Strahlengang gesehen werden (► Abb. 6.44). Bei Auftreten der Linksherzinsuffizienz und Dekompensation finden sich die Zeichen der Lungenstauung.
- Echokardiografie:** Die Echokardiografie gibt Informationen über die Anatomie der Mitralklappe, der Sehnenfäden und des subvalvulären Apparates. Am besten wird die Mitralklappe, insbesondere im Hinblick auf eine operative Rekonstruktion der Mitralklappe, mittels dreidimensionaler transösophagealer Echokardiografie beurteilt (s. ► Abb. 6.25). Die Echokardiografie gibt wichtige Hinweise auf die Ätiologie der Mitralsuffizienz und ermöglicht, das Ausmaß der Mitralsuffizienz zu evaluieren (► Abb. 6.45). Eine Regurgitation bis in die Pulmonalvenen signalisiert in der Regel eine

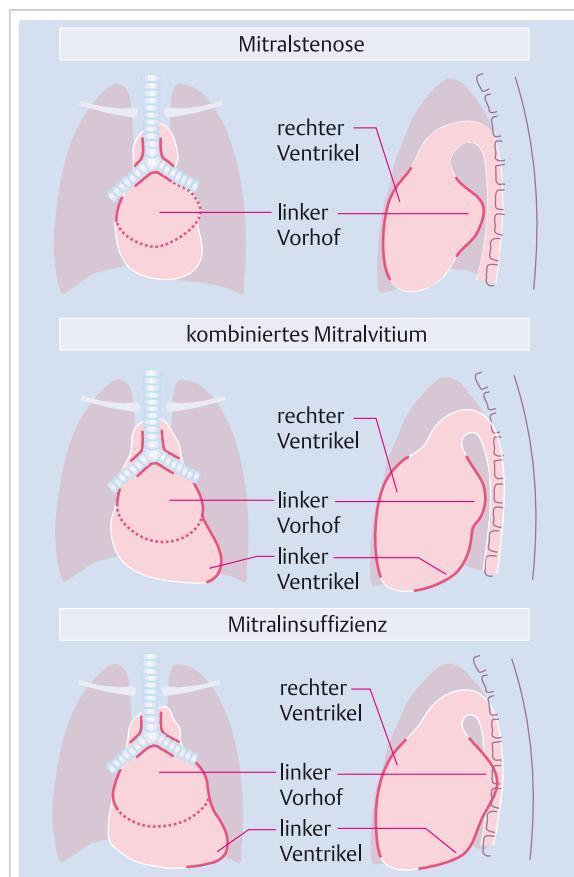
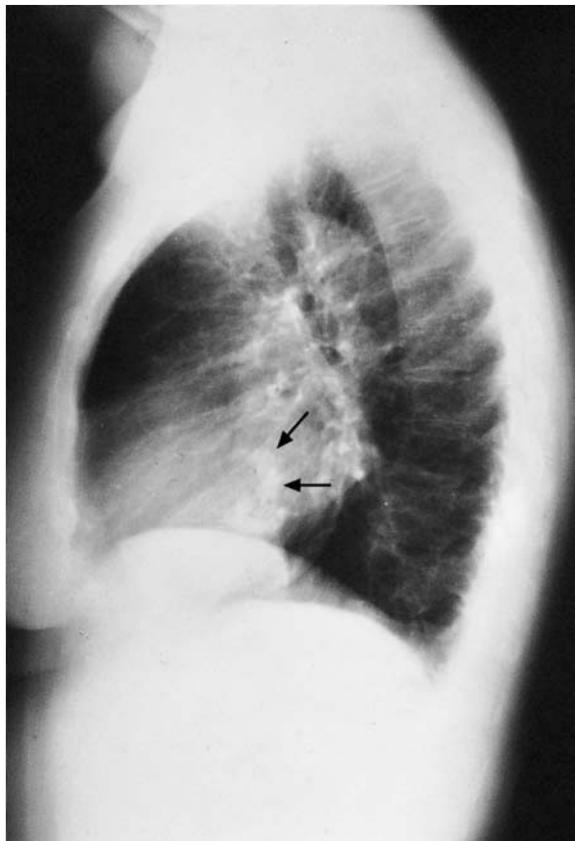
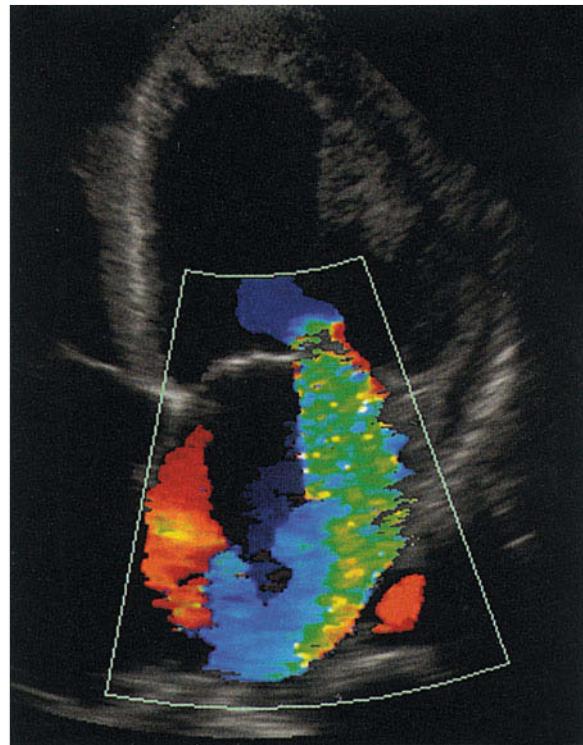


Abb. 6.43 Konfiguration des Herzens bei Mitravitien. Schematische Darstellung der Ansichten im posteroanteriorioren (linke Reihe) und im seitlichen (rechte Reihe) Thoraxbild. Bei der Mitrastenose ist der linke Vorhof vergrößert. Die Aufzweigung (Carina) der Trachea ist gespreizt (Winkel zwischen linkem und rechtem Hauptbronchus mehr als 90°). Der rechte Ventrikel zeigt bei schwerer Mitrastenose eine Vergrößerung (im Seitbild sichtbar!). Bei der Mitralsuffizienz ist zusätzlich zur Vergrößerung des linken Vorhofs, der Carinaspreizung und der Vergrößerung des rechten Ventrikels eine deutliche Vergrößerung des linken Ventrikels vorhanden. Beim kombinierten Mitravitium ist die Vergrößerung des linken Ventrikels nur mäßig ausgeprägt.



**Abb. 6.44 Mitralanulusverkalkung.** Thoraxseitbild bei 62-jähriger Patientin. Am Übergang vom linken Vorhof zum linken Ventrikel, knapp oberhalb des Zwerchfells, ist die Verkalkung, die einem umgekehrten C entspricht, sichtbar. Der linke Vorhof ist dilatiert.



**Abb. 6.45 Mitralinsuffizienz.** Dopplerechoschnittbild bei exzentrischer Mitralinsuffizienz während der Systole von apikal aufgenommen. Oben linker Ventrikel, unten linker Vorhof. Fluss vom Transducer weg ist immer blau, Fluss gegen den Transducer ist immer rot. Die gesprenkelte grüne Kolorierung zeigt sehr hohe Geschwindigkeit oberhalb der Turbulenzgrenze an. Der Jet der Mitralinsuffizienz strömt vom linken Ventrikel aus der lateralen Wand des linken Vorhofs entlang und verlagert dadurch Blut (blau) an die Hinterwand, das wiederum Blut (rot) dem Vorhofseptum entlang in Richtung Mitralklappe verschiebt.

schwere Mitralinsuffizienz. Die Echokardiografie ist unerlässlich zur periodischen Kontrolle der linksventrikulären Dimensionen und Auswurffraktion.

- **Herzkatheter:** Die linksventrikuläre Angiografie erlaubt es, den Schweregrad der Mitralinsuffizienz festzulegen. Die Koronarangiografie gibt Hinweise auf eine begleitende koronare Herzkrankheit. Der Rechtsherzkatheter wird zum Messen der gleichzeitig bestehenden pulmonalen Hypertonie und der Kreislaufwiderstände benötigt.

► **Operationsindikationen.** Die Operationsindikation ist abhängig von 4 wesentlichen Faktoren:

- Symptome
- linksventrikuläre Größe und Funktion
- pulmonale Hypertonie
- Vorhofflimmern

Sobald Symptome auftreten, soll eine operative Sanierung angestrebt werden. Bei myxomatös veränderten Klappen kann häufig eine Klappenrekonstruktion durchgeführt

werden. Deshalb profitieren solche Patienten von einer frühzeitigen Operation. Asymptomatische Patienten sollten operiert werden, wenn sich Hinweise auf eine LV-Dysfunktion ergeben (Auswurfffraktion < 60 % und/oder linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser > 40 mm), wenn ein Vorhofflimmern auftritt oder sich eine pulmonale Hypertonie entwickelt.

► **Ursachen der Mitralinsuffizienz.** Die häufigsten Ursachen der Mitralinsuffizienz sind in ► Tab. 6.32 zusammengefasst. Während früher die rheumatische Herzkrankung die häufigste Ursache für eine Mitralklappenerkrankung war, ist dies heutzutage die myxomatöse Degeneration der Mitralklappe (Mitralklappenprolaps). Neben den in ► Tab. 6.32 erwähnten Ursachen führt eine ganze Reihe von Krankheiten zu Veränderungen der Mitralklappe und damit zur Mitralinsuffizienz. Paravalvuläre Insuffizienzen nach Mitralklappenersatzoperationen sind eine gefürchtete Komplikation dieser Operation. Infiltra-

Tab. 6.32 Häufige Ursachen der chronischen Mitralsuffizienz.

Mechanismus	Ursachen
inkompletter Schluss der Mitralsegel	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mitralklappenprolaps</li> <li>hypertroph obstruktive Kardiomyopathie</li> </ul>
strukturelle Veränderung der Mitralsegel	<ul style="list-style-type: none"> <li>rheumatische Herzerkrankung</li> <li>Verkalkung des Mitralanulus</li> <li>Spätfolge einer Endokarditis</li> </ul>
Dilatation des Mitralanulus	<ul style="list-style-type: none"> <li>ischämische Herzerkrankung</li> <li>LV-Dilatation bei Kardiomyopathie</li> </ul>

LV: linksventrikulär

tive Prozesse wie die Amyloidose, Sarkoidose, Tumoren oder Granulome können eine Dysfunktion der Papillarmuskeln und damit eine Mitralsuffizienz verursachen. Andere seltene Ursachen sind ein Marfan-Syndrom, das Hurler-Syndrom, die ankylosierende Spondylitis und ein Thoraxtrauma. Die Mitralsuffizienz im Zusammenhang mit kongenitalen Vitien ist häufig auf eine Abnormalität der Papillarmuskeln zurückzuführen. Die wichtigste ist dabei die Anlage nur eines Papillarmuskels, der zu einer fallschirmartigen Mitralklappe führt. Diese Missbildung wird im Zusammenhang mit Endokardkissendefekten oder einer Transposition der großen Gefäße gefunden.

## Mitralklappenprolaps

► **Formen und Häufigkeit.** Beim Mitralklappenprolaps prolabieren eines oder beide Mitralsegel während der Systole in den linken Vorhof (► Abb. 6.25, ► Abb. 6.46). Ätiologisch unterscheidet man Patienten mit einem primären und einem sekundären Mitralklappenprolaps (z.B. beim Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom). Die primäre Form, die durch eine mukoide Degeneration der Klappensegel und der Chordae tendineae bedingt ist, steht zahlenmäßig weit im Vordergrund. Die Prävalenz des Mitralklappenprolapses in der erwachsenen Bevölkerung beträgt rund 4 %. Er ist bei Frauen doppelt so häufig wie bei Männern.

► **Befunde.** Je nach Schweregrad verursacht der Mitralklappenprolaps eine Mitralsuffizienz. Bei der mildesten Form bleiben die Klappen kompakt. Die Ballonierung der Klappe in den Vorhof während der Systole verursacht einen *mesosystolischen Klick*. Bei der stärkeren Ausprägung mit Regurgitation folgt dem Klick ein spätsystolisches Geräusch, das Decrescendo-Charakter hat. Im Kauern ist das Geräusch leiser als im Stehen. Bei deutlicher Mitralsuffizienz kann der Klick gelegentlich fehlen.

Die progressive Elongation der Chordae tendineae führt zu einer Zunahme der Regurgitation. Falls die Chordae rupturieren, wird die Regurgitation auf einen Schlag viel stärker und es entsteht eine akute Mitralsuffizienz. Diese Komplikation ist vor der 5./6. Lebensdekade selten. Die mukoid degenerierten Klappen können auch ohne starke Verlängerung der Mitralsegel prolabieren und eine

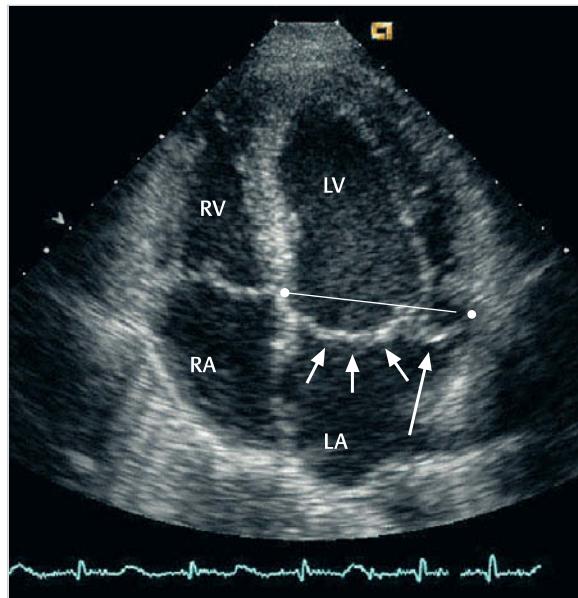


Abb. 6.46 Mitralklappenprolaps. In der Echokardiografie zeigt sich ein deutscher Prolaps des anterioren (kurze Pfeile) und des posterioren (langer Pfeil) Mitralsegels (mit freundlicher Genehmigung von Prof. R. Jenni, Zürich, und Prof. Dr. E. Oechslin, Toronto, Kanada).

Mitralsuffizienz verursachen. Die mukoiden Klappen sind echokardiografisch gelegentlich schwer von Klappen mit endokarditischen Auflagerungen zu unterscheiden.

► **Symptome.** Der Prolaps ist neben der Mitralsuffizienz vergesellschaftet mit einer Vielfalt von Symptomen. Typisch dafür sind z.T. groteske, multiple, aber benigne Arrhythmien und atypische Brustschmerzen. Der Mitralklappenprolaps hat auch ein kleines Risiko für einen embolischen Schlaganfall und eine transient-ischämische Attacke. Die Langzeitprognose ist jedoch gut.

## Trikuspidalklappeninsuffizienz

Eine leichte Trikuspidalinsuffizienz wird in bis zu 80 % der Patienten gefunden. Diese Tatsache wird ausgenutzt, um mittels Doppler-Echokardiografie den Druckgradienten zwischen RV und RA zu messen und damit den Druck in der Pulmonalarterie abzuschätzen. Eine schwere Trikuspidalinsuffizienz findet sich oft assoziiert mit anderen Herzvitien.

► **Symptome und Befunde.** Patienten mit Trikuspidalinsuffizienz präsentieren sich mit den Symptomen und Befunden der schweren Rechtsherzinsuffizienz (► Tab. 6.33). Die ausgeprägten Venenpulse und der inspiratorische Anstieg des Venenpulses anstelle des normalen Abfalls sind die eindrücklichsten Befunde. Das Rückstromgeräusch parasternal ist abhängig vom Druck im rechten Ventrikel (► Abb. 6.47). Bei niedrigem Druck ist es kurz

Tab. 6.33 Symptome und Befunde bei Trikuspidalinsuffizienz.

Symptome	Befunde
<ul style="list-style-type: none"> <li>Müdigkeit</li> <li>Völlegefühl, Appetitlosigkeit</li> <li>schmerzhafte abdominelle Schwellung</li> <li>Anorexie (selten)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>gestaute Halsvenen</li> <li>prominente systolische Pulsation der Jugularvene</li> <li>hochfrequentes systolisches Rückströmungsgeräusch im 4. ICR und parasternal</li> <li>rechtsventrikulärer Impuls</li> <li>systolische Pulsation der vergrößerten Leber</li> <li>Aszites, peripheres Ödem</li> </ul>

ICR: Interkostalraum

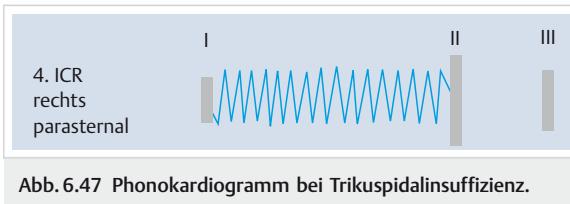


Abb. 6.47 Phonokardiogramm bei Trikuspidalinsuffizienz.

und fröhysystolisch, bei hohem Druck im rechten Ventrikel wird es holosystolisch und kann eine Mitralsuffizienz vortäuschen.

#### ► Apparative Diagnostik.

- EKG:** Das EKG zeigt häufig die Zeichen der Rechtshypertrophie und der rechtsatrialen Vergrößerung.
- Thoraxröntgen:** Das Thoraxröntgenbild ist je nach Schweregrad der Trikuspidalinsuffizienz und der zugrunde liegenden Pathologie verändert. Meist besteht jedoch eine deutliche Dilatation des rechten Vorhofs.
- Echokardiografie:** Die Echokardiografie zeigt meist eine RV-Dilatation und eine paradoxe Septumbewegung.

► **Ursachen.** Die Ursache einer Trikuspidalinsuffizienz ist in den meisten Fällen sekundär die Folge einer RV-Dilatation. Die RV-Dilatation kann verursacht sein durch eine Linksherzinsuffizienz oder Pathologien der rechten Seite wie eine Pulmonalstenose, eine idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie, eine Eisenmenger-Krankheit oder ein Cor pulmonale. Eine primäre oder organische Trikuspidalinsuffizienz findet sich bei der rheumatischen Herzkrankheit, der myxomatosen Degeneration der Trikuspidalklappe, beim Karzinoidsyndrom oder der Epstein-Anomalie. Eine bakterielle Endokarditis der Trikuspidalklappe tritt vorwiegend bei i.v. Drogenabusus auf (► Abb. 6.48). Ein stumpfes Thoraxtrauma kann zur Ruptur eines Sehnenfadens und damit zur Trikuspidalinsuffizienz führen.

## Pulmonalklappeninsuffizienz

Die Pulmonalinsuffizienz ist selten ein isoliertes Phänomen. Sie wird gewöhnlich durch eine Lungenarteriendilatation bei pulmonaler Hypertonie hervorgerufen. Die isolierte Pulmonalinsuffizienz wird extrem gut toleriert. Müdigkeit und Symptome der Rechtsherzinsuffizienz werden

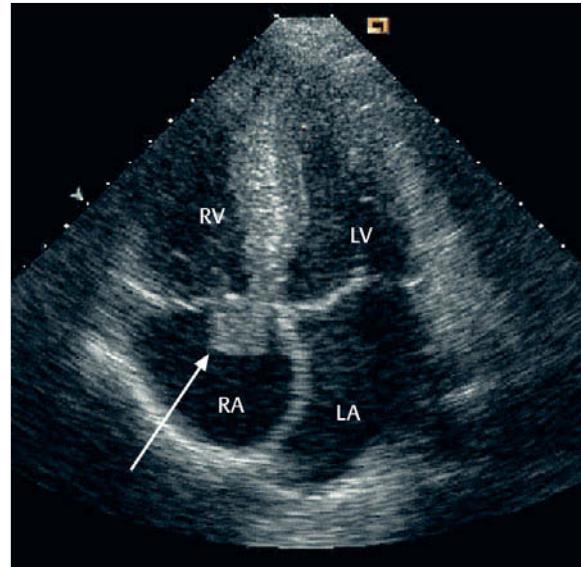


Abb. 6.48 Endokarditis der Trikuspidalklappe. Der apikale Vierkammerschnitt zeigt eine große, mindestens 2 cm messende Vegetation auf der Trikuspidalklappe (Pfeil). Die Endokarditis hat zur Zerstörung des septalen Trikuspidalsegels mit schwerer Trikuspidalinsuffizienz und Druckerhöhung im rechten Vorhof geführt (Wölbung des Septums nach rechts). RV: rechter Ventrikel, LV: linker Ventrikel, RA: rechter Vorhof, LA: linker Vorhof (mit freundlicher Genehmigung von Prof. R. Jenni, Zürich, und Prof. Dr. E. Oechslin, Toronto, Kanada).

gelegentlich berichtet. Bei der Auskultation findet sich bei der organischen Pulmonalinsuffizienz ein tieffreqentes, raues diastolisches Rückströmungsgeräusch im Bereich des linken oberen Sternalrandes. Bei einer sekundären Pulmonalinsuffizienz ist das Geräusch hochfrequenter und hauchend und wird Graham-Steel-Geräusch genannt.

Eine triviale Pulmonalklappeninsuffizienz wird häufig bei normalen Individuen bei der Doppler-Echokardiografie gefunden und ist klinisch unbedeutend.

## Herzinsuffizienz infolge erhöhten Herzminutenvolumens (High-Output-Failure)

► **Pathophysiologie.** In seltenen Fällen kann eine Krankheit, die mit einem hohen Herzminutenvolumen einhergeht, zur Herzinsuffizienz führen. In diesen Fällen kommt

die chronische Überlastung nicht durch eine kardiale, sondern durch eine systemische oder vaskuläre Erkrankung zustande:

- systemische arteriovenöse Fisteln
  - kongenitale Fisteln (hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie, Hämangiome)
  - erworbene (posttraumatisch, iatrogen, Hämodialysefisteln)
- Hyperthyreose
- Anämie
- Beriberi (Vitamin-B<sub>1</sub>-Mangel)
- Leberzirrhose
- Morbus Paget
- multiples Myelom
- Hautkrankheiten (z. B. Psoriasis)

Das Herzminutenvolumen ist dabei meist mehr als das Zweifache der Norm (normaler Cardiac Index > 2,5–4,0 l/min/m<sup>2</sup>). Allen diesen Zuständen ist gemeinsam, dass die Peripherie ungenügend mit Sauerstoff versorgt werden kann und deshalb das Herzminutenvolumen erhöht werden muss. Trotz tiefen peripheren Widerstands sind das sympathische Nervensystem und das Renin-Angiotensin-System aktiviert und das antidiuretische Hormon erhöht wie bei der Herzinsuffizienz. Diese neuromotorischen Anpassungen und die Volumenüberlastung führen zur allmählichen Dilatation des Herzens und zum Pumpversagen. Beschleunigt wird das Auftreten einer Herzinsuffizienz durch zusätzliche kardiale Erkrankungen, z.B. eine koronare Herzkrankheit. Bei Auftreten eines High-Output-Failure muss deshalb eine zusätzliche kardiale Erkrankung gesucht werden.

► **Symptome und Befunde.** Die Symptome (► Tab. 6.34) sind denen der Herzinsuffizienz mit niedrigem Herzminutenvolumen vergleichbar und die erobtenen Befunde denen der Vitien mit chronischer Volumenüberlastung (z.B. der Aorteninsuffizienz) sehr ähnlich. Shuntvitien des Herzens oder Vitien mit chronischer Volumenüberlastung müssen deshalb ausgeschlossen werden, bevor die Diagnose einer Krankheit mit High-Output-Failure gestellt werden kann.

► **Ätiologie.** Die häufigste Ursache für eine anhaltende Erhöhung des Herzminutenvolumens sind vaskuläre Erkrankungen, die mit einem arteriovenösen Shunt einher-

gehen. Daneben führen vor allem auch metabolische Erkrankungen und Erkrankungen der Knochen zu einer Erhöhung des Herzminutenvolumens.

• **Systemische arteriovenöse Fisteln:** Die Größe der arteriovenösen Fisteln, des Shunts sowie das Ausmaß der Erniedrigung des peripheren Widerstandes stehen proportional zur Erhöhung des Herzminutenvolumens. Die angeborenen arteriovenösen Fisteln umfassen die kutanen Hämangiome bis hin zu den riesigen Hämangiomen, die eine ganze Extremität in ihrem Wachstum stören können (z. B. Kasabach-Merritt-Syndrom). Wenn sich bei der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie (Morbus Osler-Weber-Rendu) AV-Fisteln im Bereich der Lunge und Leber bilden, so kann ebenfalls ein High-Output-Failure entstehen. Die erworbenen arteriovenösen Fisteln entstehen entweder posttraumatisch (z. B. Stichverletzung der Femoralgefäß) oder iatrogen (z. B. nach Herz Katheter oder nach chirurgischer Shuntbildung für die Hämodialyse). Beim Patienten, der wegen einer Niereninsuffizienz dialysiert wird, ist das Auftreten einer Herzinsuffizienz aber oft multifaktoriell. Das hohe Volumen durch den Shunt, die Anämie und die Überwässerung tragen ebenso dazu bei wie die durch die Verkalkung des Mitralanulus auftretende Mitralsuffizienz.

• **Anämie:** Auch wenn eine Anämie schwer ist, verursacht sie alleine nur selten eine Herzinsuffizienz. Das Herzminutenvolumen fängt erst an zu steigen, wenn der Hämatokrit unter 25 % oder das Hämoglobin unter 7 g/dl abgesunken ist. Eine Herzinsuffizienz kann entstehen, wenn der Hämatokrit längere Zeit unter 15 % oder das Hb unter 5 g/dl verbleibt.

• **Hyperthyreose:** Das Schilddrüsenhormon erhöht den Metabolismus, senkt den peripheren Widerstand, erhöht die Kontraktilität des Herzens und damit den Sauerstoffverbrauch. Alle diese Veränderungen können beim Patienten mit einer zusätzlichen Herzkrankung eine Herzinsuffizienz auslösen. Eine Herzinsuffizienz bei hyperthyreotem Zustand kann auch durch das Auftreten eines (tachykarden) Vorhofflimmerns begünstigt werden.

• **Morbus Paget:** Über 33 % der Knochen müssen befallen sein, damit das erhöhte Herzminutenvolumen eine Herzinsuffizienz mitverursachen kann.

**Tab. 6.34** Symptome und Befunde bei High-Output-Failure.

Symptome	Befunde
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leistungsintoleranz</li> <li>• Anstrengungsdyspnoe</li> <li>• Palpitationen</li> <li>• schmerzhafte Schwellung des Abdomens</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tachykardie (90–100/min)</li> <li>• weite Blutdruckamplitude</li> <li>• systolisches Geräusch über Femoralarterie (Pistolenschuss = Traube-Zeichen)</li> <li>• systolische Strömungsgeräusche über Karotiden</li> <li>• venöse Strömungsgeräusche (Nonnensausen)</li> <li>• systolisches Austreibungsgeräusch</li> <li>• gestaute Halsvenen, Beinödeme, Hepatomegalie</li> <li>• Lungentauung</li> </ul>

## 6.4.9 Differenzialdiagnose der durch Füllungsbehinderung hervorgerufenen Herzinsuffizienz

### Pathophysiologische Einführung

Die Füllungsbehinderung einer oder beider Ventrikel führt zu einer Stauung im Bereich der Vorhöfe, die hypertrophieren und dilatieren. Die Ventrikel sind meist klein und haben eine normale systolische Funktion. Bei einigen Krankheitsbildern (z.B. hypertroph obstruktive Kardiomyopathie) steht die diastolische Dysfunktion pathophysiologisch im Vordergrund, während bei anderen (z.B. der Mitralstenose) das mechanische Hindernis die Ursache der Füllungsbehinderung ist. Die entstehenden Symptome sind unabhängig von der Art der Füllungsbehinderung denen der diastolischen Dysfunktion ähnlich (s. ▶ Tab. 6.11). Allen Krankheiten, die mit einer Füllungsbehinderung einhergehen, ist zudem die große Abhängigkeit der Ventrikelfüllung von der Vorhofkontraktion gemeinsam. Wenn die atriale Kontraktion durch ein Vorhofflimmern wechselt, nimmt die Ventrikelfüllung dramatisch (meist über 20 %) ab. Dies führt meist zu einer massiven Zunahme der Symptome oder kann gar eine akute Herzinsuffizienz auslösen.

### Mitralklappenstenose



#### Merke

Die Ätiologie der Mitralstenose ist zu 99 % eine rheumatische Herzerkrankung.

► **Pathophysiologie.** Die rheumatische Herzerkrankung führt zu einer Verdickung und Verschmelzung der Mitralsegel und bewirkt ein Verkleben und Verkürzen der Chordae. Schließlich kommt es zur Verkalkung der Klappe und des subvalvulären Apparates (▶ Abb. 6.49). Wenn bei der Mitralklappe die normale Klappenöffnungsfläche von 5 auf < 2 cm<sup>2</sup> abnimmt, entsteht ein Druckgradient zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel. Dies bewirkt eine Lungenstauung bei körperlicher Anstrengung und bei Tachykardie. Bei schwerer Mitralstenose können die Symptome schon bei kleiner Anstrengung auftreten. Der erhöhte Druck im linken Vorhof führt zudem zur pulmonalvenösen Druckerhöhung und zur Ausbildung einer pulmonalen Hypertonie. Diese pulmonale Hypertonie kann durch den Umbau der Pulmonalarterien fixiert werden und es entsteht eine „zweite Stenose“, die nun den rechten Ventrikel belastet. Schließlich bildet sich eine Rechtsherzinsuffizienz aus.

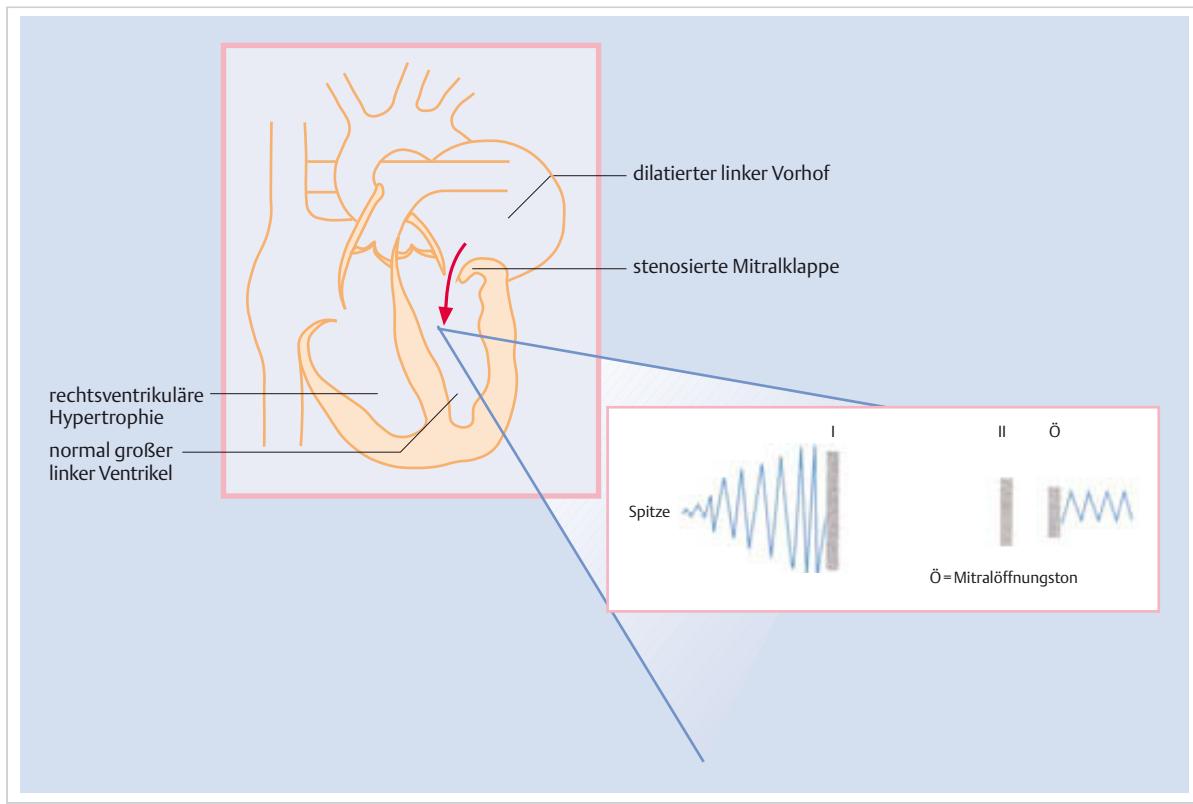


Abb. 6.49 Schema der Mitralstenose.

► **Symptome.** Die Symptome und Befunde sind stark abhängig vom Stadium der Mitralklappenstenose. Klinisch manifestiert sich die Mitralklappenstenose am häufigsten durch eine belastungsabhängige Dyspnoe (► Tab. 6.35). Die Müdigkeit und Leistungsintoleranz sind Ausdruck der Unfähigkeit, das Herzminutenvolumen in Anbetracht der stenosierten Klappe zu steigern. Unentdeckte, asymptomatische Mitralklappenstosen manifestieren sich manchmal dramatisch mit einem Lungenödem, wenn ein Vorhofflimmern die diastolische Fließzeit massiv verkürzt. Ebenso kann sich eine unentdeckte Mitralklappenstenose während der Schwangerschaft oder bei der Geburt infolge der Volumenüberlastung und der Tachykardie erstmals mit einer akuten Herzinsuffizienz manifestieren. Systemische Embolisationen sind gelegentlich das erste Symptom der Mitralklappenstenose.

► **Befunde.** Während anfänglich die Befunde diskret sind, werden mit Zunahme der Stenose die Drücke und die Kräfte, die die Mitralsegel bewegen, größer. Damit wird der 1. Herzton ungewöhnlich laut: paukender 1. Herzton. Der Mitralklappenöffnungston ist bei der beweglichen Klappe immer vorhanden. Mit zunehmender Stenose rückt er näher an den 2. Herzton. Bei sehr schwer verkalkter immobiler Klappe können sowohl der 1. Herzton als auch der Mitralklappenöffnungston manchmal nicht mehr gehört werden.

### Merke



Der Mitralklappenöffnungston ist für das Vorliegen einer Mitralklappenstenose fast pathognomonisch.

Der turbulente Fluss der Ventrikelfüllung produziert ein charakteristisches *niederfrequentes spätdiastolisches Geräusch* (diastolisches Rollen). Manchmal ist auch ein diastolisches Schwinren zu spüren. Das diastolische Rollen ist am besten in Linkssitenlage mit der Glocke des Stethoskops auskultierbar. Das Geräusch wird durch die Vorhoftystole präzystolisch verstärkt. Zu Beginn der Erkrankung ist dieses präzystolische Geräusch manchmal der einzige abnormale Auskultationsbefund. Je schwerer die Stenose wird, desto länger wird jedoch das diastolische Geräusch.

Tab. 6.35 Symptome und Befunde bei Mitralklappenstenose.

Symptome	Befunde
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dyspnoe (Lungenstauung), evtl. begleitet von Husten und Giemen</li> <li>Müdigkeit (herabgesetztes Herzminutenvolumen)</li> <li>Ödeme, Aszites (Rechtsherzversagen)</li> <li>Palpitationen (Vorhofflimmern)</li> <li>Hämoptysis (Lungenstauung, Lungenembolie)</li> <li>Heiserkeit (selten)</li> <li>Symptome thromboembolischer Komplikationen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vorhofflimmern</li> <li>Auskultation: <ul style="list-style-type: none"> <li>paukender 1. Herzton</li> <li>mitraler Öffnungston</li> <li>lauter 2. Herzton (bei pulmonaler Hypertonie)</li> <li>diastolisches Strömungsgeräusch mit präzystolischer Verstärkung (diastolisches Rollen)</li> </ul> </li> <li>Facies mitralis</li> <li>Zeichen der Lungenstauung</li> <li>Zeichen der pulmonalen Hypertonie</li> <li>Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz bei lang anhaltender schwerer Mitralklappenstenose</li> </ul>

Bei Auftreten einer pulmonalen Hypertonie kann es aufgrund der Dilatation der A. pulmonalis zur Ausbildung einer Pulmonalinsuffizienz kommen. Die Pulmonalinsuffizienz kann als *hochfrequentes frühdiastolisches Rückströmungsgeräusch* parasternal auskultiert werden (Graham-Steel-Geräusch).

*Holosystolische Rückströmungsgeräusche* finden sich bei einer gleichzeitig bestehenden Mitralklappeninsuffizienz oder bei Auftreten einer Trikuspidalinsuffizienz bei starker rechtsventrikulärer Dilatation.

Die typische *Facies mitralis* mit geröteten Wangen (Tealangiekasien) und zyanotischen Lippen (erniedrigter Auswurf) kann oft nicht nachgewiesen werden und ist daher nur von beschränktem diagnostischem Wert.

Im stark dilatierten Vorhof der Mitralklappenstenose kommt es zur Stase des Blutes, die sich in der Echokardiografie als Spontanecho, dem sog. Rauch, manifestiert. Es kann zu Thrombusbildung und damit zu thromboembolischen Komplikationen kommen.

### ► Apparative Diagnostik.

- **EKG:** Bei leichtgradiger Mitralklappenstenose ist das EKG normal. Bei schwerer Mitralklappenstenose zeigt das EKG das typische P mitrale (► Abb. 6.50). Bei Auftreten einer pulmonalen Hypertonie finden sich zusätzliche Zeichen der rechtsventrikulären Hypertrophie.

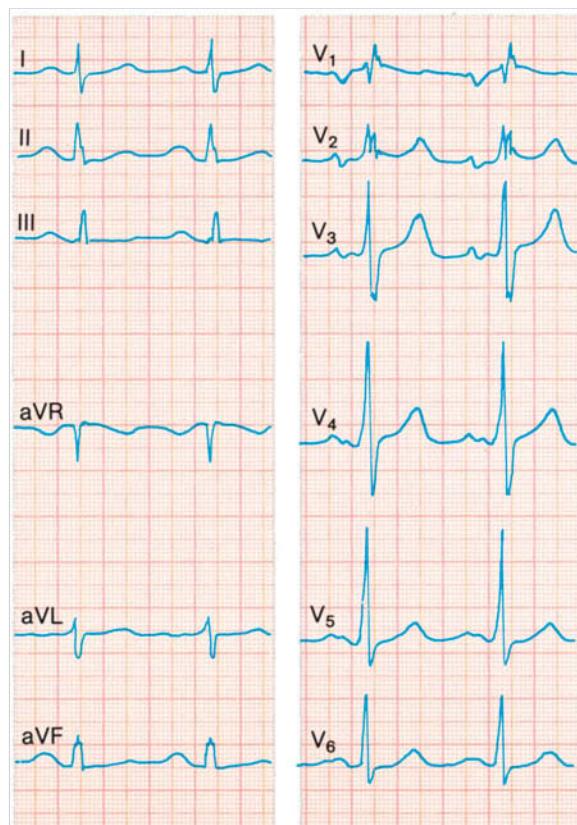
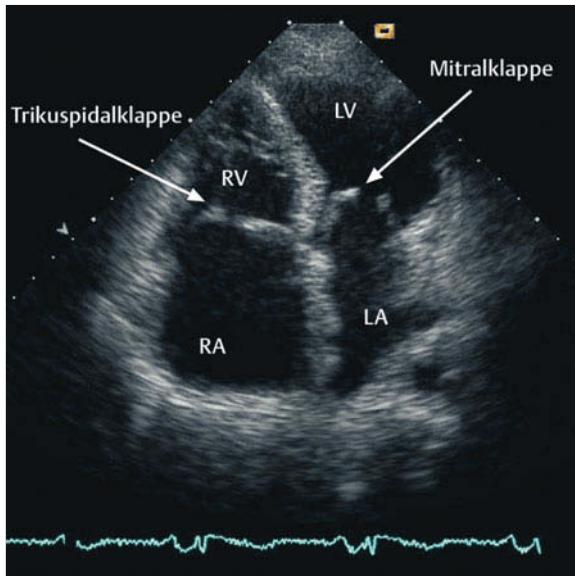
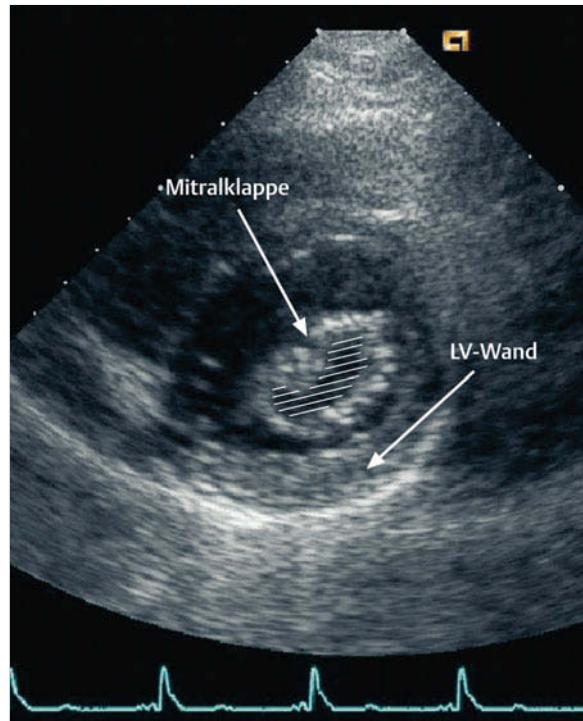


Abb. 6.50 Schwer Mitralklappenstenose (Klappenöffnungsfläche  $0,4 \text{ cm}^2$ ). Typisches P mitrale mit Verbreiterung des P auf  $> 0,12 \text{ s}$  in Ableitung II, doppelgipfliges P in V<sub>5</sub> und V<sub>6</sub>, biphasisches P in V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>. Inkompletter Rechtsschenkelblock.



**Abb. 6.51 Echokardiografie bei Mitralklappenstenose.** Das Bild zeigt das Vorwölben (Doming) der nicht verkalkten, aber verdickten und fusionierten Mitralsegel vom linken Vorhof (LA) in den linken Ventrikel (LV). Es besteht auch eine Trikuspidalstenose mit Verdickung der Trikuspidalsegel und weniger ausgeprägtem Doming. Der rechte Vorhof (RA) und der linke Vorhof (LA) sind dilatiert (mit freundlicher Genehmigung von Prof. R. Jenni, Zürich, und Prof. Dr. E. Oechslin, Toronto, Kanada).



**Abb. 6.52 Mitralklappenstenose: Ausmessen der Klappenöffnungsfläche.** Zweidimensionaler Querschnitt in der Kurzachse durch den linken Ventrikel auf Höhe der Mitralklappe. Die verdickten Ränder der Mitralsegel sind gut erkennbar. Die Klappenöffnungsfläche (schraffierte Fläche) wird durch Planimetrieren bei der größten Öffnung (enddiastolisch) bestimmt (mit freundlicher Genehmigung von Prof. R. Jenni, Zürich, und Prof. Dr. E. Oechslin, Toronto, Kanada).

- **Thoraxröntgen:** Die Vergrößerung des linken Vorhofs ist das wichtigste Zeichen (s. ▶ Abb. 6.43). Bei sehr starker Vergrößerung erscheint der linke Vorhof als Doppelkontur am Rand des rechten Vorhofs und kann sogar rechts randbildend werden. Im Seitbild kommt es aufgrund des vergrößerten linken Vorhofs zur Einengung des Retrokardialraums und zur Verlagerung des Ösophagus. Eine sehr ausgeprägte Vergrößerung des linken Vorhofs ist jedoch nur vorhanden, wenn gleichzeitig eine signifikante Mitralsuffizienz vorliegt. Die Lungenfelder zeigen die Zeichen der pulmonalvenösen Stauung mit einer Gefäßumverteilung, einem interstitiellen Ödem und Kerley-B-Linien. Bei Ausbildung einer pulmonalen Hypertonie ist die Pulmonalarterie vergrößert und dilatiert.
- **Echokardiografie:** Mittels Echokardiografie kann die Diagnose der Mitralklappenstenose definitiv gestellt werden (▶ Abb. 6.51). Es zeigen sich die verdickten und evtl. verkalkten Mitralsegel und Sehnenfäden des subvalvulären Apparats, das typische „Hockey-Stick“-Zeichen des vorderen Mitralsegels und das fischmaulähnliche Öffnen der Mitralklappe im Kurzachsenschnitt. In der Kurzachse kann die Klappenöffnungsfläche planimetriert werden (▶ Abb. 6.52). Mittels Doppler-Echokardiografie kann zudem der Druckgradient über der Mitralklappe bestimmt werden. Die Echokardiografie kann auch das Ausmaß der Vorhofdilatation, der rechtsventrikulären Belastung und der pulmonalen Hypertonie feststellen.

• **Herzkatheter:** Die Herzkatheteruntersuchung ist häufig zur Diagnosestellung nicht notwendig. Hingegen wird die Valvuloplastie heute meist perkutan, d. h. katheretechnisch durchgeführt. Die Mitravalvuloplastie ist die Therapie der ersten Wahl auch bei z. T. verkalkten Mitralsegeln und Mitralklappenstenosen, die chirurgisch oder perkutan schon einmal behandelt wurden. Schwer verkalkte Mitralklappenstenosen und Mitralklappen mit zusätzlicher signifikanter Mitralsuffizienz müssen aber nach wie vor operativ saniert werden.

► **Differenzialdiagnose.** Wichtigste Differenzialdiagnose der Mitralklappenstenose ist eine Füllungsbehinderung durch einen Tumor im linken Vorhof. Des Weiteren kann ein Cor triatriatum, eine kongenitale Missbildung mit Membran im linken Vorhof, eine Mitralklappenstenose vortäuschen.

Andere Krankheiten, die mit einer Füllungsbehinderung des Herzens einhergehen, wie Pericarditis constrictiva oder eine hypertroph obstruktive Kardiomyopathie, bereiten aufgrund ihrer spezifischen klinischen Symptome oft keine differenzialdiagnostischen Probleme.

## Vorhofmyxom

Eine Füllungsbehinderung des linken Ventrikels kann auch durch einen Tumor, z. B. ein Vorhofmyxom im linken Vorhof, entstehen. Im Erwachsenenalter sind dies in 75 % der Fälle Vorhofmyxome. Hierbei handelt es sich um gestielte Tumoren, die durch Prolabieren in die Mitralklappe eine Mitralstenose vortäuschen können (► Abb. 6.53).

► **Symptome.** Das Vorhofmyxom geht einher mit nicht kardialen systemischen Symptomen wie Fieber (50 %), Gewichtsverlust (25 %), Schwindel und Präsynkopen (20 %), Anämie, Entzündungszeichen und Splenomegalie. Die chronischen Entzündungszeichen sind bedingt durch die Produktion von entzündlichen Zytokinen des Tumors selbst. Vorhofmyxome können zu systemischen Embolien von Tumormaterial oder Thromben führen. Diese meist multiplen Embolisierungen können eine Vaskulitis oder eine infektiöse Endokarditis vortäuschen.

Bei großen Myxomen, die zu einer Flussbehinderung führen, sind wechselnde Beschwerden (Dyspnoe, Herzklagen, Zyanose, Synkope) bei Veränderung der Körperlage fast pathognomonisch. Das bedeutet, dass die Symptome in bestimmten Stellungen auftreten und durch Lagerwechsel zum Verschwinden gebracht werden können.

► **Befunde.** Die Auskultation ist bei kleinen Myxomen unauffällig. Bei großen Myxomen ergibt sie neben dem diastolischen Geräusch einen dumpfen systolischen Extraton, verursacht durch den Prolaps des Tumors während der Systole. Durch Positionswechsel verändert der Auskultationsbefund die Intensität, was bei einer Mitralstenose nicht vorkommt. Die Diagnose wird durch die Echokardiografie gestellt, die die sichere Abgrenzung gegen die Mitralstenose erlaubt.

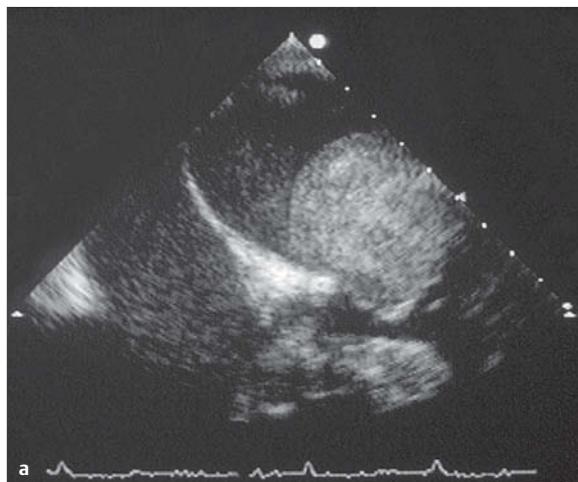


Abb. 6.53 Vorhofmyxom.

- a Transösophageales Echokardiogramm, Schnittbild bei einem 68-jährigen Patienten mit linksseitigem Vorhofmyxom in Diastole. Oben linker Vorhof, unten linker Ventrikel. Das kugelförmige Myxom sitzt in Diastole in der Mitralklappe und beeinträchtigt damit den Mitraldurchfluss.
- b Farbdopplerechokardiografie des gleichen Patienten in Systole. Das Myxom ist zurück im linken Vorhof. Es besteht minimaler „flammenförmiger“ Mitrallrückfluss bei sonst geschlossener Mitralklappe.

## Trikuspidalklappenstenose

► **Ursachen.** Die Trikuspidalstenose ist eine seltene Klappenkrankheit. Sie ist fast immer rheumatischer Genese und tritt zusammen mit anderen rheumatischen Erkrankungen auf (s. ► Abb. 6.51). Die Trikuspidalklappe ist allerdings nur in 5 % der rheumatischen Herzerkrankungen betroffen. Die zweithäufigste Ursache einer Trikuspidalstenose ist das Karzinoidsyndrom. Da der rechte Vorhof ein Niederdrucksystem ist, bewirkt schon ein kleiner Druckgradient ( $>2$  mmHg) eine Einflusstauung und verursacht Symptome.

► **Symptome und Befunde.** Die Symptome (Müdigkeit, Leistungsintoleranz) sind oft lange vorbestehend. Bei einer reinen Trikuspidalstenose kann der Patient trotz der Ödeme und Zyanose flach liegen, da keine Lungenstauung vorliegt. Meist sind aber die Symptome der anderen rheumatischen Herzerkrankungen (Mitralstenose, Aortenstenose) dominant.

Bei der klinischen Untersuchung fallen die Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz (Venenstauung, Hepatomegalie, Ödeme, Aszites, Zyanose) auf. Die gestauten Halsvenen zeigen einen prominenten diastolischen Puls (a-Welle der Vorhofkontraktion). *Auskultatorisch* ist gelegentlich ein Öffnungston hörbar (► Abb. 6.54). Das diastolische Ge-

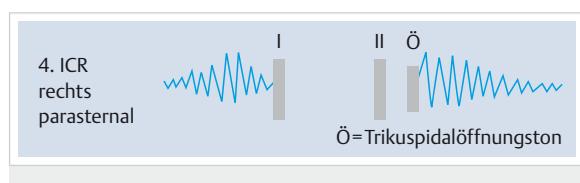
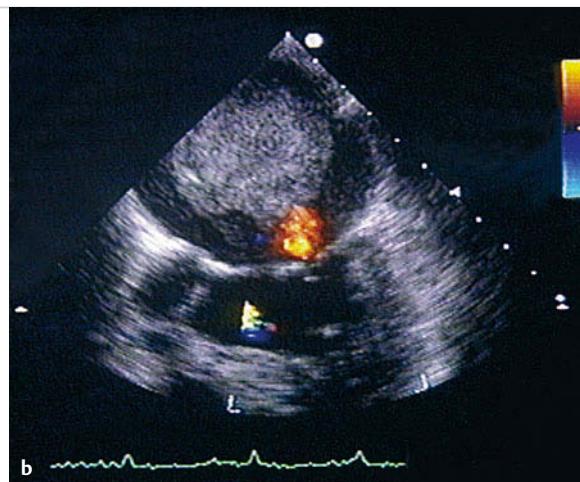


Abb. 6.54 Phonokardiogramm bei Trikuspidalstenose.



räusch ist etwas hochfrequenter als das der Mitrastenose und am besten am unteren Sternalrand rechts und links zu hören. Die vergrößerte Leber kann eine präsystolische Pulsation zeigen.

► **Apparative Diagnostik.** Im EKG und im Thoraxbild finden sich die Zeichen der rechtsatrialen oder batrialen Vergrößerung. Die Echokardiografie zeigt die verdickten verklebten Segel der Trikuspidalklappe ► Abb. 6.51, und mittels Doppler-Echokardiografie kann der Druckgradient über der Trikuspidalklappe gemessen werden.

## Perikardtamponade

Im Anschluss an eine Perikarditis unterschiedlicher Ätiologie (s. ► Tab. 32.13) kann es zum Auftreten eines Perikardergusses kommen (s. Kap. 32.3.3). Der Erguss kann zu einer Füllungsbehinderung der Ventrikel (= Perikardtamponade) führen.

► **Symptome und Befunde.** Die Symptome der Tamponade sind eine Leistungsintoleranz und Dyspnoe. Als hauptsächliche Befunde finden sich eine Tachykardie, eine schmale Blutdruckamplitude, (meist) eine Hypotonie, ein Pulsus paradoxus, eine Halsvenenstauung mit inspiratorischem Anschwellen der Halsvenen (Kussmaul-Zeichen) und eine Hepatomegalie. Der *Pulsus paradoxus* ist die etwas irreleitende Bezeichnung für die Verstärkung des normalen inspiratorischen, physiologischen Abfalls des systolischen Blutdrucks. Der inspiratorisch größere Einstrom in den rechten Ventrikel verschiebt das Septum leicht nach links und führt zu einer relativen Unterfüllung des linken Ventrikels während der Inspiration. Dieses physiologische Muster wird bei der Tamponade oder bei jeder anderen Kompression des linken Ventrikels verstärkt und der inspiratorische Abfall beträgt dann über 10 mmHg (*Pulsus paradoxus*). Der *Pulsus paradoxus* ist nicht pathognomonisch für die Tamponade. Er kommt auch bei der Pericarditis constrictiva, der restriktiven Kardiomyopathie, bei einer COPD, bei Spannungspneumothorax, Schwangerschaft oder morbider Adipositas vor.

► **Apparative Diagnostik.** Das EKG zeigt typischerweise eine Niederspannung oder einen elektrischen Alternans (s. Kap. 32.3.3). Im Thoraxbild findet sich eine Kardiomegalie. Die Echokardiografie erlaubt es, das Ausmaß des Ergusses und das Ausmaß der Kompression der Herzhöhlen zu bestimmen (s. ► Abb. 32.17).

## Pericarditis constrictiva

► **Ätiologie.** Die Pericarditis constrictiva ist mit dem Verschwinden der Tuberkulose deutlich seltener geworden. Die für die tuberkulöse Pericarditis constrictiva typischen Verkalkungen finden sich somit auch nur noch in der Minderzahl der Fälle einer Pericarditis constrictiva. Die häufigsten Ursachen sind heute die virale Perikarditis und die Langzeitfolgen der Bestrahlung maligner Tumoren. Andere Ursachen sind Zustände nach Herzoperation, Hämoperikard und Urämie.

M!

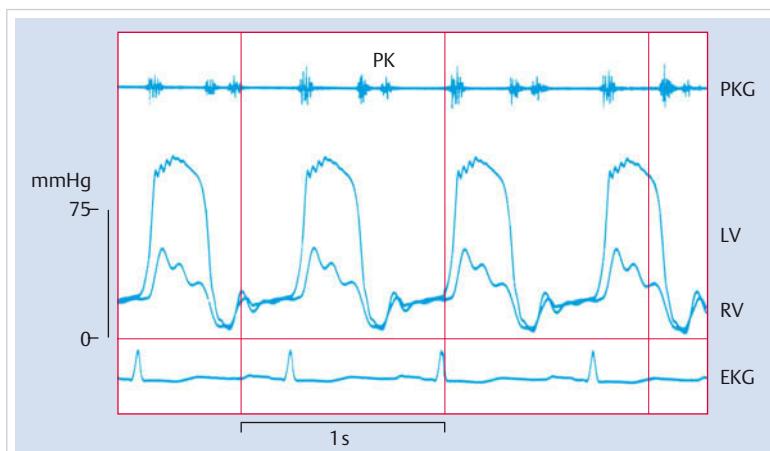
### Merke

Einige Patienten mit viraler Perikarditis gehen durch eine Phase von transiente Pericarditis constrictiva, die im Verlauf über Monate spontan wieder verschwindet.

6

An die Pericarditis constrictiva wird häufig differenzialdiagnostisch nicht gedacht. Grundsätzlich soll bei jedem Patienten mit Rechtsherzinsuffizienz und kleinem Herzen oder bei unklaren Hepatopathien eine Pericarditis constrictiva vermutet und ausgeschlossen werden.

► **Pathophysiologie.** Die Konstriktion in der rechten und linken Herzkammer erhöht die Drücke in den Vorhöfen. Diese dilatieren und hypertrophieren. Nach Öffnen der Semilunarklappen kommt es daher zu einem schnellen Einstrom des Blutes in den Ventrikel. Der schnelle Einstrom wird abrupt durch die Konstriktion gebremst, dadurch entsteht der Extraton (Pericardial Knock) (► Abb. 6.55). Die weitere Ventrikelfüllung bringt ein Ansteigen der Füllungsdrücke auf das gleiche Niveau in allen



**Abb. 6.55 Linksventrikulärer (LV) und rechtsventrikulärer (RV) Druck bei schwerer verkalkter Pericarditis constrictiva.** Der diastolische Druckverlauf ist in den beiden Ventrikeln während der Diastole identisch. Es besteht ein frühdiastolischer „Dip“, gefolgt von einem diastolischen Plateau. Der Perikardton (Pericardial Knock, PK) ist im Phonokardiogramm (PKG) deutlich sichtbar. Er fällt zusammen mit dem Dip im Druckverlauf. Zeitlinien in Abständen von 1 s, EKG: Elektrokardiografie.

Tab. 6.36 Symptome und Befunde bei Pericarditis constrictiva.

Symptome	Befunde
• Müdigkeit	• Tachykardie
• Leistungsintoleranz	• gestaute Halsvenen (evtl. Kuss-maul-Zeichen)
• Schwellung des Abdomens	• Hepatomegalie, Zirrhose, Aszites
• Anstrengungsdyspnoe	• periphere Ödeme • lauter frühdiastolischer Extraton (Pericardial Knock)

Herzhöhlen. Der enddiastolische Druckausgleich in den Herzhöhlen ist typisch für die Pericarditis constrictiva.

► **Symptome und Befunde.** Die wichtigsten Symptome und Befunde sind in ► Tab. 6.36 zusammengestellt. Der Pericardial Knock liegt zeitlich ähnlich (0,08–0,12 s nach A<sub>2</sub>) wie der Mitrallöffnungston, ist jedoch von tieferer Frequenz und weist eine respiratorische Variabilität auf.

► **Apparative Diagnostik.** Im EKG findet sich meist eine periphere Niederspannung. Im Thoraxbild schließt das Fehlen der typischen Verkalkungen (► Abb. 6.56) eine Pericarditis constrictiva nicht aus. Die Echokardiografie zeigt das verdickte Perikard und dopplerechokardiografisch findet sich das typische Füllungsmuster der Pericarditis constrictiva. Bei der postinfektiösen Konstriktion sind die Vorhöfe dilatiert, bei der postaktinischen sind sie meist fibrotisch verändert und bleiben klein. Bei unklaren Fällen kann mittels MRT und CT das verdickte Perikard gefunden werden. Eine Herzkateteruntersuchung ist oft hilfreich, weil sie immer die typischen häodynamischen Befunde aufzeigt.

### Wissenswertes

#### Differenzialdiagnose Konstriktion vs. Restriktion

Es kann gelegentlich schwierig sein, die konstriktive Perikarditis von der restriktiven Kardiomyopathie zu unterscheiden. Die klinische Symptomatik ist dieselbe und die apparativen Befunde sind ähnlich. Komplexe dopplerechokardiografische Vergleiche und häodynamische Messungen im Herzkateterlabor bringen meist eine Klärung.

Der beste Parameter ist der *atmabhängige Verlauf des systolischen Druckes im rechten und linken Ventrikel*. Bei der Pericarditis constrictiva verlaufen die beiden Drücke disdiskordant, d. h. mit der Inspiration steigt der systolische Druck im RV an und sinkt im LV, mit der Exspiration kommt es zu einem Anstieg des systolischen Druckes im LV und einem Absinken im RV. Bei der restriktiven Kardiomyopathie verlaufen die beiden Drücke während der Atmung konkordant. Bei der invasiven Druckmessung findet sich bei beiden eine schnellere Ventrikelfüllung, gefolgt von einem diastolischen Plateau (Dip-Plateau-Phänomen) (► Abb. 6.55). Bei der Pericarditis constrictiva sind die diastolischen Drücke in allen Herzhöhlen gleich, und der systolische rechtsventrikuläre Druck ist

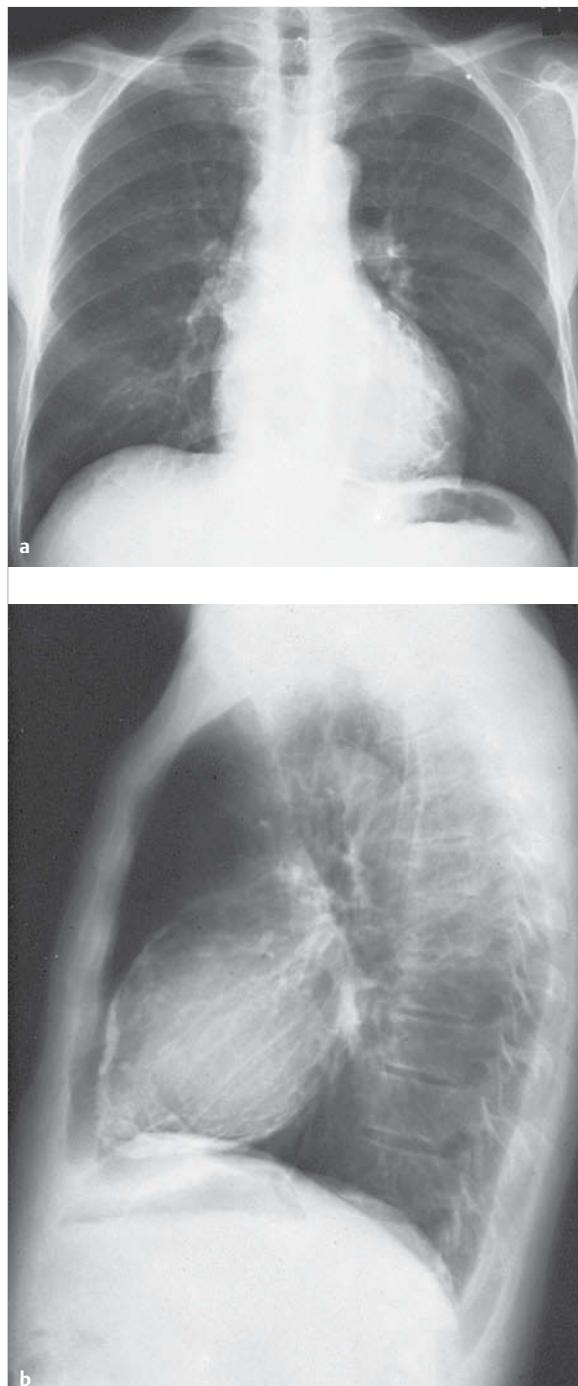


Abb. 6.56 Thorax bei Pericarditis constrictiva (Panzerherz).

- a Im p.-a. Thoraxbild sind die Kalkspangen am kaudalen Herzmuskel sowie an der lateralen Kontur knapp sichtbar.
- b Laterales Thoraxbild. Die anterior, apikal und inferior lokalisierten Kalkplatten kommen viel besser zur Darstellung als im p.-a. Thoraxbild.

< 40 mmHg. Bei der restriktiven Kardiomyopathie sind die diastolischen Drücke links höher als rechts (> 5 mmHg), und in der Regel liegt der systolische rechtsventrikuläre Druck deutlich über 40 mmHg. Zudem kann die Auswurffraktion bei der restriktiven Kardiomyopathie eingeschränkt sein, während sie bei der Pericarditis constrictiva in der Regel erhalten ist.

## Kardiomyopathien – Definition und Klassifikation

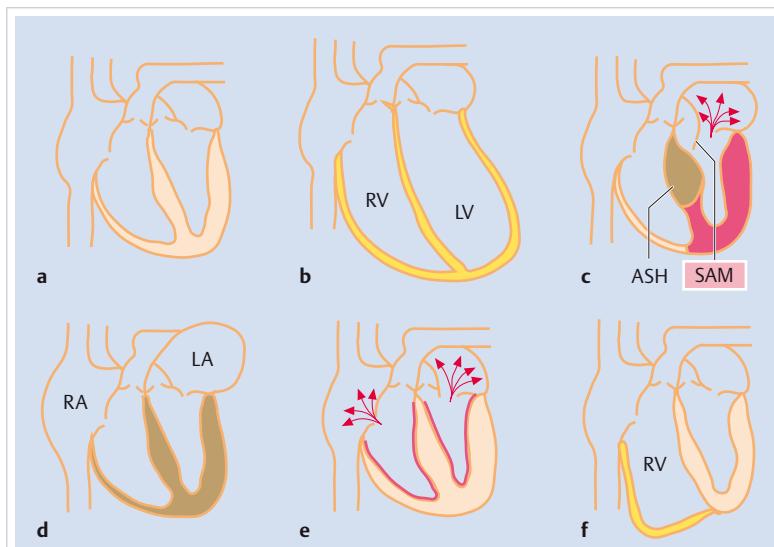
Kardiomyopathien sind Krankheiten des Myokards, die zu einer Funktionsstörung des Herzens führen. Die Definitionen und Klassifikationen der Kardiomyopathien sind schwierig. In den letzten Jahren sind für viele Kardiomyopathien die genetischen Veränderungen gefunden worden, sodass eine neue Klassifikation, die genetische Veränderungen als Grundlage verwendet, vorgeschlagen wurde. Für die klinische Beurteilung ist diese Art von Klassifikation aber nicht geeignet. Die bisherige Klassifikation anhand von anatomischen oder physiologischen Besonderheiten ist geeigneter, um die klinischen Erscheinungsformen gegeneinander abzugrenzen (► Abb. 6.57):

1. Dilatative Kardiomyopathie
2. Hypertrophe Kardiomyopathie
3. Restriktive Kardiomyopathie
4. Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
5. Unklassifizierbare Kardiomyopathien
  - systolische Dysfunktion ohne Dilatation
  - Fibroelastose
  - Non-Compaction des linken Ventrikels
  - mitochondriale Kardiomyopathien
  - Hypertonie

Die dilatative Kardiomyopathie ist für ca. 60%, die hypertrophe Kardiomyopathie für ca. 30% und die restriktive, arrhythmogene Kardiomyopathie des RV und die nicht klassifizierbaren Kardiomyopathien sind für ca. 1–2% der Gesamtheit der Kardiomyopathien verantwortlich.

► **Ätiologie.** Viele Krankheiten können eine Kardiomyopathie auslösen:

- ischämische Kardiomyopathie
- valvuläre Kardiomyopathie
- hypertensive Kardiomyopathie
- inflammatorische Kardiomyopathie
  - infektiös (Chagas, HIV, Enterovirus, Adenovirus, Zytomegalievirus, bakteriell)
  - autoimmun
  - idiopathische Myokardentzündung
- metabolische Kardiomyopathie
  - endokrin (Thyreotoxisose, Hypothyreoidismus, Diabetes mellitus, Akromegalie, Morbus Addison, Phäochromozytom)
  - Speicherkrankheiten (Hämochromatose, Amyloidose, Glykogenspeicherkrankheiten, Hurler-Syndrom, Fabry-Krankheit, Sarkoidose)
  - Mangelkrankheiten (Kaliummangel, Magnesiummangel, Anämie, Beriberi, Kwashiorkor)
- Systemerkrankungen (systemischer Lupus erythematoses, Polyarteriitis nodosa, Sklerodermie, Dermatomyositis, Sarkoidose)
- muskuläre Dystrophie (Morbus Duchenne, Morbus Becker, myotone Dystrophie)
- neuromuskuläre Krankheiten (Friedreich-Ataxie, Noonan-Syndrom, Lentiginosis)
- Sensitivitäts- und toxische Reaktionen (Alkohol, Kokain, Katecholamine, Anthrazyklin, Bestrahlung)
- peripartale Kardiomyopathie



**Abb. 6.57** Schematische Darstellung der Kardiomyopathien. LA: linker Vorhof, LV: linker Ventrikel, RA: rechter Vorhof, RV: rechter Ventrikel.

- a Normales Herz.
- b Dilatative Kardiomyopathie.
- c Hypertrophe Kardiomyopathie mit Hypertrophie des linken Ventrikels und asymmetrischer Septumhypertrophie (ASH). Die systolische anteriore Bewegung (SAM) des Mitralsegels führt zur Mitralsuffizienz.
- d Restriktive Kardiomyopathie mit Dilatation beider Vorhöfe.
- e Obliterative Form der restriktiven Form der Kardiomyopathie mit Übergreifen auf die Trikuspidal- und Mitralklappe.
- f Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie.

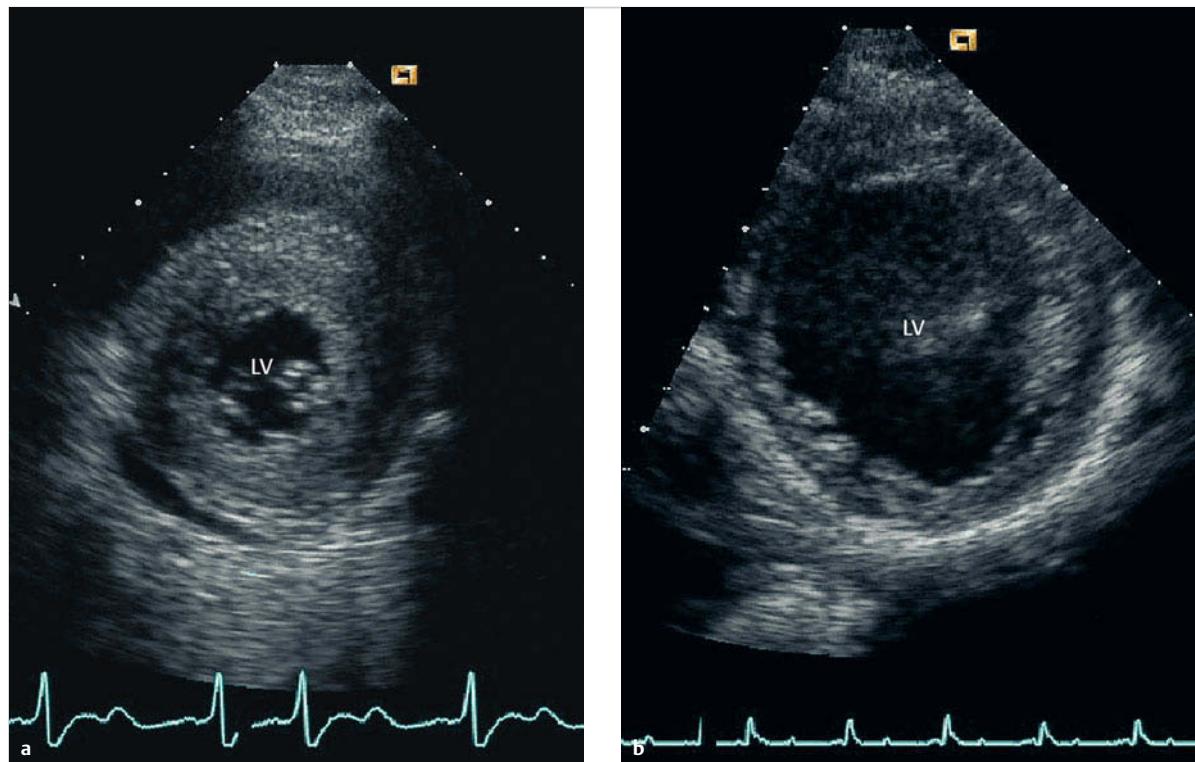


Abb. 6.58 Hypertrophe und dilatative Kardiomyopathie.

- a Der echokardiografische Querschnitt des linken Ventrikels (LV) zu Beginn der Systole zeigt bei der hypertrophen Kardiomyopathie eine stark verdickte Wand mit kleinem enddiastolischem Durchmesser des linken Ventrikels (konzentrische Hypertrophie) (mit freundlicher Genehmigung von Prof. R. Jenni, Zürich, und Prof. Dr. E. Oechslin, Toronto, Kanada).
- b Bei der dilatativen Kardiomyopathie ist der Ventrikel dilatiert und die Ventrikelwand verdünnt (mit freundlicher Genehmigung von Prof. R. Jenni, Zürich, und Prof. Dr. E. Oechslin, Toronto, Kanada).

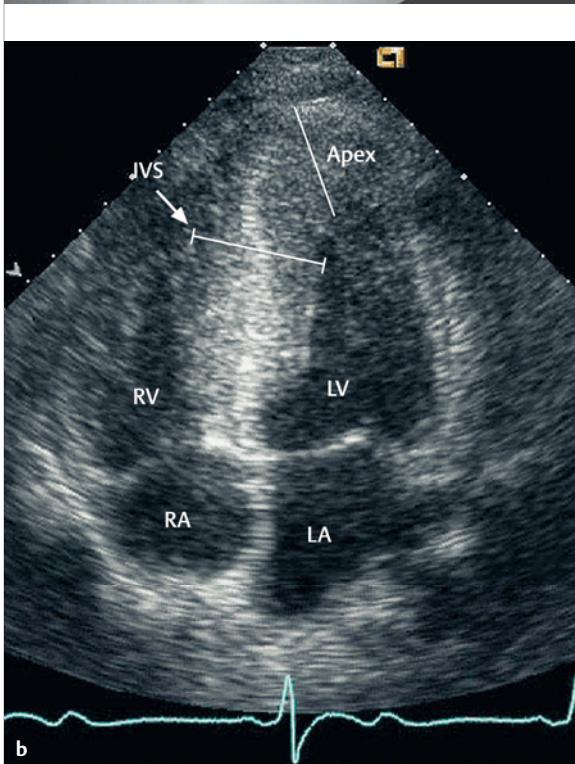
Die durch eine spezifische Krankheit verursachte Kardiomyopathie lässt sich meist zu einer, manchmal zu zwei Kategorien der anatomischen und physiologischen Einteilung zuordnen. Wenn möglich soll die verursachende Ursache identifiziert werden, weil eine mögliche spezifische Therapie die Prognose wesentlich beeinflussen kann.

- eine generelle Hypertrophie (hypertrophe nicht obstruktive Kardiomyopathie)
- eine Hypertrophie des Septums im Bereich des Ausflusstraktes mit Obstruktion der Ausflussbahn (hypertroph obstruktive Kardiomyopathie)
- eine vor allem die Herzspitze betreffende Form (apikale hypertrophe Kardiomyopathie) (► Abb. 6.59).

### Hypertrophe Kardiomyopathie

► **Ätiologie und Pathophysiologie.** Von einer hypertrophen Kardiomyopathie spricht man, wenn eine LV-Wanddicke von über 15 mm vorliegt, die nicht allein durch die abnormale häodynamische Last erklärt ist. Die hypertrope Kardiomyopathie ist eine genetische Krankheit, die charakterisiert ist durch die Hypertrophie des linken und manchmal beider Ventrikels (► Abb. 6.58a). Die verursachende Mutation betrifft das sarkomerische Troponin oder Myosin und wird autosomal-dominant vererbt. Mehr als 1500 verschiedene Mutationen auf 11 Genen sind bis jetzt bekannt. Morphologisch kommt es zu einer Änderung der normalen Muskelfaseranlage. Statt in parallelen Bündeln werden die Muskelfasern ungeordnet angelegt. Die entstehende Hypertrophie ist unterschiedlich im Ventrikel verteilt. Die 3 wichtigsten Erscheinungen sind:

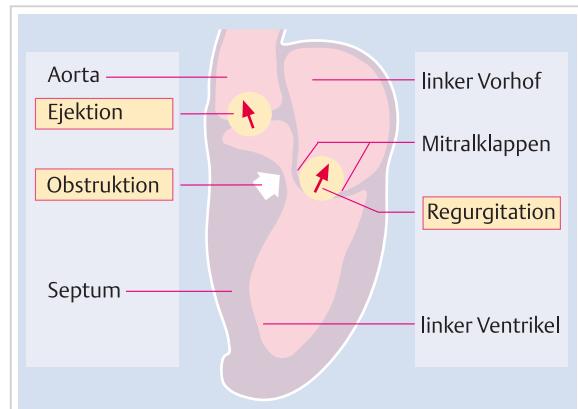
Bei allen Formen führt die Hypertrophie zu einer diastolischen Dysfunktion mit Füllungsbehinderung des Ventrikels und entsprechender Stauung in das pulmonalvenöse System. Bei der *hypertroph obstruktiven Kardiomyopathie* kommt es durch die asymmetrische Septumhypertrophie zu einer Ausflussbehinderung und zusätzlich durch die systolische Vorwärtsbewegung des Mitralsegels (Systolic Anterior Motion = SAM) zu einer Öffnung der Mitralklappe und einer Mitralsuffizienz (► Abb. 6.60). Sowohl die Obstruktion des Ausflusses als auch die zusätzliche Mitralsuffizienz tragen bei diesen Patienten zu den Symptomen und zum Auftreten der Herzinsuffizienz bei. Bei wenigen Patienten kann eine hypertrophe Kardiomyopathie im Verlauf der Jahre dilatieren und in ihrer Spätform einer dilatativen Kardiomyopathie gleichen.



**Abb. 6.59 Apikale hypertrophe Kardiomyopathie.**

a In der LV-Angiografie erkennt man die apikale Hypertrophie, die zu einer typischen Obliteration des linken Ventrikels am Apex führt. Es entsteht eine schaufelförmige Form (Spade Form).

b In der Echokardiografie erkennt man die massive Verbreiterung des intraventrikulären Septums (IVS) und die massive Hypertrophie am Apex. LA: linker Vorhof, LV: linker Ventrikel, RA: rechter Vorhof, RV: rechter Ventrikel (mit freundlicher Genehmigung von Prof. R. Jenni, Zürich, und Prof. Dr. E. Oechslin, Toronto, Kanada).



**Abb. 6.60 Schematische Darstellung der hypertroph obstruktiven Kardiomyopathie.** Bei der hypertroph obstruktiven Kardiomyopathie kommt es zu einer vorwiegenden Hypertrophie des basalen Septums. Dadurch entsteht eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes und gleichzeitig wird das anteriore Mitralsegel nach vorne gezogen. Dadurch wird das Mitralsegel geöffnet und es entsteht eine z. T. schwere Mitralsuffizienz.

**Tab. 6.37 Symptome und Befunde bei hypertropher Kardiomyopathie.**

Symptome	Befunde
• Anstrengungsdyspnoe	• kräftiger, zweigipfliger Puls
• Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe	• kräftiger, hebender Spatenstoß
• Angina pectoris	• 4. Herztön
• Schwindel	• mesosystolisches Austreibungsgeräusch
• Palpitationen	• holosystolisches Rückströmungsgeräusch am Apex (bei Vorliegen einer Mitralsuffizienz)
• Präsynkope/Synkope bei Anstrengung	• plötzlicher Herztod
• plötzlicher Herztod	

► **Symptome und Befunde.** Viele Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie haben keine oder milde klinische Symptome. Wenn Symptome auftreten, sind sie jenen der Aortenstenose ähnlich (► Tab. 6.37). Auch das *systolische Austreibungsgeräusch* hat einen ähnlichen Charakter. Die Unterscheidung gelingt durch das Feststellen des kräftigen Pulses und der deutlichen Änderung des Austreibungsgeräusches bei verschiedenen Füllungszuständen des Ventrikels. Die Auskultation im Stehen und Kauern erlaubt eine Unterscheidung des Geräusches gegenüber dem der Aortenstenose und der Mitralsuffizienz. Zu beachten ist, dass auch die nicht obstruktiven Formen der hypertrophen Kardiomyopathie häufig mit einem systolischen Austreibungsgeräusch einhergehen, das sich ebenfalls dynamisch verändert lässt. Die Obstruktion des Ausflusstraktes kann daher nur mittels Doppler-Echokardiografie oder mittels invasiver Druckmessungen nachgewiesen werden.

Der *plötzliche Herztod* durch ventrikuläre Arrhythmien tritt typischerweise bei Jugendlichen und jungen Erwach-

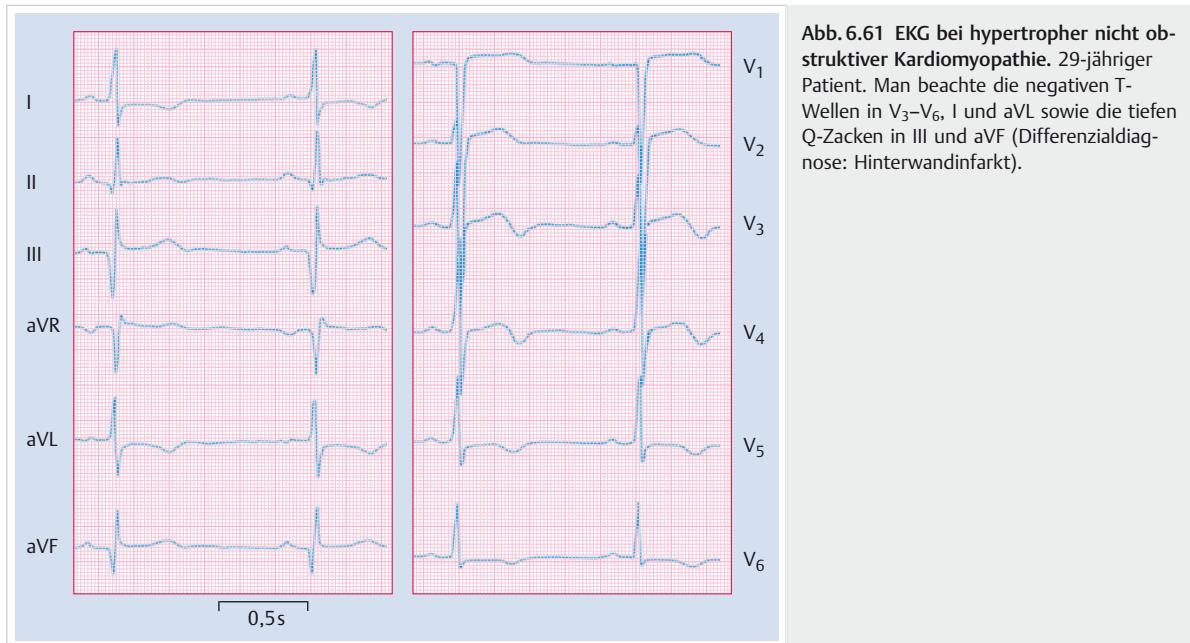


Abb. 6.61 EKG bei hypertropher nicht obstruktiver Kardiomyopathie. 29-jähriger Patient. Man beachte die negativen T-Wellen in V<sub>3</sub>-V<sub>6</sub>, I und aVL sowie die tiefen Q-Zacken in III und aVF (Differenzialdiagnose: Hinterwandinfarkt).

senen (<30 Jahre) während oder nach einer größeren sportlichen Anstrengung auf. Die Risikofaktoren für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes sind:

- Anamnese von überlebtem Herzstillstand oder anhaltender Kammerfibrillation
- wiederholte Synkopen
- familiäre Belastung mit plötzlichem Herztod
- belastungsabhängige Hypotonie
- häufige und nicht anhaltende Kammerfibrillationen im 24-Stunden-EKG
- eine massive linksventrikuläre Hypertrophie

Zusätzlich erhöhen folgende Faktoren das Risiko für einen plötzlichen Herztod: stark erhöhte, späte Aufnahme von Gadolinium in der MRT als Ausdruck einer extensiven Fibrose (über 15 % des Myokards), ein Endstadium der hypertrophen Kardiomyopathie (LVEF < 50 %), sehr hoher Ausflusstraktgradient. Hochrisikopatienten wird prophylaktisch ein Defibrillator eingelegt.

#### ► Apparative Diagnostik.

- **EKG:** Meist finden sich typische Zeichen der LV-Hypertrophie und zusätzlich Repolarisationsstörungen mit T-Inversion und ein Linkstyp. Prominente Q-Wellen in II, III, aVF und I, aVL, V<sub>2</sub>-V<sub>6</sub> sind Ausdruck der septalen Depolarisation des hypertrophen Myokards. Da diese Q-Wellen einem durchgemachten Infarkt sehr ähnlich erscheinen, spricht man von einem *Pseudoinfarktbild* (► Abb. 6.61). Bei der apikalen Form der hypertrophen Kardiomyopathie sind ST-Senkungen und große, tief negative T-Wellen, sog. *Giant negative T-Waves* in den anterioren Ableitungen typisch (► Abb. 6.62).
- **Echokardiografie:** Die Echokardiografie ist unerlässlich für die Diagnose. Wenn an irgendeiner Stelle die links-

ventrikuläre Wand über 15 mm dick ist, liegt per definitionem eine hypertrophe Kardiomyopathie vor. Die Verteilung und das Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie sowie der subvalvuläre dynamische Druckgradient in Ruhe und nach Provokation können gemessen werden. Die systolische Vorwärtsbewegung des Mitralsegels kann visualisiert und eine evtl. Mitralsuffizienz festgestellt und quantifiziert werden.

► **Differenzialdiagnose.** Die *hypertensive Herzkrankheit* kann zu einer Hypertrophie des linken Ventrikels mit asymmetrischer Septumhypertrophie und Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes führen, die morphologisch nicht von einer hypertroph obstruktiven Kardiomyopathie zu unterscheiden ist. Die Diagnose einer hypertrophen Kardiomyopathie darf daher nur bei normotonen Patienten gestellt werden.

Obwohl Klinik und Befunde der *Aortenstenose* sehr ähnlich sind, erlaubt die Echokardiografie die verdickte und verkalkte Aortenklappe sowie den Aufbau des Druckgradienten über dieser Klappe darzustellen und die Unterscheidung zu treffen. Allerdings hat ein größerer Prozentsatz der Patienten mit Aortenstenose ebenfalls eine asymmetrische Septumhypertrophie und einen gewissen dynamischen subvalvulären Gradienten.

Speicherkrankheiten und neuromuskuläre Krankheiten gehen oft mit einer ähnlichen oder noch ausgeprägteren linksventrikulären Hypertrophie einher. Sie müssen mittels spezifischer Untersuchungen von der durch Sarkomermutationen bedingten hypertrophen Kardiomyopathie abgegrenzt werden. Insbesondere bei Patienten > 55 Jahren muss eine senile Transthyretin-Amyloidose ausgeschlossen werden.

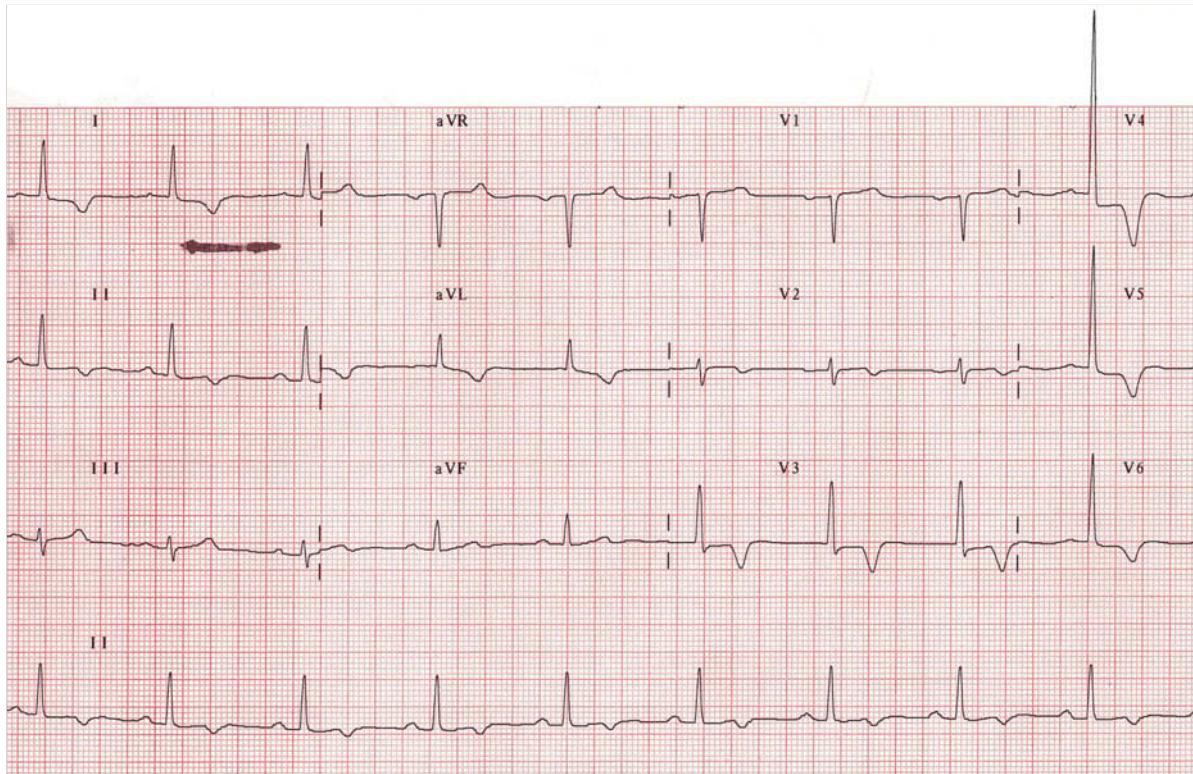


Abb. 6.62 EKG bei apikaler hypertropher Kardiomyopathie. Typisch sind die ST-Senkungen in V<sub>3</sub>–V<sub>6</sub> mit tief negativen T-Wellen in diesen Ableitungen (Giant negative T-Waves).

## Restriktive Kardiomyopathie

► **Ätiologie und Pathophysiologie.** Bei der restriktiven Kardiomyopathie führt die Erkrankung des Myokards oder Endokards zu einer Füllungsbehinderung eines oder beider Ventrikel (► Abb. 6.57d). Das Herz ist meist nicht dilatiert und nicht hypertrophiert außer bei Speicherkrankheiten wie Amyloidose und Fabry-Krankheit. Die systolische Funktion ist zumindest zu Beginn der Erkrankung erhalten.



### Merke

Die restriktive Kardiomyopathie wird meist durch infiltrative Krankheiten und Speicherkrankheiten verursacht (► Tab. 6.38). Die wichtigsten Krankheiten sind die Amyloidose, ein Zustand nach Radiotherapie, die Sarkoidose, Hämochromatose und die Fabry-Krankheit.

Die Ätiologien der restriktiven Kardiomyopathie können eingeteilt werden in familiäre, nicht infiltrative und infiltrative Ursachen, Speicherkrankheiten und andere Ursachen wie diabetische Kardiomyopathie, Sklerodermie und Endomyokardfibrose (► Tab. 6.38).

In Europa und Nordamerika ist die restriktive Kardiomyopathie seltener als die dilative und hypertrophe Kardiomyopathie. In den Tropen (Afrika, Indien, Südamerika, Asien) ist sie viel häufiger, vor allem wegen der hohen Inzidenz der *Endomyokardfibrose* in diesen Regionen. Die Endomyokardfibrose ist weltweit die häufigste Ursache für eine restriktive Kardiomyopathie. Die Eosinophilie scheint dabei eine wichtige Rolle zu spielen. Allerdings ist die Endomyokardfibrose auch bei Patienten ohne Hypereosinophilie und ohne eosinophile Infiltrate gefunden worden. Es wird postuliert, dass Infektionen wie Toxoplasmose, das rheumatische Fieber etc. oder geochemische Komponenten wie die Exposition gegenüber Cer, einer seltenen Erde, zur Entwicklung einer Endomyokardfibrose beitragen.

► **Symptome und Befunde.** Die Behinderung der Ventrikelfüllung führt zur *Volumen- und Druckbelastung in den Vorhöfen*. Die Vorhöfe sind dementsprechend mittelgradig bis stark dilatiert. Klinisch stehen deshalb bei den meisten restriktiven Kardiomyopathien die Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz im Vordergrund (► Tab. 6.39). Allerdings können auch Anstrengungsdyspnoe und Orthopnoe vorkommen. Bei der Amyloidose können Angina pectoris-Beschwerden das erste Symptom sein.

**Tab. 6.38** Restriktive Kardiomyopathie.

Ursachen	Erkrankungen/Erläuterungen
idiopathische restriktive Kardiomyopathien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sehr selten</li> </ul>
familiäre, nicht infiltrative Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• familiäre restriktive Kardiomyopathie bei unbekannter Genetik</li> <li>• sarkomerische Proteinmutationen</li> <li>• Desminopathien</li> <li>• Pseudoxanthoma elasticum</li> </ul>
infiltrative Krankheiten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amyloidose (AL und TTR)</li> <li>• Sarkoidose</li> <li>• Gaucher-Krankheit</li> <li>• Hurler-Syndrom</li> <li>• Fettinfiltration</li> </ul>
Speicherkrankheiten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämochromatose</li> <li>• Fabry-Krankheit</li> <li>• Glykogenspeicherkrankheiten</li> </ul>
andere Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diabetische Kardiomyopathie</li> <li>• Endomyokardfibrose <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ bei hypereosinophilem Syndrom</li> <li>◦ idiopathisch</li> <li>◦ durch Medikamente (Serotonin, Methysergid, Ergotamin, Quecksilber, Busulfan)</li> </ul> </li> <li>• Sklerodermie</li> <li>• Karzinoid</li> <li>• Karzinommetastasen</li> <li>• Z. n. Radiotherapie</li> <li>• Anthrazyklin</li> </ul>

**Tab. 6.39** Symptome und Befunde bei restriktiver Kardiomyopathie.

Symptome	Befunde
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Müdigkeit</li> <li>• Leistungsintoleranz</li> <li>• Anorexie</li> <li>• Angina pectoris (Amyloidose!)</li> <li>• Symptome thromboembolischer Komplikationen</li> <li>• Anstrengungsdyspnoe</li> <li>• Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinustachykardie</li> <li>• Beinödeme</li> <li>• gestaute Halsvenen</li> <li>• Hepatomegalie, Aszites</li> <li>• Lungenstauung (Rasselgeräusche, Pleuraergüsse)</li> </ul>

Bei den Befunden überwiegen ebenfalls die Zeichen der Rechtsinsuffizienz. Bei der Auskultation finden sich oft ein 3. und/oder 4. Herzton und Rückströmungsgeräusche der Mitrals- und Trikuspidalinsuffizienz.

#### ► Apparative Diagnostik.

- **EKG:** Im EKG zeigen sich gehäuft supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien. Vorhofflimmern ist die häufigste Arrhythmie. Häufig bestehen eine periphere Niederspannung, unspezifische ST-T-Veränderungen und Überleitungsstörungen (Linksschenkelblock, AV-Blockierungen).
- **Labor:** Laboruntersuchungen können wichtige Hinweise auf die Ätiologie geben (z. B. Hyperkalzämie bei der Sarkoidose, erhöhtes Eisen bei der Hämochromatose).
- **Echokardiografie:** Die Echokardiografie kann diagnostisch sein bezüglich der Ätiologie (z. B. Amyloidose). Mittels Doppler-Echokardiografie kann das restriktive

Füllungsmuster nachgewiesen werden. Meist wird auch eine Dilatation der Vorhöfe und im Spätstadium eine Einschränkung der Pumpfunktion des linken Ventrikels nachgewiesen.

#### Ursachen der restriktiven Kardiomyopathie

- **Amyloidose.** Bei der Amyloidose wird Amyloid um die Myofibrillen im Herzen abgelagert. Amyloid besteht aus abnormalen, gefalteten und aggregierten Proteinen. Über 30 Proteine können Amyloid bilden. Die Amyloidosen werden anhand der zugrunde liegenden Proteine weiter unterteilt.

Eine der häufigsten Amyloidosen wird durch Fragmente der monoklonalen Leichtkettenproteine, die aus den Plasmazellen beim Plasmozytom oder multiplem Myelom stammen, verursacht und wird dementsprechend **AL-Amyloidose** genannt (► Tab. 6.40). Die zweithäufigste Amyloidose ist die Transthyretin-Amyloidose (**ATTR-Amyloidose**). Transthyretin ist ein Transportprotein für das Schilddrüsenhormon Thyroxin und wird vor allem in der Leber gebildet. Bei der ATTR-Amyloidose unterscheiden wir die hereditären Formen mit bekannten Genmutationen und die spontane Form, die sog. senile Amyloidose, bei der Wild-Typ-Transthyretin als Amyloid abgelegt wird. Die senile Amyloidose kann ab dem 60. Lebensjahr auftreten und ist ab dem 80. Lebensjahr häufig. In einer finnischen Untersuchung fand sich bei 5% der über 85-Jährigen eine klinisch signifikante ATTR-Amyloidose. Eine chronische Entzündung kann zu einer anhaltenden Produktion von Serum-Amyloid A (SAA) führen. Die entstehende **AA-Amyloidose** ist eine Systemerkrankung, die nur

Tab. 6.40 Differenzialdiagnose der Amyloidosen

Amyloidtyp	Labordiagnostik	Biopsie	kardiale Manifestation	extrakardiale Manifestation
AL-Amyloidose (κ- und λ-Leichtkettenproteine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elektrophorese mit Bestimmung des M-Gradienten</li> <li>Immunfixation im Serum und Urin</li> <li>freie κ- und λ-Leichtketten im Serum, inkl. Berechnung der Differenz der monoklonalen (betroffenen) zur normalen (nicht betroffenen) Leichtkette</li> <li>NT-proBNP, Troponin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>subkutanes Fett</li> <li>Rektumbiopsie</li> <li>Endomyokardbiopsie</li> <li>Knochenmarkbiopsie</li> <li>Immunfixation:           <ul style="list-style-type: none"> <li>positiv für κ- oder λ-Leichtkettenproteine</li> <li>negativ für TTR</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inzidenz: 75 % der AL-Amyloidose</li> <li>Symptome: Dyspnoe, Leistungssintoleranz, Synkopen, Angina pectoris, Thromboembolien (Hirnschlag)</li> <li>EKG: periphere Niederspannung, Pseudoinfarktbild</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niere: nephrotisches Syndrom</li> <li>Leber: Hepatomegalie, Aszites</li> <li>Weichteile: Makroglossie, Hauteinblutungen (z. B. periorbitale Blutung), Heiserkeit, Splenomegalie, Gelenkschwellungen</li> <li>Nerven: sensomotorische Neuropathie, autonome Dysregulation</li> <li>Magen-Darm-Trakt: Inappetenz, Diarröhö, Blutungen</li> </ul>
ATTR-Amyloidose (Transthyretin)	Analyse Genmutation	<ul style="list-style-type: none"> <li>subkutanes Fett</li> <li>Myokard</li> <li>Exzisat vom Karpaltunnel</li> <li>Immunfixation positiv für TTR (leicht positiv für κ- und λ-Ketten ist physiologisch)</li> </ul>		
• hereditäre Formen				
• familiäre Amyloidneuropathie (FAP)	häufigste Mutation: Val 30 Met		<ul style="list-style-type: none"> <li>Inzidenz: 30–50 % kardiale Beteiligung, meist spät im Krankheitsverlauf</li> <li>Symptome: Synkope, orthostatische Hypotonie, Palpitationen, Dyspnoe</li> <li>EKG: periphere Niederspannung in 25 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nerven: langsam progrediente sensible Neuropathie (verminderte Schmerz- und Temperaturwahrnehmung, Parästhesien, trophische Läsionen, autonome Neuropathie: Diarröhö, Übelkeit, Verstopfung, Orthostase, Erektionsstörungen</li> <li>Muskeln und Sehnen: Muskelschwäche, Fußheberparese</li> <li>Niere: Niereninsuffizienz (spätes Stadium)</li> <li>Augen: Sehstörungen (spätes Stadium)</li> </ul>
• familiäre Amyloidkardiomyopathie (FAC)	häufigste Mutation: Leu 111 Med, Val 122 Ile		<ul style="list-style-type: none"> <li>Inzidenz: 100 %</li> <li>Symptome: Dyspnoe, Synkopen, Palpitationen</li> <li>EKG: periphere Niederspannung in 30 %, AV-Block, Vorhofflimmern</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Karpaltunnelsyndrom</li> <li>Gefäße: orthostatische Hypotonie</li> <li>Nerven: periphere sensible Neuropathie</li> </ul>
• senile ATTR-Amyloidose (SSA)	keine Genmutation nachweisbar		<ul style="list-style-type: none"> <li>Inzidenz: 100 %</li> <li>Symptome: Dyspnoe, Leistungssintoleranz, orthostatische Hypotonie</li> <li>EKG: periphere Niederspannung in 40 %, Schenkelblockbilder in 40 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Karpaltunnelsyndrom</li> <li>Orthostase</li> </ul>

EKG: Elektrokardiografie, NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid, SSA: senile systemische Amyloidose, TTR: Transthyretin

selten das Herz betrifft. Eine hereditäre Form der AA-Amyloidose ist das familiäre Mittelmeerfieber.

Für die Amyloidosen mit kardialer Beteiligung (AL-Amyloidose, hereditäre ATTR-Amyloidose, senile Amyloidose) ist die *Klinik* abhängig vom Typ der Amyloidose. Bei der AL-Amyloidose kommt es schnell zu einer biventrikulären Herzensuffizienz mit Dyspnoe und Leistungsintoleranz. Synkopen sind häufig. Angina pectoris entsteht durch Ablagerung des Amyloids in den kleinen Arterien. Bei den hereditären Formen der ATTR-Amyloidose klagen die Patienten oft über Palpitationen und Schwindel, bevor es im Krankheitsverlauf ebenfalls zu Dyspnoe, Leistungsintoleranz und evtl. Angina pectoris kommt. Bei der senilen ATTR-Amyloidose gehen allgemeine Schwäche, Leistungsintoleranz und Dyspnoe oft einher mit typischem orthostatischem Schwindel (► Tab. 6.40). Bei allen 3 Formen können Überleitungsstörungen (z. B. AV-Blockierung) und Vorhofflimmern auftreten mit den daraus resultierenden typischen Symptomen.

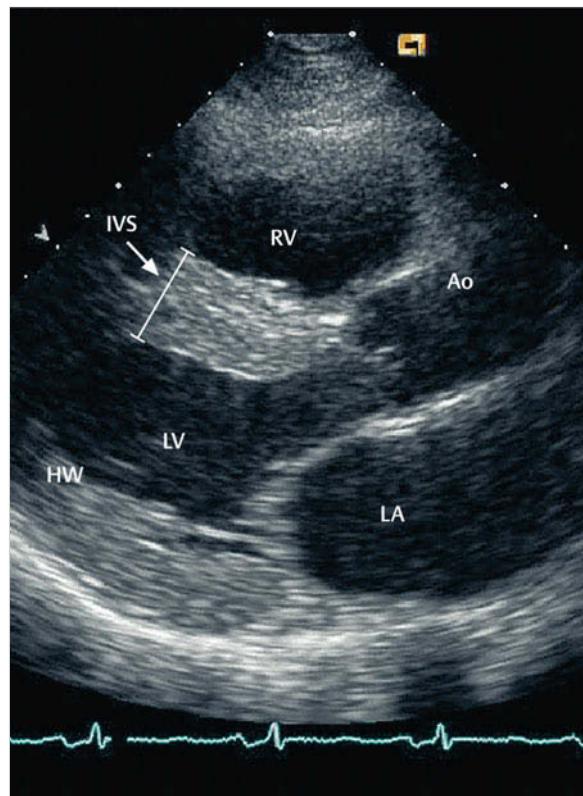
### Merke

Der familiären ATTR-Amyloidose und der senilen ATTR-Amyloidose geht in über 40 % ein bilaterales Karpaltunnelsyndrom voraus. Dieses kann bis zu 20 Jahre vor der kardialen Manifestation der Amyloidose auftreten.



### ► Apparative Diagnostik bei Amyloidose.

- **EKG:** Im EKG finden sich bei der AL-Amyloidose typischerweise eine periphere Niederspannung und ein Pseudoinfarktbild mit R-Verlust V<sub>1</sub>–V<sub>3</sub> und Repolarisationsstörungen über der Vorderwand. Bei der ATTR-Amyloidose zeigen sich diese typischen Zeichen in 25–30 % bei den hereditären Formen und in 40 % bei der senilen Amyloidose. Bei allen Amyloidosen finden sich häufig AV-Blockierungen und Vorhofflimmern. Schenkelblockbilder sind bei der senilen Form häufig, bei den übrigen Formen selten anzutreffen.
- **Labor:** Wenn mittels Klinik und apparativer Diagnostik der Verdacht auf eine Amyloidose erhärtet ist, muss die Amyloidose im Gewebe nachgewiesen und typisiert werden. Bei der AL-Amyloidose gelingt dies in 80 % mittels einer Kombination aus einer Biopsie aus dem Fettgewebe und aus dem Knochenmark (► Tab. 6.40). Im Serum lassen sie die AL- und die ATTR-Amyloidose durch das Fehlen von monoklonalen Leichtketten bei der ATTR-Amyloidose unterscheiden. Bei der AL-Amyloidose müssen die pathogenen Leichtketten im Serum und im Urin nachgewiesen werden. Neben der Eiweißelektrophorese und der Immunfixation werden die freien Leichtketten im Serum bestimmt. Das Verhältnis der monoklonalen (betroffenen) Leichtkette zur normalen (nicht betroffenen) Leichtkette ist nicht nur für die Diagnose, sondern auch für das Abschätzen des Ausmaßes der Amyloidose hilfreich. Erhöhte NT-proBNP- und Tro-



**Abb. 6.63 Amyloidose.** Parasternaler Längsschnitt bei einem Patienten mit Amyloidose. Die Hinterwand (HW) und das intraventrikuläre Septum (IVS) sind verdickt. Das Amyloid ist echodicht, weshalb sich das Myokard echodicht darstellt. Ao: Aorta, LA: linker Vorhof, LV: linker Ventrikel, RA: rechter Vorhof, RV: rechter Ventrikel (mit freundlicher Genehmigung von Prof. R. Jenni, Zürich, und Prof. Dr. E. Oechslin, Toronto, Kanada).

ponin-Werte sind ebenfalls wichtig für das Abschätzen des Stadiums der kardialen Amyloidose.

- **Echokardiografie:** In der Echokardiografie finden sich bei der AL-Amyloidose und der ATTR-Amyloidose ähnliche Befunde. Bei der AL-Amyloidose sind die Befunde häufig ausgeprägter als bei der ATTR-Amyloidose. Es bestehen eine biventrikuläre Hypertrophie, eine batriale Dilatation, eine Verdickung des interatrialen Septums und der Klappen sowie eingeschränkte atriale Kontraktionen (► Abb. 6.63). Typisch ist eine schwere Einschränkung der longitudinalen Kontraktionen bei fast normaler zirkumferzieller Kontraktion. Häufig liegt eine diastolische Dysfunktion vor. Ein kleiner Perikarderguss ist typisch. Die systolische Funktion ist bei der AL-Amyloidose und den hereditären ATTR-Amyloidosen meist erhalten oder nur leicht eingeschränkt, während sie bei der senilen Amyloidose bei über der Hälfte der Fälle deutlich eingeschränkt ist. Die senile Amyloidose kann auch mit einer ausgeprägten linksventrikulären Hypertrophie einhergehen.

- **Magnetresonanztomografie:** Die MRT zeigt das typische Muster der Amyloideinlagerung. Mittels Late Enhancement kann eine diffuse, globale, meist subendokardial verstärkte Einlagerung dargestellt werden. Die AL- und die ATTR-Amyloidosen können aber mittels MRT nicht voneinander unterschieden werden.

- **Szintigrafie:** Die Amyloideinlagerung kann szintigraphisch mittels mehrerer Tracer dargestellt werden. Für die ATTR-Amyloidose hat sich die  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD-Skelettszintigrafie etabliert. Damit werden Amyloidablagerungen im ganzen Körper, aber auch im Herzen dargestellt.

► **Bestrahlungsfolgen.** Vor 1990 wurde bei verschiedenen Malignomen das vordere Mediastinum mit über 40 Gy bestrahlt. Dies führte zu Schäden am Perikard, Myokard und den Kranzgefäßen. Typischerweise manifestieren sich diese Schäden nach über 10 Jahren. Am häufigsten findet sich eine Pericarditis constrictiva, aber auch eine restriktive Kardiomyopathie ist nicht selten. Im Gegensatz zu den meisten anderen restriktiven Kardiomyopathien sind hier auch die Vorhöfe mitbetroffen. Die strahleninduzierte koronare Herzkrankheit erschwert oft das Krankheitsbild.

► **Sarkoidose.** Obwohl in etwa 25 % der Fälle ein Befall des Perikards oder des Myokards durch die Sarkoidose gefunden wird, tritt eine kardiale Symptomatik nur bei wenigen Patienten auf. Die häufigsten klinischen Erscheinungen sind eine Perikarditis, Arrhythmien und Überleitungsstörungen. In seltenen Fällen kommt es zu einer restriktiven oder zu einer dilatativen Kardiomyopathie. Die Sarkoidose befällt vorwiegend die basalen Anteile des linken Ventrikels. Ein biotischer Nachweis ist daher oft schwierig. Eine Sarkoidose kann auch zu einer pulmonalen Hypertonie führen und damit zu einem Cor pulmonale.

► **Hämochromatose.** Die Ablagerung von Eisen im Sarkolemm der kardialen Myozyten führt über verschiedene Mechanismen zur Funktionsstörung des Herzens. Eine restriktive Kardiomyopathie ist die häufigste Störung, die durch die Hämochromatose verursacht wird. Das Ausmaß der Kardiomyopathie ist direkt abhängig von der Menge des eingelagerten Eisens. Wenn eine Herzinsuffizienz auftritt, so kommt es rasch zu einer Verschlechterung mit biventrikulärem Herzversagen, peripheren Ödemen und Hepatomegalie.

► **Fabry-Krankheit.** Die Fabry-Krankheit ist eine X-chromosomal-rezessiv vererbte Glykolipidspeicherkrankheit, die typischerweise eine Neuropathie und Hautläsionen (Angiokeratome) verursacht. Eine Herzbeteiligung führt zu einer ventrikulären Hypertrophie, zu Überleitungsstörungen und zur koronaren Herzkrankheit. Der Patient beklagt oft Palpitationen, Angina pectoris und Dyspnoe. Die kardiale Mitbeteiligung wird diagnostiziert durch Messen der  $\alpha$ -Galactosidase-Konzentration im Serum, die tief ist.

Die Ablagerungen des Glykolipids können in der Myokardbiopsie nur mittels Elektronenmikroskop nachgewiesen werden.

► **Karzinoid.** Ist beim Karzinoidsyndrom das Herz befallen, ist die Krankheit weit fortgeschritten. Im Allgemeinen liegen Lebermetastasen vor. Im Vordergrund steht die **Rechtsherzinsuffizienz**, bedingt einerseits durch Füllungsbehinderung der rechten Kammer infolge der Endokardverdickung und andererseits durch die Trikuspidalinsuffizienz. Gelegentlich ist die Trikuspidalklappe auch stenotisch verändert. Die Pulmonalklappe und selten die Mitralklappe können ebenfalls befallen sein. Die rechtsseitigen Herzhöhlen sind in der Regel nur leicht vergrößert, da die Endokardverdickung einer Dilatation entgegenwirkt. Die rechtsseitigen Füllungsdrücke sind jedoch stark erhöht. Während des Karzinoid-Flushs kann es zu Koronarspasmen mit Prinzmetal-Angina kommen. Im EKG finden sich eine periphere Niederspannung, eine Vorhofüberlastung rechts und eine rechtsventrikuläre Hypertrophie mit Rechtsschenkelblock.

► **Endomyokardfibrose.** Die Endomyokardfibrose ist eine restriktiv obliterierende Krankheit. Sie ist endemisch im tropischen und subtropischen Afrika. Die Fibrose betrifft den Einflusstrakt und die Spitze eines oder beider Ventrikel. Die Beteiligung des rechten Ventrikels führt häufig zu einer Obliteration der Kammer durch fibröses Gewebe oder Thromben. Die Trikuspidal- und die Mitralklappen sind meist mitbefallen, und es besteht eine Trikuspidal- und Mitralsuffizienz. Je nach Befall der Herzhöhlen steht eine Rechts- oder eine Linksherzinsuffizienz im Vordergrund. Thromboembolische Komplikationen sind häufig. Die Krankheit ist unaufhaltsam progredient.

► **Eosinophile fibroblastische Endokarditis Löffler.** Eine lang anhaltende Eosinophilie kann zu einer Endomyokarderkrankung führen. Dabei kommt es meist zu einer endokardialen Verdickung beider Ventrikel. Oft besteht zumindest initial zusätzlich eine entzündliche eosinophile Myokarditis. Das Endokard kann mehrere Millimeter dick werden und Thromben können aufgelagert sein. Die Patienten präsentieren sich oft mit Fieber, Husten und Herzinsuffizienz. Thromboembolische Komplikationen sind häufig.

## 6.4.10 Differenzialdiagnose der durch Kontraktionsschwäche hervorgerufenen Herzinsuffizienz

### Dilatative Kardiomyopathie

Die dilatative Kardiomyopathie ist gekennzeichnet durch die Dilatation eines oder beider Ventrikel, deren Wände normal oder ausgedünnt sind und deren Kontraktilität stark eingeschränkt ist (► Abb. 6.57b und ► Abb. 6.58b).

Die verminderte systolische Pumpfunktion des Herzens ist das pathophysiologische Merkmal. Histologisch finden sich ein Verlust an Myozyten, eine interstitielle Fibrose und oft unspezifische Entzündungszellen.

► **Symptome und Befunde.** Die Patienten beklagen die typischen Symptome der Rechts- und Linkssinsuffizienz (s. ► Tab. 6.12). Die Symptome der Lungenstauung (Anstrengungsdyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe) und die Leistungsintoleranz als Ausdruck des tiefen Herzminutenvolumens (Low Output) stehen im Vordergrund. Die systemvenöse Stauung und die Anorexie als Zeichen der Rechtsinsuffizienz sind häufig ebenfalls vorhanden. Eine Angina-pectoris-Symptomatik ist selten. Thromboembolische Komplikationen sind nicht ungewöhnlich und Arrhythmien, die zu Schwindel, Synkopen und plötzlichem Tod führen, gefürchtet.

Bei der Untersuchung finden sich die Zeichen der biventrikulären Herzinsuffizienz. Meistens bestehen ein 3. und 4. Herzton, und häufig zeigen sich eine Mitralsinsuffizienz und Trikuspidalinsuffizienz. Die manchmal schwere Mitralsinsuffizienz kommt durch die Dilatation des Mitralanulus zustande. Sie kann differenzialdiagnostisch gelegentlich Schwierigkeiten bereiten (S.283). Je nach Schweregrad der Herzinsuffizienz bestehen zudem Zeichen der peripheren Minderdurchblutung mit kühler Haut und peripherer Zyanose.

#### ► Apparative Diagnostik.

- **EKG:** Im EKG sind häufig ein Linksschenkelblock oder andere Überleitungsstörungen vorhanden. Das 24-Stunden-EKG und das Belastungs-EKG zeigen manchmal gefährliche ventrikuläre Arrhythmien.
- **Thoraxröntgen:** Im Thoraxbild imponieren die Kardiomegalie und die Lungenstauung (s. ► Abb. 6.23). Differenzialdiagnostisch muss man an einen Perikarderguss denken, der mittels Echokardiografie ausgeschlossen werden muss.
- **Echokardiografie:** Sie gibt Auskunft über das Ausmaß der Ventrikeldilatation (s. ► Abb. 6.58b), die Einschränkung der Pumpfunktion und das Ausmaß der Mitralsinsuffizienz und Trikuspidalinsuffizienz. Die pulmonale Hypertonie kann abgeschätzt werden und eventuelle Thromben im Vorhof und Ventrikel können visualisiert werden.
- **Herzkatheter:** Die Herzkatheteruntersuchung wird das tiefe Herzminutenvolumen, die erhöhten peripheren Widerstände und die pulmonale Hypertonie nachweisen.
- **Biopsie:** In der Biopsie zeigt sich meist eine unspezifische Fibrose. Eine Biopsie wird nicht routinemäßig durchgeführt.

### Ursachen der dilatativen Kardiomyopathie

Die dilatautive Kardiomyopathie kann durch eine Vielzahl von Krankheiten verursacht werden (► Tab. 6.41).

**Tab. 6.41** Ursachen bei Patienten mit unklarer dilatativer Kardiomyopathie [14].

Ursachen	Häufigkeit
idiopathisch	50 %
Myokarditis	9 %
ischämische Herzerkrankungen	7 %
infiltrative Erkrankungen	5 %
peripartale Kardiomyopathie	4 %
Hypertonie	4 %
HIV	4 %
Toxine wie Alkohol, Kokain	3 %
Chemotherapeutika	1 %
andere:	10 %
• Schlapapnoe, Tachykardie, Hypo-/Hyperthyreose, Phäochromozytom	

► **Mutationen.** Ein großer Prozentsatz der idiopathischen Kardiomyopathien wird durch genetische Mutationen der Strukturproteine des Zytoskeletts (Titin, Dystrophin, Lamin A und C) verursacht. Neben hereditären Formen werden auch Spontanmutationen beobachtet. Eine große Bedeutung kommt dabei dem Titin (auch Connectin genannt) zu. Bei über 50 % der Patienten mit sog. idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie ist diese durch eine Mutation des Titin kodierenden Gens verursacht. Titin ist ein 3,6 MDa schweres elastisches Protein und ist damit das größte bekannte Protein des Menschen. Es ist in der Z-Linie des Myofilaments verankert, zieht durch das I- und A-Band und bewirkt die Zentrierung der Myosinköpfe zwischen den Aktinfilamenten. Zusätzlich hat es eine Federfunktion, indem es für die Rückstellung des kontraktilen Apparates nach der myokardialen Kontraktion verantwortlich ist. Die Identifikation der verschiedenen Genmutationen des Titins, die zu einer dilatativen Kardiomyopathie führen, ist erschwert durch die enorme Größe des Proteins. Dementsprechend kann im Moment auch noch kein Screening für familiäre Formen der dilatativen Kardiomyopathie durchgeführt werden.

#### Merke



Genmutationen der Strukturproteine des Zytoskeletts, vor allem des Titins, verursachen eine dilatative Kardiomyopathie. Genmutationen des Sarkomers, vor allem des Myosins, verursachen eine hypertrophe Kardiomyopathie.

► **Virale Kardiomyopathie.** Eine virale Infektion ist die häufigste Ursache einer Myokarditis. Eine durchgemachte virale Myokarditis dürfte für viele unerklärte dilatative Kardiomyopathien verantwortlich sein. Die wichtigsten Viren, die das Myokard befallen, sind: Coxsackie-, Influenza-, Echo-, Adeno-, Zytomegalie- und HI-Viren.

- **HIV-Kardiomyopathie:** Das HI-Virus kann am Herzen eine Kardiomyopathie, eine Perikarditis und eine pulmonalarterielle Hypertonie verursachen. Ein ausgedehnter Perikarderguss kann bei diesen Patienten eine Kardiomyopathie vortäuschen. Patienten mit HIV können – wahrscheinlich bedingt durch die von den Protease-Inhibitoren induzierte Hypercholesterinämie – eine akzelerierte Koronarsklerose entwickeln. Die koronare Herzkrankheit kann die Kardiomyopathie zusätzlich verschlechtern. Eine dilative Kardiomyopathie bei der HIV-Infektion hat eine schlechte Prognose.
- **Chagas-Krankheit:** Die Chagas-Krankheit wird durch Trypanosoma cruzi verursacht und ist die häufigste Ursache für eine dilative Kardiomyopathie in Zentral- und Südamerika. Nach einer akuten Myokarditis geht die Krankheit in eine chronische Form und im Endstadium in eine dilative Kardiomyopathie über. Arrhythmien sind außerordentlich typisch für die Chagas-Krankheit. In der Echokardiografie oder in der LV-Angiografie nachgewiesene apikale linksventrikuläre Aneurysmen sind pathognomisch für die Chagas-Krankheit.
- **Borreliose (Lyme-Disease):** Etwa 10% der durch Borrelia burgdorferi infizierten Patienten erkranken an einer Myokarditis. Die häufigste Manifestation sind AV-Blockierungen und Schenkelblockbilder. Selten führt die Borreliose-Karditis zu einer Kardiomyopathie.

- **Toxische Kardiomyopathie.** Sowohl Drogen als auch Medikamente können eine Kardiomyopathie verursachen oder beeinflussen. Am wichtigsten sind Alkohol, Kokain, Amphetamine, Chemotherapeutika und Bestrahlungen.
- **Alkohol:** Alkohol hat einen kardiodepressiven Effekt. Ob dieser Effekt per se eine Kardiomyopathie auslösen kann, ist nicht klar. Die Prävalenz der dilativen Kardiomyopathie unter Alkoholikern ist ähnlich wie in der Normalbevölkerung. Es ist deshalb unklar, warum einige Patienten eine Kardiomyopathie entwickeln und andere nicht. Es scheint eine Prädisposition erforderlich zu sein. Bei der alkoholischen Kardiomyopathie kann die Alkoholabstinenz eine dramatische Verbesserung der linksventrikulären Funktion bringen. Da Alkohol auch eine Kardiomyopathie anderer Ätiologie verschlimmern kann, ist es wichtig, dass alle Patienten mit Kardiomyopathie alkoholabstinent bleiben.
  - **Kokain:** Kokain kann eine koronare Herzkrankheit, eine pulmonalarterielle Hypertonie und eine Kardiomyopathie verursachen. Obwohl die Kardiomyopathie seltener ist als die koronare Herzkrankheit, sollte bei ungeklärten Kardiomyopathien an eine kokaininduzierte Form gedacht werden.
  - **Medikamente:** Eine medikamentös induzierte Kardiomyopathie kommt besonders nach Chemotherapeutika, wie z.B. Antrazyklin, Adriamycin, vor. Trastuzumab ist ein Mittel gegen Brustkrebs (monoklonaler Antikörper gegen ErbB-2-Rezeptor), das ebenfalls eine Kardiomyopathie induzieren kann oder die Empfindlichkeit für eine Antrazyklinoxizität heraufsetzt. Chemotherapeu-

tika, die als Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) wirken, können in einem kleinen Prozentsatz Herzinsuffizienz verursachen, führen aber viel häufiger zu einer arteriellen Hypertonie. Bevacizumab und Sunitinib sind Anti-VEGF-Medikamente, die eine Kardiomyopathie verursachen können. Hemmer des Tumornekrosefaktors  $\alpha$  wie Adalimumab, Infliximab, Etanercept können selten einmal ebenfalls eine Kardiomyopathie hervorrufen.

- **Peripartale Kardiomyopathie:** Die peripartale Kardiomyopathie ist eine seltene Ursache einer dilativen Kardiomyopathie. Sie wird diagnostiziert, wenn die Kardiomyopathie im letzten Schwangerschaftsmonat oder bis 5 Monate nach Geburt auftritt. Eine andere Ursache muss allerdings sorgfältig ausgeschlossen werden. Wenn die Patientin vorher schon ein Herzleiden hatte, kann die Diagnose nicht mehr gestellt werden. Pathogenetisch spielt möglicherweise ein veränderter Prolaktinmetabolismus mit dem Entstehen von toxischen Prolaktinpartikeln eine Rolle. Ebenfalls scheinen Genmutationen im Titin eine Rolle zu spielen.

- **Differenzialdiagnose.** Die Dilatation des linken Ventrikels führt zu einer Dilatation des Anulus, die gelegentlich eine schwere *Mitralinsuffizienz* nach sich zieht. Es ist dann häufig unmöglich zu unterscheiden, ob es sich um eine dilative Kardiomyopathie mit sekundärer Mitralinsuffizienz handelt oder ob eine schwere Mitralinsuffizienz mit sekundärem Absinken der Ventrikelfunktion einhergeht. Ein Abnehmen oder fast vollständiges Verschwinden der Mitralinsuffizienz unter nachlastenkender Therapie spricht für das Auftreten einer sekundären Mitralinsuffizienz.

Eine schwere *koronare Dreigefäßerkrankung* oder eine Hauptstammstenose kann gelegentlich eine diffuse, globale Einschränkung der linksventrikulären Funktion verursachen, die morphologisch nicht von der dilativen Kardiomyopathie unterschieden werden kann. Bei 5–7% der Patienten mit ungeklärter dilativer Kardiomyopathie und Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit findet sich in der invasiven Untersuchung dann auch tatsächlich eine schwere koronare Herzkrankheit. Eine Revaskularisation kann hier eine Besserung der Kardiomyopathie bringen. Gelegentlich steht das Ausmaß der Pumpfunktionsstörung in keinem Verhältnis zur vorliegenden koronaren Herzkrankheit (z.B. Eingefäßerkrankung). In einem solchen Fall ist es wahrscheinlicher, dass bei der dilativen Kardiomyopathie gleichzeitig eine koronare Herzkrankheit besteht.

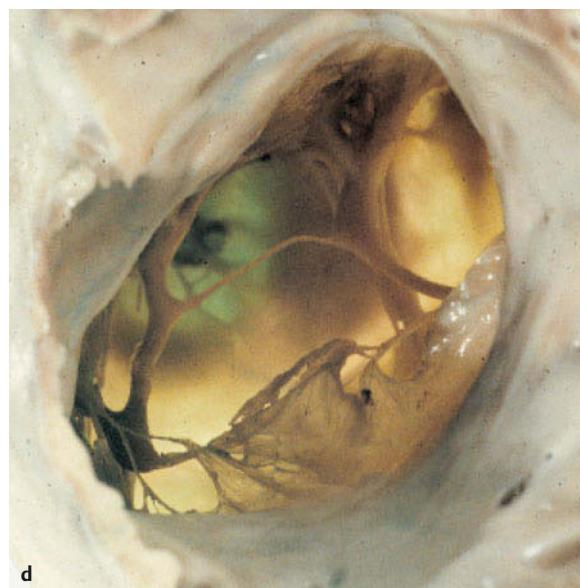
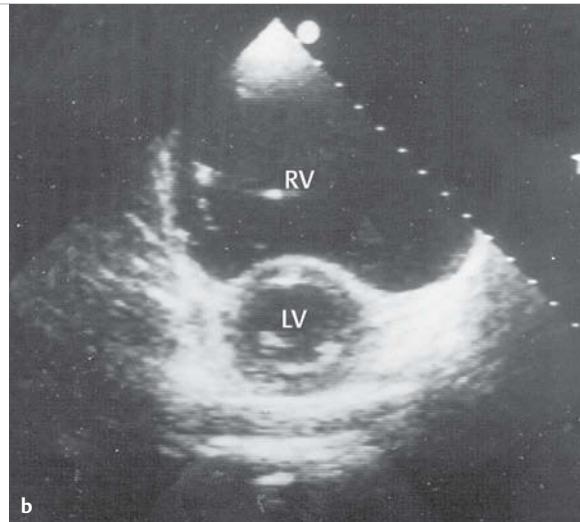
## Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (früher arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie) ist eine seltene und einzigartige Kardiomyopathie. Sie ist charakterisiert durch den Ersatz von Teilen oder des gesamten rechtsventrikulären Myokards durch Fett und fi-

bröses Gewebe. Diese Läsionen sind vorwiegend an der Spitze, am Einflusstrakt und am Ausflusstrakt des rechten Ventrikels lokalisiert. Bei der Uhl-Krankheit fehlt das Myokard des rechten Ventrikels. Endo- und Epikard sind aneinandergelagert und somit erscheint die Ventrikellwand pergamentdünn (► Abb. 6.64).

Von der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie sind vor allem Männer betroffen. Mehrere genetische Defekte sind identifiziert. Eine Häufung der Erkrankung findet sich in Italien und auf der griechischen Insel Naxos.

► **Symptome und Befunde.** Die Kardiomyopathie macht lange Zeit keine Symptome und wird gelegentlich als Zufallsbefund als Kardiomegalie im Thoraxröntgenbild gefunden. Als erste Symptome treten oft gefürchtete ventrikuläre Arrhythmen auf. Leider ist nicht selten der plötzliche Herzschlagstillstand die Erstmanifestation. Die Arrhythmen sind von rechtsventrikulärem Charakter (d. h. sie produzieren ein Linksschenkelblockbild). Gelegentlich ist auch der linke Ventrikel davon betroffen. Im EKG finden sich ein verbreiterter QRS-Komplex, ein inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock und T-Inversionen über der Vor-



**Abb. 6.64 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie.**

- a Thoraxbild mit grotesker Dilatation des rechten Ventrikels, der links randbildend ist.
- b Die Echokardiografie zeigt die massive Dilatation des rechten Ventrikels bei normal großem linkem Ventrikel.
- c Es findet sich ein dilatierter rechter Ventrikel mit dünner Wand. Der linke Ventrikel ist normal beschaffen.
- d Der Blick durch die Trikuspidalklappe zeigt, wie papierdünn der rechte Ventrikel ist. Diese extreme Form der rechtsventrikulären Kardiomyopathie wird als Morbus Uhl bezeichnet.

derwand. Etwa 30 % der Patienten zeigen eine Epsilonwelle (= eine Welle unmittelbar nach dem QRS-Komplex in V<sub>1</sub>). In der Echokardiografie findet sich je nach Krankheitsstadium eine lokalisierte Dyskinesie oder eine milde bis schwere Dilatation des rechten Ventrikels (► Abb. 6.64b). Mittels MRT lassen sich in der Regel die Fetteinlagerungen im rechten Ventrikel darstellen.

### Isolierte Non-Compaction des linken Ventrikels

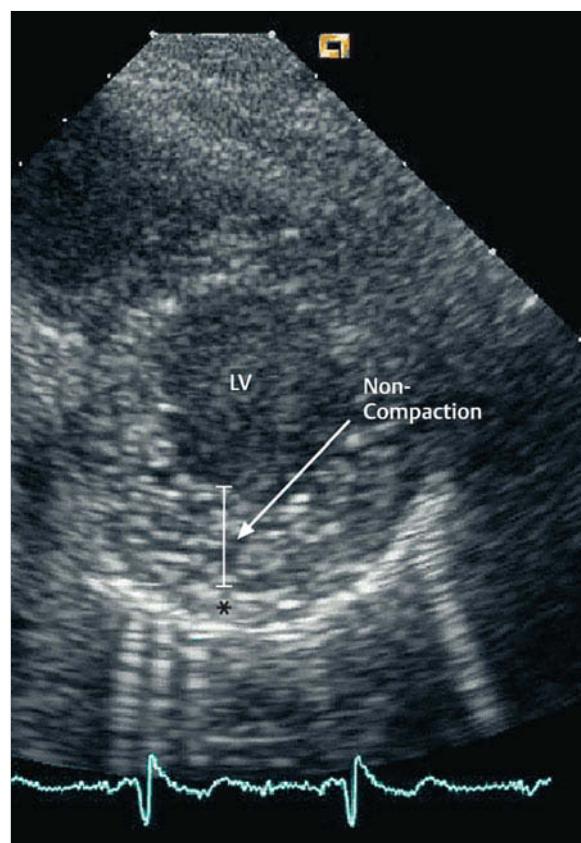
Die linksventrikuläre Non-Compaction ist eine seltene kongenitale Kardiomyopathie, verursacht durch Mutationen in verschiedenen Genen (z. B. G4.5-Gen,  $\alpha$ -Dystrobrevin-Gen, Mutationen des Transkriptionsfaktors Nkx-2.5). Diese Veränderungen führen zu einem Fehlen der Entwicklung eines kompakten Myokards intrauterin. Morphologisch bestehen tiefe intratrabekuläre Recessus, die auf einer dünnen kompakten Außenschicht aufgelagert sind. Diese Trabeculae sind vor allem im Apex des linken Ventrikels zu finden (► Abb. 6.65). Angiografisch ergibt sich eine Doppelkontur mit Kontrastmittel im Bereich der Trabeculae und im Bereich des sich kontrahierenden Ventrikels. Diese Kardiomyopathie präsentiert sich häufig mit Herzinsuffizienz oder mit ventrikulären Arrhythmien. Ein großer Prozentsatz der Patienten erleidet thromboembolische Komplikationen.

### Myokarditis

► **Ätiologie.** Die akute Myokarditis ist eine akute entzündliche und potenziell reversible Krankheit, die durch viele Infektionen ausgelöst werden kann. Die Entzündung wird einerseits vermittelt durch die Erreger selbst und andererseits durch die Toxine, die von den Erregern ausgehen. Die virale Myokarditis ist die häufigste Form, und das Coxsackie-B-Virus und die Influenza-A- und -B-Viren sind die mit Abstand häufigsten viralen Erreger. Die Myokarditis kann bis einige Wochen nach der akuten viralen Infektion auftreten.

Man unterscheidet bei der akuten infektiösen Myokarditis 6 Ursachen [6]:

- Viren
  - Enteroviren (Coxsackie-A-Virus, Cocksackie-B-Virus, ECHO-Virus, Polio-Virus)
  - Herpesviren (Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus, Herpes-simplex-Virus, Varicella-Zoster-Virus)
  - Human Immunodeficiency Virus (HIV)
  - andere Viren (Hepatitisviren B und C, Adenovirus, Influenzaviren A und B, Rabiesvirus, Parvovirus, Marnavirus, Rubellavirus)
- Bakterien
  - Chlamydia pneumoniae
  - Chlamydia psittaci
  - Corynebacterium diphtheriae
  - Tropheryma whippelii (Whipples's Disease)
- Spirochäten
  - Borrelia burgdorferi (Lyme Disease)
  - Treponema pallidum (Syphilis)
  - Leptospira interrogans
- Rickettsien
  - Rocky Mountain spotted Fever
  - Q-Fieber
  - Ehrlichiose



**Abb. 6.65 Non-Compaction des linken Ventrikels.** Bei dieser seltenen Kardiomyopathie findet sich im echokardiografischen Querschnitt eine Zweischichtigkeit des Myokards: eine epikardiale, kompakte Schicht (\*) und eine stark verdickte endokardiale, nicht kompakte Schicht mit vielen Trabekeln und intertrabekulären Spalten (Recessus), die vom linksventrikulären Kavum mit Blut gefüllt werden. Die nicht kompakte Schicht muss mindestens doppelt so dick sein wie die kompakte Schicht (per definitionem). Die befallenen Wandabschnitte sind hypokinetisch. Die Auswurffraktion kann je nach Krankheitsstadium normal oder stark eingeschränkt sein (mit freundlicher Genehmigung von Prof. R. Jenni, Zürich, und Prof. Dr. E. Oechslin, Toronto, Kanada).

- Pilze
  - Aspergillus
  - Candida albicans
  - Histoplasma capsulatum
  - Cryptococcus neoformans
  - Coccidioides immitis
  - Mucor-Arten (Mukormykose)
- Parasiten
  - Trypanosoma cruzi (Chagas-Krankheit)
  - Toxoplasma gondii
  - Trichinella spiralis

► **Symptome und Befunde.** Die klinische Präsentation ist sehr variabel. Meist heilt die Myokarditis ohne Folgen ab. Im schlimmsten Fall entwickelt sich aber eine akute fulminante Myokarditis, die zur sofortigen akuten Herzinsuffizienz und zum kardiogenen Schock führt. Meist stehen dabei die Zeichen des Rechtsherzversagens und des abfallenden Herzminutenvolumens im Vordergrund. Einige wenige Patienten werden sich lange nach durchgemachter Myokarditis mit dem Bild einer dilatativen Kardiomyopathie und den typischen klinischen Zeichen der Linksherzinsuffizienz präsentieren.

Die Symptome einer akuten floriden Myokarditis sind Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Anstrengungsdyspnoe, Palpitationen und Thoraxschmerzen. Grippeähnliche Symptome sind meist vorausgegangen, werden aber vom Patienten in der Regel nicht erinnert. Wenn gleichzeitig eine Perikarditis besteht, beklagen die Patienten Thoraxschmerzen, die einer Myokardischämie ähnlich sind (s. Kap. 32.3). Bei der Untersuchung finden sich eine Tachykardie, gelegentlich ein 3. Herzton und ein systolisches Austreibungsgeräusch. Im Fall einer akuten Herzinsuffizienz liegen die typischen Zeichen der biventrikulären Herzinsuffizienz vor.

#### ► Apparative Diagnostik.

- **EKG:** Im EKG finden sich unspezifische ST-Streckenveränderungen. Atriale und ventrikuläre Rhythmusstörungen sind häufig. 20 % der Patienten zeigen einen Linksschenkelblock. Transiente AV-Blockierungen können einen plötzlichen Herztod verursachen. Beim Vorliegen einer Perikarditis zeigen sich die typischen perikarditischen EKG-Veränderungen (s. ► Abb. 32.15).
- **Labor:** In den Laboruntersuchungen finden sich bei den meisten, jedoch nicht bei allen Patienten Erhöhungen kardialer Enzyme. Im Stadium der dilatativen Kardiomyopathie sind jedoch die kardialen Enzyme in der Regel normal.
- **Thoraxröntgen:** Das Thoraxbild zeigt bei der akuten Myokarditis viele Variationen. Bei der chronischen Myokarditis, die zur dilatativen Kardiomyopathie geführt hat, finden sich die Kardiomegalie und die Lungenstauung.
- **Echokardiografie:** Die Echokardiografie zeigt ebenfalls alle Merkmale einer dilatativen Kardiomyopathie und

kann nur in bestimmten Fällen (z. B. Chagas-Disease mit intraventrikulären Aneurysmen) spezifisch diagnostische Hinweise geben. In etwa 15 % liegen wandständige Thromben vor.

- **Biopsie:** Die Diagnose wird durch eine Endomyokardbiopsie erhärtet. Im akuten Stadium zeigen sich in der Histologie mononukleäre Zellinfiltrate und Myokardnekrosen. Im subakuten oder chronischen Stadium finden sich eine interstitielle Fibrose und unspezifische Entzündungszellen. Mittels PCR können spezifische virale Pathogene nachgewiesen werden. Für die Therapie haben diese allerdings bis jetzt wenig Bedeutung.

## Riesenzellmyokarditis

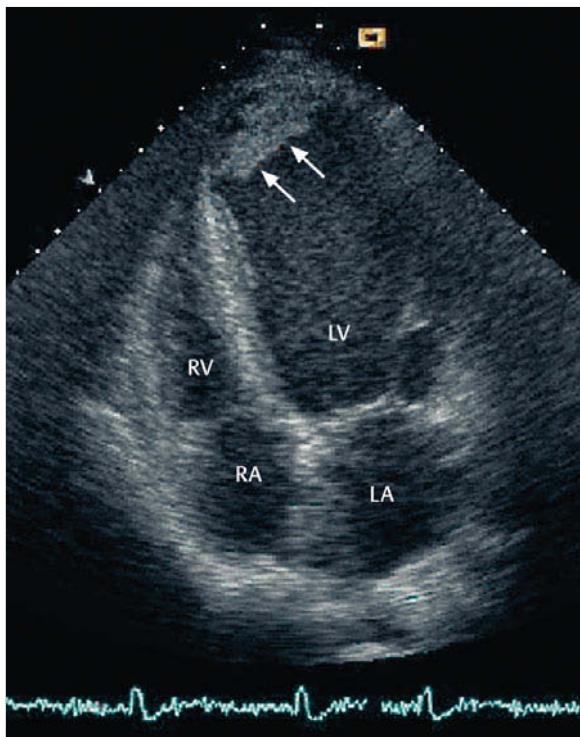
Die Riesenzellmyokarditis ist eine seltene Krankheit, die durch das Auftreten von mehrzelligen Riesenzellen im Myokard charakterisiert ist. Sie kann einer viralen Myokarditis ähneln. Die Ätiologie ist unbekannt, aber sie tritt gehäuft bei systemischen Erkrankungen wie der Sarkoidose und dem systemischen Lupus erythematoses auf. Wahrscheinlich handelt es sich um eine Autoimmunreaktion. Der Verlauf ist fulminant und oft ist eine Transplantation indiziert.

## Ischämische Kardiomyopathie

Die chronische koronare Herzkrankheit ist die häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz in industrialisierten Ländern. In der Regel führt eine ausgedehnte Narbe zur Aneurysmbildung im infarzierten Gebiet (► Abb. 6.66) bei gleichzeitiger Dilatation des gesamten linken Ventrikels (s. ► Abb. 6.21). Durch die Dilatation steigt die Wandspannung (und die Nachlast), was die bereits eingeschränkte Pumpfunktion weiter einschränkt. Es resultieren ein Low Output und eine pulmonalvenöse Stauung. Die Patienten präsentieren sich mit den typischen Zeichen der systolischen und diastolischen Dysfunktion und den Symptomen der Linksherzinsuffizienz (s. ► Tab. 6.12).

Das ungünstige Remodeling (Dilatation des linken Ventrikels) wird begünstigt durch das Vorliegen einer Ischämie im nicht infarzierten Teil des Ventrikels, durch einen Diabetes mellitus und durch eine ungenügende medikamentöse Senkung der Nachlast.

- **Diagnostik.** Die Diagnose einer ischämischen Ursache der Kardiomyopathie ist elektrokardiografisch und mittels Koronarangiografie einfach zu stellen (s. Kap. 32.3). Schwierig ist die Differenzierung zwischen Infarktnarbe und viablem Myokard, das aufgrund der Minderperfusion keine Kontraktion erbringen kann. Mittels nuklearmedizinischer Untersuchung (Thalliumszintigrafie), kardialem MRT oder mittels Positronenemissionstomografie (PET) kann die Viabilität nachgewiesen werden. Nach einer Revaskularisation erholt sich die Funktion in diesem Gebiet vollständig.



**Abb. 6.66 Ischämische Kardiomyopathie.** Bild eines Herzens nach durchgemachtem großem Vorderwandinfarkt. Der linke Ventrikel (LV) ist dilatiert, und der Infarkt hat zur Ausbildung eines Aneurysmas an der Herzspitze geführt. Im Aneurysma hat sich ein Thrombus gebildet (Pfeile). Die Auswurffraktion ist insgesamt stark eingeschränkt. LA: linker Vorhof, RA: rechter Vorhof, RV: rechter Ventrikel (mit freundlicher Genehmigung von Prof. R. Jenni, Zürich, und Prof. Dr. E. Oechslin, Toronto, Kanada).

## 6.4.11 Differenzialdiagnose der durch Herzrhythmusstörungen hervorgerufenen Herzinsuffizienz

### Tachykardieinduzierte Kardiomyopathie

Praktisch jede anhaltende supraventrikuläre Tachyarrhythmie kann eine reversible linksventrikuläre Dysfunktion oder Kardiomyopathie auslösen. Bei einer ventrikulären Tachykardie ist dies seltener. Die Pathogenese der Kardiomyopathie ist nicht restlos geklärt, sie dürfte aber wegen eines Abfalls der Energiereserven, einer tachykardieinduzierten subendokardialen Ischämie, einer Störung der Betarezeptoren und anderer Faktoren zustande kommen.

**Vorhofflimmern** ist die häufigste Rhythmusstörung, die mit einer Kardiomyopathie vergesellschaftet ist. Zum einen kann das Vorhofflimmern eine vorbestehende Kardiomyopathie verschlechtern, meist bedingt durch eine schlechtere diastolische Füllung des Ventrikels wegen Wegfall der atrialen Kontraktion und gleichzeitiger Tachy-

kardie. Zum anderen kann das tachykarde Vorhofflimmern selber zu einer dilatativen Form der Kardiomyopathie führen. Bei scheinbar idiopathischer Kardiomyopathie kann in solchen Fällen eine Kardioversion oder eine Frequenzkontrolle zu einer dramatischen Verbesserung der Pumpfunktion führen. Umgekehrt kann bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie ein sekundäres Vorhofflimmern die Pumpfunktion weiter verschlechtern.

### Bradykardieinduzierte Kardiomyopathie

Ein erworbener totaler AV-Block ist das klassische Beispiel einer bradykarden Rhythmusstörung, die zu einer Abnahme der Pumpfunktion infolge verminderter Herzfrequenz führt. Der Schweregrad der Symptomatik ist abhängig vom Ausmaß der Bradykardie. Typischerweise kommt es zur Belastungsdyspnoe bei leichter bis mittelschwerer Belastung wegen des ungenügenden Anstiegs der Herzfrequenz. Bei extremer Bradykardie können bereits in Ruhe Zeichen der Herzinsuffizienz nachgewiesen werden.

Verschiedene supraventrikuläre Reizbildungs- und Reizeleitungsstörungen, wie der Sinusstillstand, ein sinuatrialer Block, ein Sick-Sinus-Syndrom und ein bradykardes Vorhofflimmern, können ebenfalls zu einer Pumpfunktionsstörung führen.

## 6.5 Extrapulmonale, nicht kardial bedingte Dyspnoe

K. E. Bloch, S. Ulrich

### 6.5.1 Herabgesetzter O<sub>2</sub>-Gehalt der Einatmungsluft

Die hypobare Hypoxie, die sich mit zunehmender Höhe ab etwa 1600 m ü.M. klinisch bemerkbar macht, bewirkt eine reaktive alveoläre Hyperventilation, deren Wirksamkeit hinsichtlich Kompensation der Hypoxämie aber beschränkt ist. In 3500 m Höhe ist in Ruhe mit einer mittelschweren (arterielle Sauerstoffsättigung in Ruhe um 85–90%) und in 5500 m Höhe mit einer schweren Hypoxämie (arterielle Sauerstoffsättigung um 60–80%) zu rechnen. Durch Höhenakklimatisation im Verlauf von Stunden und Tagen kann die Dyspnoe deutlich verbessert werden.

### 6.5.2 Anämie

Akute Blutungen verursachen einen Volumenmangel, der zu einem hypovolämen Schock mit arterieller Hypotonie und konsekutivem Schwindel sowie Oligo-/Anurie führen kann. Bei Herz- und Lungengesunden wird eine chronische Anämie erstaunlich gut toleriert. Nur wenn sie sehr ausgeprägt ist, führt sie bei Anstrengung zur Atemnot.

### 6.5.3 Metabolische Azidose

Eine Vertiefung der Atmung wird durch eine Stimulation des Atemzentrums durch eine metabolische Azidose verursacht und bewirkt eine gesteigerte alveoläre Ventilation. Eine vertiefte Atmung, die auch beschleunigt sein kann, ist daher ein Hinweis auf eine mögliche Azidose. Als Ursachen kommen infrage: ein ketoazidotisch entgleister Diabetes mellitus, eine Azidose bei Niereninsuffizienz sowie Intoxikationen (z.B. Vergiftungen mit Salizylsäure, Zyanid).

### 6.5.4 Panikreaktion (Hyperventilation)

Panikreaktionen oder Panikattacken gehen mit differenzialdiagnostisch wichtigen Beschwerden wie Thoraxschmerzen, einem Beklemmungsgefühl, Atemnot, dem Gefühl, nicht genügend durchatmen zu können, und Schwindelgefühl einher. Sie treten vor allem bei jüngeren Leuten während psychisch belastender Situationen auf. Gelegentlich sind sie begleitet von einer Hyperventilation, d.h. einer im Verhältnis zum Stoffwechsel inadäquaten Ventilation, die zur akuten respiratorischen Alkalose mit akralen und perioralen Parästhesien führt. In schweren Fällen können eigentliche tetanische Krämpfe („Pfötchenstellung“) auftreten.

### 6.5.5 Erkrankungen mit extrapulmonaler Restriktion

Eine extrapulmonale Restriktion kann auf Pleurergüssen, Verschwartungen und Tumoren (z.B. Mesotheliom) der Pleura, Versteifungen und Deformationen des Brustkorbes und auf einer Schwäche der Atemmuskulatur (Zwerchfelllähmung) beruhen.

### Kyphoskoliose

Idiopathische Kyphoskoliosen (► Abb. 6.67) und Wirbelsäulenverkrümmungen als Folge von neuromuskulären Erkrankungen (nach Poliomyelitis, Muskeldystrophie) oder Operationen am Thorax im Kindesalter führen zur Deformation und Versteifung des Brustkorbes. Dies hat zudem (aus geometrischen Gründen) einen verminderten Wirkungsgrad der Atemmuskulatur zur Folge. Diese Faktoren bewirken eine Reduktion der ventilatorischen Reserve. Bei Fortschreiten der Kyphoskoliose genügt die Kraft der Atemmuskulatur nicht mehr zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Ventilation. Es kommt zunächst vorwiegend während des Schlafes und bei körperlichen Anstrengungen, später permanent zur alveolären Hypoventilation. Dies manifestiert sich klinisch in Anstrengungsdyspnoe, allgemeiner Leistungseinbuße, Kopfschmerzen und Zeichen des chronischen Cor pulmonale mit Ödemen.

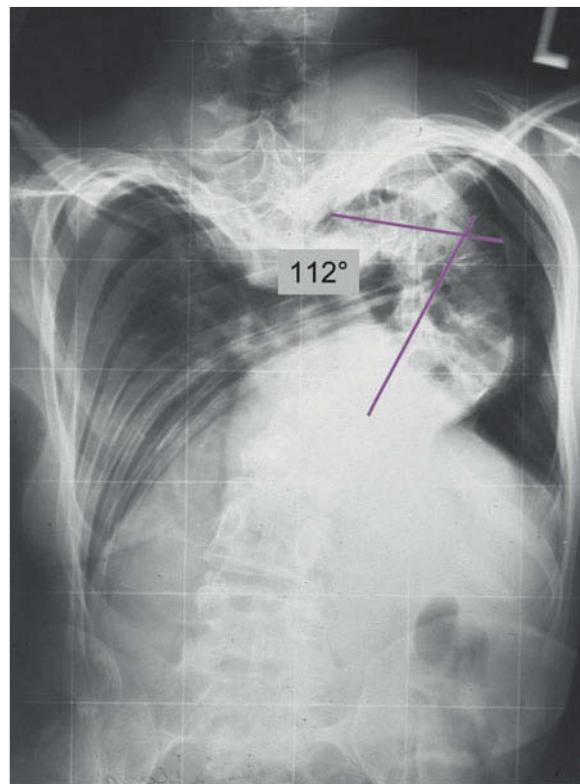


Abb. 6.67 Ausgeprägte idiopathische Kyphoskoliose. Die Kyphoskoliose verursacht bei dem 23-jährigen Patienten eine mittelschwere restriktive Ventilationsstörung.

### Zwerchfellparese, neuromuskuläre Ateminsuffizienz

► **Klinik.** Akutes Auftreten einer *doppelseitigen Zwerchfelllähmung* führt zur schweren Dyspnoe und manchmal zur lebensbedrohlichen Reduktion der alveolären Ventilation. Chronische Zwerchfelllähmungen werden dagegen oft erstaunlich gut toleriert.

Eine *einseitige Zwerchfellparese* wird subjektiv meist kaum wahrgenommen oder es besteht lediglich eine Anstrengungsdyspnoe. Bei der klinischen Untersuchung kann eine Zwerchfellparese vermutet werden, wenn das Abdomen bei der Inspiration eingezogen wird (paradoxe Atemexkursionen) im Gegensatz zur Auswärtsbewegung bei normaler Zwerchfellbewegung. Die Lungenuntergrenzen sind perkutorisch abnorm hoch, und das Atmungsgeräusch ist auskultatorisch vermindert. Typischerweise ist die Vitalkapazität bei Zwerchfallschwäche im Liegen mehr eingeschränkt als im Sitzen oder Stehen. Außerdem sind die maximalen Drücke, die beim Schnupfen durch die Nase (sog. „sniff nasal pressure“) oder bei Einatmung gegen ein verschlossenes Mundstück erzeugt werden können (maximaler inspiratorischer Druck), reduziert. Mittels Ultraschalluntersuchung oder Durchleuchtung kann die gestörte Zwerchfellfunktion anhand der paradoxen Atembewegung dokumentiert werden.

► **Ursachen.** Verschiedene Muskel- und Nervenerkrankungen, wie z. B. Muskeldystrophien, spinale Muskelatrophien, Motoneuronenerkrankungen (amyotrophische Lateralsklerose), Poliomyelitis anterior, Polyradikulitis, können zur *bilateralen Schwäche oder Lähmung der Zwerchfell- und der Atemhilfsmuskulatur* führen. Auch traumatische hohe Rückenmarksläsionen führen zur Lähmung der Atemmuskulatur. Bei rasch progredienter Erkrankung (z. B. Guillain-Barré-Syndrom) steht neben den Symptomen der Grunderkrankung die Dyspnoe im Vordergrund. Bei über Monaten oder gar Jahren verlaufenden Erkrankungen (z. B. bei Muskeldystrophien oder beim Post-Poliomyelitis-Syndrom) haben die Patienten Zeit, ihre körperlichen Aktivitäten der eingeschränkten ventilatorischen Reserve anzupassen. Sie empfinden lange keine ausgeprägte Dyspnoe, leiden aber unter Kopfschmerzen, Konzentrations- und Schlafstörungen sowie Zeichen des Cor pulmonale.

Der *einseitigen Zwerchfelllähmung* liegt meist eine Läsion des N. phrenicus durch ein Bronchuskarzinom, andere intrathorakale Tumoren und Entzündungen oder eine iatrogene Schädigung im Rahmen von Operationen (vor allem Herzchirurgie) zugrunde. Häufig findet man jedoch keine Ursache, d. h. es besteht eine sog. „idiopathische Zwerchfelllähmung“, die vor allem das rechte Zwerchfell betrifft.

Von der Zwerchfelllähmung ist die *Zwerchfellrelaxation*, die angeboren ist, zu unterscheiden. Die Muskulatur ist atrophisch, das Zwerchfell sehr dünn. Das Zwerchfell kann sehr hoch stehen. Der N. phrenicus ist nicht geschädigt. Auch ein Zwerchfell mit Relaxation kann sich bei der Inspiration paradox bewegen. Die Beschwerden sind uncharakteristisch und gering.

## 6.5.6 Störungen der Atemregulation

► **Pathophysiologie und Ätiologie.** Im Wachzustand wird die Funktion der Atmung einerseits durch einen autonomen Regelkreis gesteuert (Metabolic Control) und andererseits einer zusätzlichen Beeinflussung durch den Willen, Emotionen und Sinneseinflüsse (Behavioural Control). Im Schlaf entfällt diese zusätzliche Stimulation und die Atmung untersteht ausschließlich der autonomen metabolischen Kontrolle. Die hyperkapnische und hypoxische Stimulation der Ventilation ist während des Schlafes im Vergleich zum Wachzustand reduziert. Der Schlaf ist daher eine besonders vulnerable Phase für Störungen der Atemregulation, die sich oft zunächst vorwiegend oder ausschließlich während des Schlafes manifestieren.

Krankheiten mit fortgeschrittenen pulmonaler oder extrapulmonaler Ateminsuffizienz (z. B. chronisch obstruktive Lungenkrankheit, neuromuskuläre Erkrankungen) oder die Einnahme von Sedativa oder Narkotika (Benzodiazepine und Morphinderivate) können die Atemregulation *sekundär* beeinträchtigen. In der Regel führt dies zu einer alveolären Hypoventilation. Als *primär* werden Atemregulationsstörungen bezeichnet, denen keine andere bekannte Störung oder Erkrankung zugrunde liegt. Beispiele sind die Schlafapnoe-Syndrome und das seltene kongenitale,

genetisch determinierte oder erworbene idiopathische zentrale alveoläre Hypoventilationssyndrom.

## Schlafapnoe-Syndrome

Man unterscheidet das bei rund 4–8 % der Männer und 2–4 % der Frauen vorkommende obstruktive Schlafapnoe-Syndrom vom selteneren zentralen Schlafapnoe-Syndrom. Beiden gemeinsam ist das Auftreten von repetitiven Atempausen während des Schlafes, die die Schlafqualität und die Tagesbefindlichkeit (vor allem durch vermehrte Einschlafneigung) beeinträchtigen. Da die Atmung im Wachzustand beim Schlafapnoe-Syndrom typischerweise normal ist, kann die Diagnose bei der Untersuchung des wachen Patienten nicht gestellt werden. Sie kann aber aufgrund der Anamnese vermutet und durch Aufzeichnung von kardiorespiratorischen und neurophysiologischen Variablen während des Schlafes im Rahmen der Polysomnografie (S. 290) bestätigt werden.

## Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Das zentrale Schlafapnoe-Syndrom kann entweder primär, ohne erkennbare Ursache, auftreten oder im Rahmen einer Herzinsuffizienz (Cheyne-Stokes-Atmung), nach einem zerebrovaskulären Insult oder bei anderen neurologischen Erkrankungen als sekundäre Form vorkommen. Die nächtliche Atemstörung kann die Schlafqualität beeinträchtigen (Einschlaf- und Durchschlafstörungen), zu intermittierender nächtlicher Dyspnoe führen und – als Folge des gestörten Schlafes – auch mit vermehrter Einschlafneigung am Tage verbunden sein. Oft sind die subjektiven Beschwerden allerdings wenig ausgeprägt. Die Behandlung besteht, falls möglich, in einer Therapie der Grundkrankheit. Weitere Therapieoptionen, die versucht werden können, deren Wirksamkeit aber nicht gut dokumentiert ist, bestehen in der Gabe von Theophyllin, Acetazolamid, Sauerstoff und einer nächtlichen Überdruckbeatmung.

## Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom

► **Pathophysiologie und Ursachen.** Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom tritt vorwiegend bei habituellen Schnarchern (Männern) aber auch bei Nichtschnarchern, Frauen und Kindern auf. Es führt während des Schlafes durch einen repetitiven Kollaps der oberen Atemwege zu Hypopnoen und/oder Apnoen mit Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung und starken intrathorakalen Druckschwankungen durch Atemefforts gegen verschlossene obere Atemwege. Dies hat repetitive Weckreaktionen (Arousal) zur Folge, die die Erholungsfunktion des Schlafes beeinträchtigen. Der aufgrund der Atemstörung erhöhte Sympathikotonus hat außerdem kardiovaskuläre Auswirkungen. Im Wachzustand ist die Atmung dagegen normal. Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom ist somit eine funktionelle Störung. Faktoren, die das Risiko an Schlafapnoe zu erkranken, erhöhen, sind das männliche

Geschlecht und eine familiäre Disposition, die Adipositas, ein großer Halsumfang sowie anatomisch bedingte Engstellen in den oberen Atemwegen wie vergrößerte Adenoide und Tonsillen (vor allem bei Kindern). Ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom kann auch im Rahmen einer Hypothyreose oder bei Akromegalie auftreten.

► **Klinik.** Die Patienten klagen über eine ausgeprägte *Einschlafneigung am Tage*, über Konzentrationsschwierigkeiten, einen wenig erholsamen Schlaf, morgendliche Mundtrockenheit und Kopfschmerzen. Manchmal kommt es zu nächtlichem Erstickungsgefühl. Die Fremdanamnese bei den Angehörigen der Patienten ergibt in der Regel zirkuläres Schnarchen und repetitive Atemaussetzer. Die Lebensqualität wird vor allem durch die Hypersomnie und die Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen deutlich eingeschränkt. Die unmittelbar gefährlichsten Folgen des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms sind jedoch Unfälle im Straßenverkehr durch Einschlafen am Steuer.



### Merke

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom ist auch ein Risikofaktor für das Auftreten einer arteriellen Hypertonie und von anderen kardiovaskulären Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall.

► **Diagnostik.** Die Diagnose eines obstruktiven Schlafapnoe Syndroms kann aufgrund der typischen Anamnese vermutet werden. Die durch gezielte Fragen evaluierte Tendenz, in gewissen alltäglichen Situationen einzuschlafen, ist dabei besonders wichtig. Standardisierte Fragebögen können ergänzend zur Anamnese hilfreich sein. So bewertet die Epworth-Schläfrigkeits-Skala ([www.epworthsleepinessscale.com](http://www.epworthsleepinessscale.com)) Antworten auf 8 verschiedene Fragen zur subjektiv geschätzten Wahrscheinlichkeit beim Sitzen und Lesen, während eines Gesprächs, als Fahrzeuglenker(in) an einem Rotlicht und in weiteren Situationen einzuschlafen auf einer Skala von 0 bis 24 (mit zunehmender Einschlafendenz). Werte über 10 weisen auf eine vermehrte Einschlafendenz hin. Schlafgewohnheiten (Schlafmangel), Medikamente, Alkoholkonsum und verschiedene Erkrankungen müssen in der Differenzialdiagnose der Einschlafendenz in Betracht gezogen werden. Eine Schlafuntersuchung (Polysomnografie oder respiratorische Polygrafie) kann den Verdacht auf ein obstruktives Schlapnoe-Syndrom bestätigen (► Abb. 6.68a).

► **Differenzialdiagnosen.** Die Differenzialdiagnose umfasst das einfache, nicht mit Atem- oder Schlafstörungen verbundene Schnarchen, die zentrale Schlafapnoe und nächtliche Hypoventilation sowie andere Ursachen der Hypersomnie. Dazu gehören der Schlafmangel, internistische (z.B. nächtliche Dyspnoe bei obstruktiven Lungenerkrankungen und Herzinsuffizienz), neurologische (Parkinson-Syndrom) und psychiatrische Erkrankungen (Depressionen), die die Schlafqualität beeinträchtigen, und

die Narkolepsie. Diese ist durch die Tetradie unwiderstehliche Schlafattacken, Kataplexie (plötzlicher, durch Emotionen ausgelöster Tonusverlust), hypnagogic Halluzinationen (traumähnliche Erlebnisse beim Einschlafen und Aufwachen) und Schlaflähmung charakterisiert.

► **Vorgehen.** Die wichtigste Behandlung besteht in der nächtlichen nasalen Überdruckbeatmung (Continuous positive Airway Pressure, CPAP). Diese pneumatische Schiene normalisiert die nächtliche Atmung und führt in der Regel rasch zur deutlichen Besserung der Schlafqualität und der Hypersomnie. Falls eine CPAP-Therapie nicht toleriert oder akzeptiert wird, kann eine Behandlung mit einer nachts eingesetzten Kieferspange durchgeführt werden. Sie wird so angefertigt, dass sie den Unterkiefer in einer Vorschubstellung hält und damit den Kollaps der oberen Atemwege verhindert. Chirurgische Eingriffe (z.B. die Adenoid- und Tonsillektomie, Uvulo-Palato-Pharyngoplastik und kieferchirurgische Operationen) kommen nur in speziellen Situationen zum Einsatz, wie z.B. bei Adenoid- oder Tonsillenhypertrophie (vor allem bei Kindern).

### Wissenswertes

#### Polysomnografie

##### Messmethode

Bei der Polysomnografie werden mehrere neurophysiologische (Elektroenzephalogramm, Elektromyogramm, Elektrokulogramm) und kardiorespiratorische Variablen während einer Nacht aufgezeichnet (► Abb. 6.68). Die Ventilation wird mittels Druck- oder Temperatursensoren am Naseneingang, Bewegungssensoren am Thorax und Abdomen sowie Pulsoxymetrie überwacht. Zusätzlich werden das Elektrokardiogramm, die Körperposition und – je nach Fragestellung – weitere Signale aufgezeichnet. Die im Schlaflabor durchgeführte Untersuchung erlaubt eine Beurteilung der Wechselwirkung zwischen Schlaf-/Wachzustand, Atmung und anderen physiologischen Vorgängen. Sie dient zur Abklärung von schlafbezogenen Atemstörungen und weiteren Schlafstörungen. Vereinfachte, ambulant durchführbare Untersuchungen mit tragbaren Geräten werden bei Patienten mit hoher Vorstellungswahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Schlafapnoe-Syndroms eingesetzt.

##### Beurteilung von Atemstörungen

Bei Erwachsenen wird eine mehr als 10 s dauernde vollständige Atemunterbrechung als Apnoe bezeichnet. Eine Hypopnoe wird als vorübergehende, mindestens 10 s dauernde Reduktion der Ventilation auf weniger als die Hälfte des Ausgangswertes definiert. Sowohl Apnoen als auch Hypopnoen haben ähnliche physiologische Konsequenzen. Sie umfassen u. a. einen Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung, einen Anstieg der Kohlensäurespannung, Schwankungen der Herzfrequenz und des Blutdruckes und – je nach Art der Apnoe/Hypopnoe und der individuellen Empfindlichkeit – eine Weckreaktion.

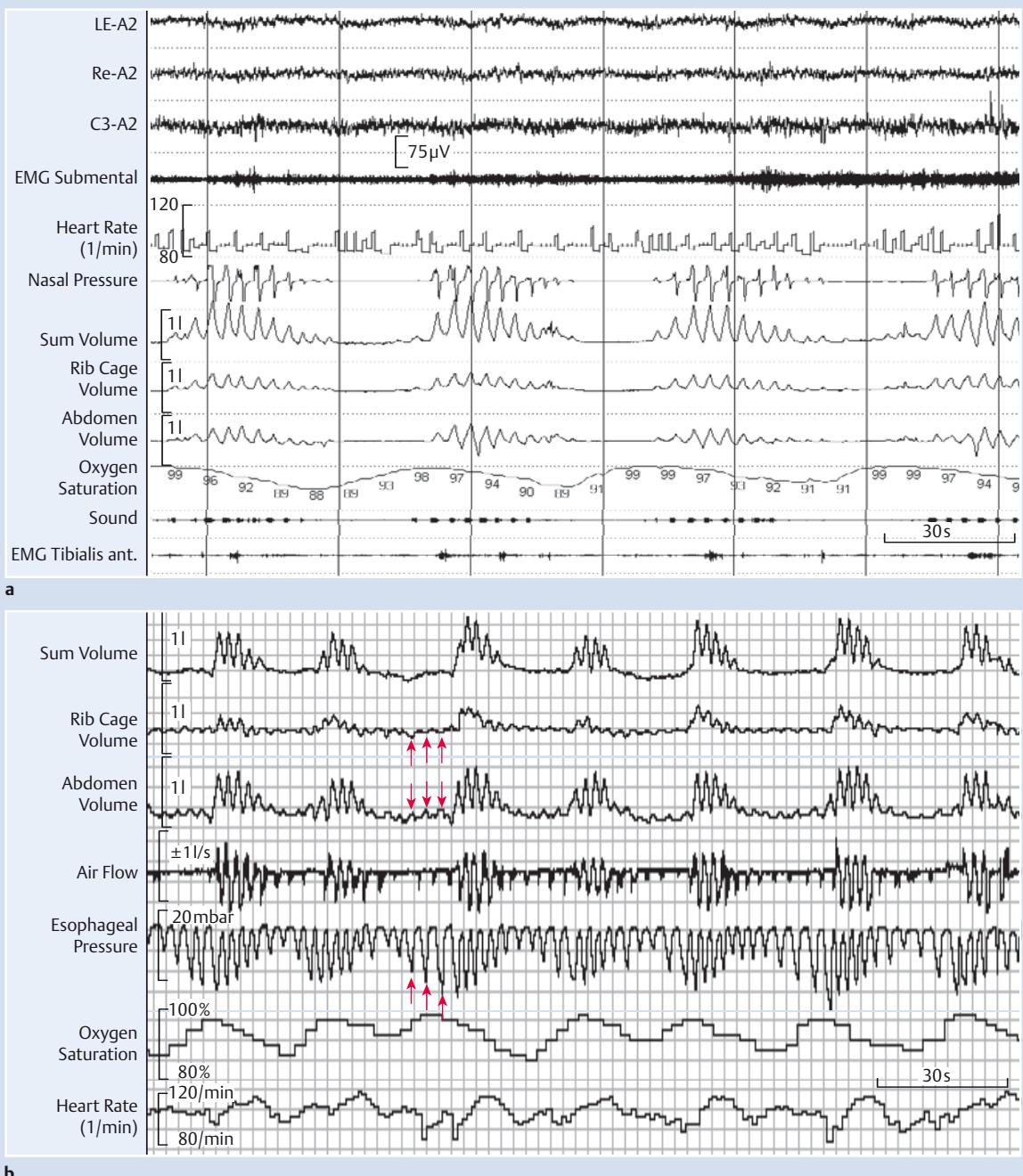


Abb. 6.68 Polysomnografie.

- a** Polysomnografische Aufzeichnung bei einem Patienten mit Cheyne-Stokes-Atmung bei schwerer Herzinsuffizienz. Das zyklische An- und Abschwellen der Ventilation mit repetitiven zentralen Apnoen kann mittels Aufzeichnung der Druckkurve am Naseneingang (Nasendruck) und mittels Sensoren eines respiratorischen Induktionsplethysmografen (Thoraxvolumen, Abdomenvolumen, Summe) erfasst werden. Die zyklischen Sauerstoffdesaturationen treten mit zeitlicher Verzögerung nach Ende der Apnoen auf. Jede Atemunterbrechung führt zu einer im Elektroenzephalogramm, Elektromyogramm (EMG) und Elektrokulogramm erkennbaren Weckreaktion.
- b** Polygrafische Aufzeichnung bei obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom. Während jeder durch obere Atemwegsobstruktion bedingten Unterbrechung des Atemflusses kommt es zu zunehmenden pleuralen Druckschwankungen (Pfeile). Die Herzfrequenz sinkt im Verlauf der Apnoen ab und steigt während der Weckreaktionen überschießend wieder an. Die arterielle Sauerstoffsättigung zeigt zyklische Schwankungen.

*Obstruktive Apnoen/Hypopnoen*, die auf einem partiellen oder vollständigen intermittierenden Verschluss der oberen Atemwege beruhen, sind anhand der persistierenden (paradoxen) Bewegungen von Thorax und Abdomen während der Atempause erkennbar. Bei *zentralen Apnoen/Hypopnoen* fällt der Effort der Atemmuskulatur intermittierend aus oder ist stark reduziert (► Abb. 6.69).

Das Ausmaß der schlafbezogenen Atemstörung wird durch die durchschnittliche Anzahl Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf, den *Apnoe/Hypopnoe-Index*, durch die Anzahl von arteriellen Sauerstoffsättigungen um mehr als 3 % oder 4 % und weitere Indizes quantifiziert.

Die Diagnose der schlafassoziierten Hypoventilation erfordert eine Messung des  $\text{pCO}_2$  durch arterielle Blutentnahme oder transkutane Messung.

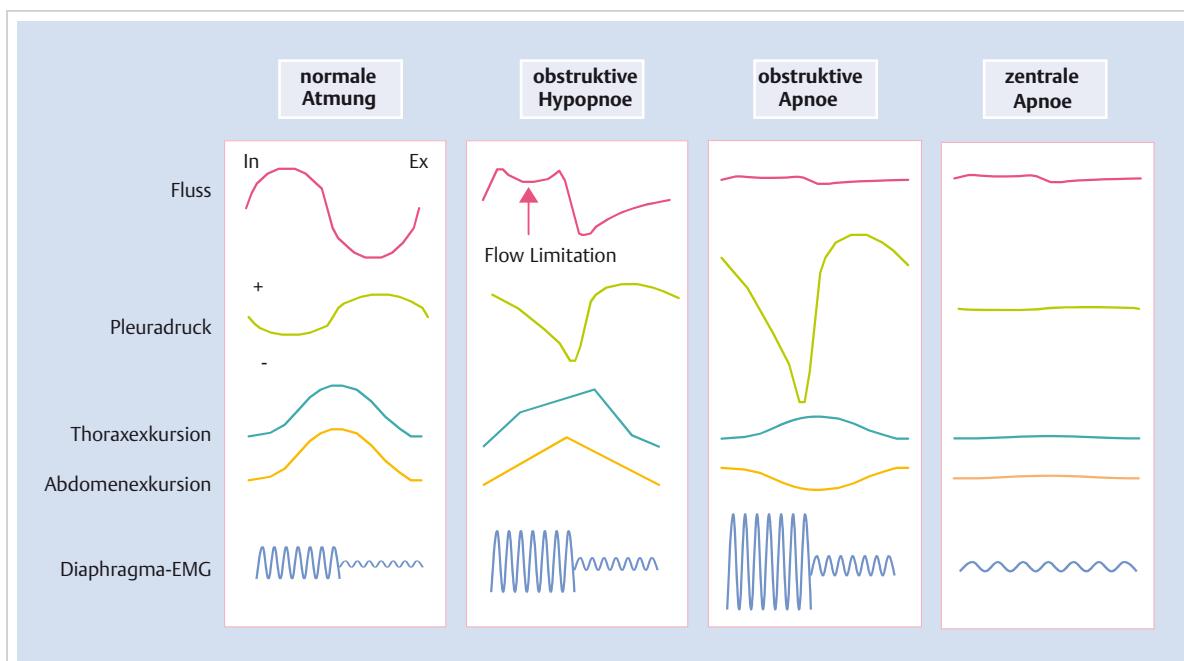
## Cheyne-Stokes-Atmung

Diese Atemregulationsstörung wird bei schwerer Herzinsuffizienz vor allem im Schlaf, aber auch im Wachzustand beobachtet. Es kommt zu periodischem An- und Abschwellen der Ventilation mit hyperventilatorischen Phasen und zentralen Apnoen oder Hypopnoen (► Abb. 6.68a). Eine vermehrte Ansprechbarkeit des Atemzentrums auf  $\text{CO}_2$  mit Hyperventilation, eine verlängerte Kreislaufzeit und eine gestörte Atemmechanik durch Lungenstauung werden als Ursachen vermutet. Die Cheyne-Stokes-Atmung ist mit einer schlechten Prognose verbunden. Sofern die Möglichkeiten der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie ausgeschöpft sind und eine Herztransplantation (noch) nicht möglich oder nicht indiziert ist, wird die Cheyne-Stokes-Atmung mit nächtlicher nicht invasiver Überdruckbeatmung, Sauerstoff oder Aceazolamid behandelt.

gerte Kreislaufzeit und eine gestörte Atemmechanik durch Lungenstauung werden als Ursachen vermutet. Die Cheyne-Stokes-Atmung ist mit einer schlechten Prognose verbunden. Sofern die Möglichkeiten der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie ausgeschöpft sind und eine Herztransplantation (noch) nicht möglich oder nicht indiziert ist, wird die Cheyne-Stokes-Atmung mit nächtlicher nicht invasiver Überdruckbeatmung, Sauerstoff oder Aceazolamid behandelt.

## Adipositas-Hypoventilationssyndrom

Dieses Syndrom umfasst neben einer ausgeprägten Adipositas eine chronische alveolare Hypoventilation und obstruktive Schlapfapnoen. Die ebenfalls gebräuchliche Bezeichnung „*Pickwick-Syndrom*“ geht auf die treffliche Schilderung von Charles Dickens zurück, der in den *Pickwick Papers* einen dicken Jüngling („fat boy“) beschrieb, der unter extremer Einschlafneigung litt. Als Folge der chronischen Hypoventilation entwickelt sich beim Adipositas-Hypoventilationssyndrom ein *Cor pulmonale*. Die wichtigste Behandlung besteht in einer Gewichtsreduktion. Bis diese erreicht wird, empfiehlt sich eine nächtliche Überdruckbeatmung, die meist zur raschen Besserung der Symptome der Hypoventilation und Schlapfapnoe führt.



**Abb. 6.69 Befunde bei Apnoe und Hypopnoe.** Unter einer Apnoe oder Hypopnoe versteht man eine Unterbrechung oder eine Reduktion des Atemflusses während 10 s oder länger. Bei obstruktiven, auf einem partiellen oder vollständigen Verschluss der oberen Atemwege beruhenden Apnoen/Hypopnoen ist der Effort der Atemmuskulatur erhalten oder sogar gesteigert. Entsprechend ist die Amplitude des Zwerchfell-EMG erhöht und die pleuralen Druckschwankungen sind ausgeprägt. Typischerweise kommt es zu paradoxen thorakoabdominalen Atemexkursionen. Bei zentralen Apnoen sind dagegen weder eine Zwerchfell-EMG-Aktivität noch pleurale Druckschwankungen oder Bewegungen der Brustwand erkennbar.

## Literatur

### ► Weiterführende Literatur

- [1] Barreiros AP, Otto G, Kahlen B et al. Familial amyloidosis: Great progress for an orphan disease. *J Hepatol* 2015; 62: 483–485
- [2] Bloch KE, Brack T. Central sleep apnoea. In: Palange P, Simonds A, eds. ERS Handbook of Respiratory Medicine. 2<sup>nd</sup>. ed. Lausanne: European Respiratory Society 2013; Chapter 15: 488–502
- [3] Bloch KE, Georgescu CL, Russi EW et al. Gain and subsequent loss of lung function after lung volume reduction surgery in cases of severe emphysema with different morphologic patterns. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 845–854
- [4] Bonow RO. Chronic mitral regurgitation and aortic regurgitation: have indications for surgery changed? *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 693–701
- [5] Borlaug BA, Colucci WS. Treatment and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction. 2016. Im Internet: <http://www.uptodate.com>; Stand: 01.06.2016
- [6] Boyle AJ. The heart and infectious diseases. In: Topol EJ, ed. Textbook of Cardiovascular Medicine. 2<sup>nd</sup>. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002: 850–851
- [7] Brack T, Randerath W, Bloch KE. Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure: prevalence, causes, consequences and treatments. *Respiration* 2012; 83: 165–176
- [8] Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373: 82–93
- [9] Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, eds. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2<sup>nd</sup>. ed. Oxford: Oxford University Press; 2009
- [10] Coelho R, Adams D, Silva A et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2013; 369: 819–829
- [11] Colucci WS. Evaluation of the patient with suspected heart failure. 2015. Im Internet: <http://www.uptodate.com>; Stand: 01.06.2016
- [12] Constant J. Essentials of Bedside Cardiology. New York: Springer Science; 2003
- [13] De Backer W. Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. In: Palange P, Simonds A, eds. ERS Handbook of Respiratory Medicine. 2<sup>nd</sup>. ed. Lausanne: European Respiratory Society; 2013
- [14] Felker GM, Thompson RE, Hare JM et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342:1077–1084
- [15] Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am J Resp Crit Care Med* 2007; 176: 957–969
- [16] Gersh BJ. Auscultation of cardiac murmurs in adults. 2015. Im Internet: <http://www.uptodate.com>; Stand: 01.06.2016
- [17] Givertz MM, Colucci Wilson S, Braunwald E. Clinical Aspects of Heart Failure; Pulmonary Edema, High-Output Failure. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, eds. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005: 539–568
- [18] Givertz MM, Haghishat A. High-output heart failure. 2016. Im Internet: <http://www.uptodate.com>; Stand: 01.06.2016
- [19] Haslet C, Chilvers ER, Boon NA et al. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 19<sup>th</sup>. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002
- [20] Herman DS, Lam L, Taylor M et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 619–628
- [21] Hooper MM. The new definition of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 790–791
- [22] Kazimierzak A, Krzesiński P, Krzyżanowski K et al. Sleep-disordered breathing in patients with heart failure: new trends in therapy. *Bio-med Res Int* 2013; 2013: 459 613
- [23] Kovacs G, Berghold A, Scheidl S et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 790–791
- [24] Magnani JW, Dec GW. Myocarditis. Current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006; 113: 876–890
- [25] Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807–1816
- [26] Mason JW. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 5–10
- [27] McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–1847
- [28] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338
- [29] National Emphysema Treatment Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348: 2059–2073
- [30] Nohria A, Tsang SW, Fang JC et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1797–1804
- [31] Nussbaumer-Ochsner Y, Bloch KE. High-altitude disease. In: Palange P, Simonds A, eds. ERS Handbook of Respiratory Medicine. 2<sup>nd</sup>. ed. Lausanne: European Respiratory Society 2013; Chapter 10: 361–365
- [32] Nussbaumer-Ochsner Y, Bloch KE. Lessons from high-altitude physiology. *Breathe* 2007; 4: 123–132
- [33] Oechslin EN, Jost CH, Rojas JR et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 493–500
- [34] Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. The Echo Manual, 2<sup>nd</sup>. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999
- [35] Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948–968
- [36] Pillichow K, Nava A, Basso C et al. Mutation in Desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 113: 1171–1179
- [37] Pinto DS, Kociol RD. Evaluation of acute decompensated heart failure. 2015. Im Internet: <http://www.uptodate.com>; Stand: 01.06.2016
- [38] Pyatt JR, Dubey G. Peripartum cardiomyopathy: current understanding, comprehensive management review and new developments. *Postgrad Med J* 2011; 87: 34–39
- [39] Rapezzi C, Quarta CC, Riva L et al. Transthyretin-related amyloidosis and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 398–408
- [40] Rauch PJ, Müllhaupt B, Biedermann L et al. Systemische Amyloidosen. *Schweiz Med Forum* 2014; 14: 943–948
- [41] Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003; 361: 1533–1544
- [42] Sagristà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Candell-Riera J et al. Transient cardiac constriction: an unrecognized pattern of evolution in effusive acute idiopathic pericarditis. *Am J Cardiol* 1987; 59: 961–966
- [43] Senn O, Brack T, Matthews F et al. Randomized short-term trial of two auto CPAP devices vs. fixed CPAP for treatment of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1506–1511
- [44] Stortecky S, Suter TM. Insights into cardiovascular side-effects of modern anticancer therapeutics. *Curr Opin Oncol* 2010; 22: 312–317
- [45] West JB. Pulmonary Pathophysiology: The Essentials. 8<sup>th</sup>. ed. Baltimore: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2013
- [46] West JB. Respiratory Physiology: The Essentials. 9<sup>th</sup>. ed. Baltimore: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2012
- [47] White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1363–1370
- [48] Yumino D, Bradley TD. Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 226–236
- [49] Zile MR, Gaasch WH. Pathophysiology of diastolic heart failure. 2014. Im Internet: <http://www.uptodate.com>; Stand: 01.06.2016

### ► Leitlinien

- [50] 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Im Internet: <http://circ.ahajournals.org/content/129/23/2440.long>; Stand: 01.06.2016
- [51] 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension – web addenda. Im Internet: <http://www.escardio.org>.

- org/static\_file/Escardio/Guidelines/Publications/PAH/2015%20ESC-ERS%20Gles%20PH-Web%20addenda-ehv317.pdf; Stand: 01.06.2016
- [52] Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J 2014; 35: 2733–2779. Im Internet: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/35/39/2733.long>; Stand: 01.06.2016
- [53] European Society of Cardiology. ESC Clinical Practice Guidelines: Acute and Chronic Heart Failure. 2016. Im Internet: <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure>; Stand: 01.06.2016

► Websites

- [54] Global Initiative for Asthma (GINA): <http://www.ginasthma.org>; Stand: 01.06.2016
- [55] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): <http://www.goldcopd.com>; Stand: 01.06.2016
- [56] Global Lung Function Initiative: Im Internet: <http://www.ers-education.org/guidelines/global-lung-function-initiative.aspx>; Stand: 01.06.2016

## Kapitel 7

# Zyanose

7.1	Überblick und Einteilung	296
7.2	Differenzialdiagnostisches Management	297
7.3	Hämoglobinzyanose	306
7.4	Hämiglobinzyanose	310
7.5	Pseudozyanose	312

# 7 Zyanose

M. Greutmann, T. F. Lüscher

## 7.1 Überblick und Einteilung



### Kernpunkte

- Der Begriff Zyanose beschreibt eine bläulich-violette Verfärbung von Haut und Schleimhäuten, bedingt durch einen erhöhten Anteil an nicht oxygeniertem Hämoglobin ( $\geq 5 \text{ g/dl}$ ) oder eine erhöhte Konzentration von Hämiglobin (Methämoglobin) im Blut ( $\geq 1,5 \text{ g/dl}$ ).
- Der Begriff Hämoglobinzyanose umschreibt alle Formen der Zyanose, die durch eine verminderte Sauerstoffsättigung des normalen Hämoglobins bedingt sind.
- Eine Einteilung der verschiedenen Formen der Zyanose kann nach pathophysiologischen (z. B. verminderte systemarterielle Sauerstoffsättigung, erhöhte Konzentration von Hämiglobin) oder ätiologischen (kardiale Zyanose, pulmonale Zyanose etc.) Gesichtspunkten erfolgen.
- Wichtig für den klinischen Alltag und das diagnostische Vorgehen ist der zeitliche Verlauf des Auftretens einer Zyanose (akut oder chronisch).
- Eine zentrale Zyanose ist bedingt durch eine Hypoxämie und damit einen erhöhten Anteil an deoxygeniertem Hämoglobin im systemarteriellen Blut. Sie manifestiert sich an Haut und Schleimhäuten. Eine periphere Zyanose ist bedingt durch eine vermehrte Sauerstoffausschöpfung durch Verlangsamung des Blutflusses in den Akren, die dabei zyanotisch verfärbt sind. Bei der peripheren Zyanose fehlt die bläuliche Verfärbung der Schleimhäute.
- Lungenerkrankungen (Asthma, COPD, Emphysem, Lungenfibrose) sind die häufigsten Ursachen einer Zyanose. Diese Krankheitsbilder werden in Kap. 6.3 abgehandelt, weil bei Lungenerkrankungen meist Dyspnoe das Leitsymptom ist.
- Im Mittelpunkt dieses Kapitels stehen angeborene Herzfehler (Vitien) mit Rechts-links-Shunt und dadurch bedingter zentraler Zyanose sowie die verschiedenen seltenen Formen der Hämoglobinzyanose (= erhöhtes Methämoglobin).

### Definitionen



- Systemvenöses Blut: entsättigtes, deoxygeniertes Blut, das über die Hohlvenen zum Herzen zurücktransportiert wird
- Systemarterielles Blut: Blut, das aus dem Herzen in die Systemzirkulation (Aorta) ausgeworfen wird
- Pulmonalvenöses Blut: Blut, das über die Pulmonalvenen zurück ins Herz gelangt

- Zyanose: bläulich-violette Verfärbung der Haut und der Schleimhäute
- Zentrale Zyanose: Zyanose bedingt durch eine Hypoxämie und damit einen erhöhten Anteil an deoxygeniertem Hämoglobin im systemarteriellen Blut. Diese Form der Zyanose manifestiert sich an Haut und Schleimhäuten.
- Periphere Zyanose: Zyanose bedingt durch eine vermehrte Sauerstoffausschöpfung im Kapillarblut. Bei dieser Form der Zyanose besteht keine systemarterielle Hypoxämie, und die Schleimhäute sind nicht betroffen.
- Relative Anämie: eine entsprechend der chronischen arteriellen Hypoxämie inadäquat ausgeprägte sekundäre Erythrozytose (der Hämoglobinwert ist für die tiefe arterielle Sauerstoffsättigung zu tief, kann aber absolut noch im Normbereich liegen)
- Vitium: Überbegriff und Synonym für einen angeborenen Herzfehler
- Eisenmenger-Syndrom: Entwicklung einer irreversiblen pulmonalarteriellen Hypertonie auf dem Boden eines lange bestehenden Links-rechts-Shunts mit konsekutiver „Shunt-Umkehr“ zu einem bidirektionalen und schließlich präferentiellen Rechts-links-Shunt mit stetig progredienter Zyanose

### 7.1.1 Einteilung und Ursachen

Die Zyanose ist kein Symptom, sondern ein klinischer Befund. Sie kann nach pathophysiologischen oder ätiologischen Gesichtspunkten eingeteilt werden oder nach dem zeitlichen Verlauf ihres klinischen Auftretens (akut oder chronisch).

Eine ätiologische Einteilung anhand ihrer Erscheinungsform ist in ▶ Tab. 7.1 wiedergegeben.

**Tab. 7.1** Ätiologische Einteilung der Zyanose.

zentrale Zyanose	periphere Zyanose
<b>verminderte systemarterielle Sauerstoffsättigung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>funktionell bei Kälteexposition</li> <li>vermindertes Herzzeitvolumen</li> <li>lokale arterielle oder venöse Durchblutungsstörung</li> </ul>
<b>Hämoglobinopathien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>verminderter Sauerstoffgehalt der Umgebungsluft (große Höhe)</li> <li>Lungenparenchymerkrankungen mit vermindertem pulmonalem Sauerstoffaustausch</li> <li>anatomische Rechts-links-Shunts           <ul style="list-style-type: none"> <li>kardiale Rechts-links-Shunts (angeborene Herzfehler)</li> <li>pulmonale arteriovenöse Fisteln</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Methämoglobinämie (angeboren oder erworben)</li> <li>Sulfhämoglobinämie</li> </ul>

► **Hämoglobinzyanose, zentral und peripher.** Die häufigste Form der Zyanose ist die Hämoglobinzyanose. Man unterscheidet die zentrale Zyanose, die eine Hypoxämie im systemarteriellen Blut zugrunde liegt, von der peripheren Zyanose, die durch eine vermehrte Sauerstoffausschöpfung des Kapillarblutes zustande kommt. Beiden gemeinsam ist ein erhöhter Anteil an reduziertem (nicht oxygeniertem) Hämoglobin im Kapillarblut, der die betroffenen Patienten zyanotisch erscheinen lässt. Die zentrale Zyanose wird durch eine verminderte Sauerstoffkonzentration in der Einatmungsluft (große Höhe), einen kardialen oder pulmonalen Rechts-links-Shunt oder durch eine verminderte Oxygenierung des Blutes in den Lungen aufgrund einer primären Lungenerkrankung verursacht.

Bei der chronischen zentralen, nicht aber der chronischen peripheren Zyanose kommt es im Rahmen einer physiologischen Adaptation auf den verminderten Sauerstoffpartialdruck im systemarteriellen Blut zu einer sekundären Erythrozytose und damit durch Erhöhung der Hämoglobinkonzentration zu einer erhöhten Sauerstofftransportfähigkeit.

► **Hämiglobinzyanose.** Seltener kann eine erhöhte Konzentration von Hämiglobin (der *oxidierten Form* des Hämoglobins) zu klinischen Zeichen der Zyanose führen.

► **Pseudozyanose.** Von der echten Zyanose abgrenzen ist die Pseudozyanose. Sie entsteht durch Ablagerung von *Farbpigmenten* in oder auf der Haut.

## 7.1.2 Symptomatik

Die Symptome, die mit einer Zyanose einhergehen, sind abhängig von deren Ätiologie. Meist besteht eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit, teils mit Anstrengungs- oder sogar Ruhedyspnoe. Während Krankheitsbilder, die zu einer akut auftretenden Zyanose führen, oft mit ausgeprägter Dyspnoe verbunden sind, berichten Menschen mit chronischer Zyanose aufgrund eines Herzfehlers, die sich über Jahre entwickelt hat oder gar seit Geburt besteht, oft kaum über Symptome.

# 7.2 Differenzialdiagnostisches Management

## 7.2.1 Anamnese

Bei zyanotischen Patienten ist die Anamnese Ausgangspunkt der differenzialdiagnostischen Überlegung. Das Erfragen von Symptomen einer Lungenerkrankung und die Raucheranamnese sind wichtig für die Unterscheidung zwischen kardial und pulmonal bedingter Zyanose.



### Merke

Es gilt zu ergründen, ob die Zyanose bereits seit Geburt bestand oder erst später aufgetreten ist. Bereits diese einfache Einteilung erlaubt eine grobe Differenzialdiagnose (► Tab. 7.2).

Zudem ist es wichtig zu erfahren, ob während der Kindheit bereits Symptome vorhanden waren, die Leistungsfähigkeit eingeschränkt war und ob einst ein „Herzgeräusch“ bemerkt wurde. So berichten z. B. Patienten, die aufgrund eines in der Kindheit nicht diagnostizierten Ventrikelseptumdefektes (VSD) ein Eisenmenger-Syndrom entwickeln, über ein lautes Herzgeräusch, das später (bei Druckausgleich zwischen den Kammern) verschwunden sei.

► **Fremdanamnese und Patientenakte.** Bei Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten mit angeborenen Herzfehlern, die oft bereits als Babys ihre ersten Operationen hatten, kann es sinnvoll sein, ergänzende Informationen von Angehörigen zu erhalten. Bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern ist es zudem von zentraler Bedeutung, Akten früherer Untersuchungen und insbesondere Operationsberichte von reparativen oder palliativen Herzoperationen zu besorgen, ohne die die modifizierte kardiale Anatomie eines Patienten oft nicht verstanden werden kann. Die meisten Kinderkliniken bewahren Operationsberichte länger auf als gewöhnliche Akten.

► **Akut versus chronisch auftretende Zyanose.** Bei Auftreten oder Verschlechterung einer Zyanose im Erwachsenenalter ist der zeitliche Verlauf der Entstehung für den Differenzialdiagnose und klinische Präsentation viel entscheidender als die absolute Ausprägung der Hypoxämie (► Tab. 7.3).

Tab. 7.2 Differenzialdiagnose der Zyanose.

Bestehen der Zyanose seit Geburt	Auftreten der Zyanose im Verlaufe des Lebens
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herzfehler mit obligatem Rechts-links-Shunt ohne intrakardiale Reparatur</li> <li>• Herzfehler mit fakultativem Rechts-links-Shunt (z. B. Ebstein-Anomalie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungenerkrankungen</li> <li>• Eisenmenger-Syndrom</li> <li>• Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom</li> <li>• Lungenembolie mit neu aufgetretenem Rechts-links-Shunt über ein PFO</li> <li>• Auftreten venovenöser Kollateralen bei Patienten nach Fontan-Operation</li> </ul>
PFO: offenes Foramen ovale	



Tab. 7.3 Differenzialdiagnose der Zyanose im Erwachsenenalter.

kardial bedingte Zyanose	pulmonal bedingte Zyanose
<b>akutes Auftreten oder akute Verschlechterung</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• akuter Verschluss eines chirurgischen aortopulmonalen Shunts</li> <li>• akute Veränderung des pulmonalen und/oder systemischen Gefäßwiderstandes           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ „Blue Spells“ bei Fallot-Tetralogie</li> <li>◦ Schwangerschaft</li> <li>◦ Allgemein- oder Regionalanästhesie (Spinalanästhesie!)</li> <li>◦ Sepsis</li> <li>◦ Afterload-senkende Medikamente (z. B. ACE-Hemmer)</li> <li>◦ Low cardiac Output</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute Lungenembolie, Fettembolie, Fruchtwasserembolie</li> <li>• akute Verlegung der Atemwege (Aspiration, Laryngospasmus, Asthmaanfall)</li> <li>• Pneumothorax, Spannungspneumothorax</li> <li>• akutes kardiales oder nicht kardiales Lungenödem</li> </ul>
<b>langses Auftreten/langsame Verschlechterung</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progression eines Eisenmenger-Syndroms</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progression der pulmonalen Grunderkrankung</li> <li>• pulmonale arteriovenöse Shunts (Morbus Osler, Leberzirrhose)</li> </ul>

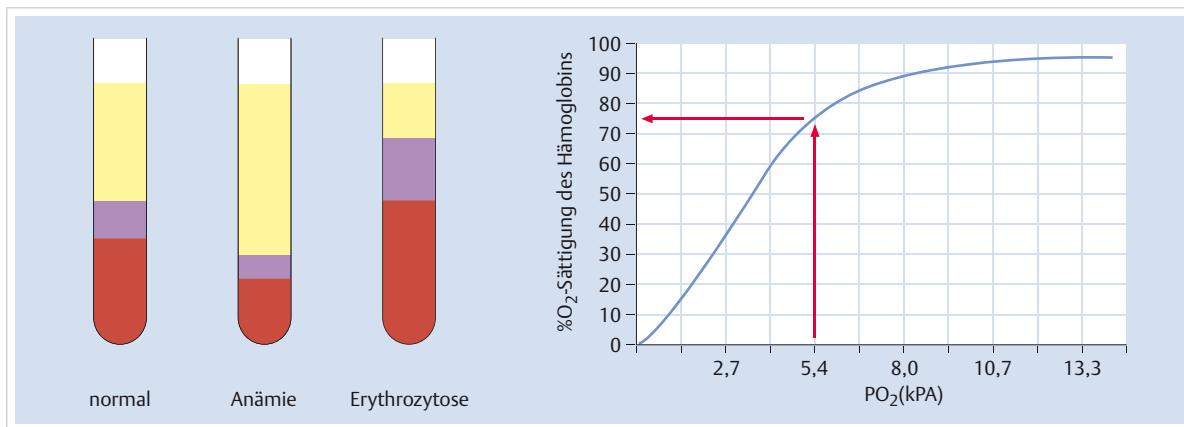


Abb. 7.1 Einfluss des Hämatokrits auf die Ausprägung der Zyanose. Der Sauerstoffsättigungsgrad des Blutes wird durch den Sauerstoffpartialdruck und die Steilheit der Sauerstoffdissoziationskurve des Hämoglobins bestimmt. In diesem Beispiel beträgt die Sauerstoffsättigung 75 % bei einem Sauerstoffpartialdruck von 5,4 kPa. Bei normalem Hämoglobinwert (Hb 15 g/dl, Hämatokrit 45 %) beträgt die absolute Konzentration an reduziertem Hämoglobin 3,75 g/dl und der Patient erscheint nicht zyanotisch. Bei einem anämischen Patienten mit einer Hämoglobinkonzentration von 8 g/dl wäre der Anteil an reduziertem Hämoglobin gar nur 2 g/dl. Im Gegensatz dazu beträgt bei einem Patienten mit einem hohen Hämoglobinvwert von 22 g/dl (sekundäre Erythrozytose) die Konzentration des reduzierten Hämoglobins 5,5 g/dl und der Patient erscheint damit zyanotisch.

Eine *langsam auftretende* Zyanose als Folge einer progradienten Hypoxämie wird oft erstaunlich gut toleriert. Die sekundäre Erythrozytose, bedingt durch die aufgrund der Hypoxämie erhöhte Produktion von Erythropoetin, ist dabei von entscheidender Bedeutung. Die isolierte Erhöhung der Erythrozytenzahl – und damit der Hämoglobinkonzentration im Blut – sowie eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve beim Patienten mit chronischer Hypoxämie sind wichtige Adaptationsmechanismen zur Aufrechterhaltung der geweblichen Sauerstoffversorgung. Ein Eisenmangel kann diese wichtigen Kompensationsvorgänge empfindlich stören und zudem die rheologischen Eigenschaften der Erythrozyten verschlechtern.

Bei *akut auftretender* oder sich akut verschlechternder Hypoxämie bleibt keine Zeit für diese Adaptationsmechanismen, die Patienten entwickeln daher umgehend Dyspnoe und können rasch dekompensieren.

## 7.2.2 Klinische Untersuchung

Für die Ausprägung der Zyanose ist der absolute Anteil an reduziertem Hämoglobin entscheidend. Die häufigste Form, die Hämoglobinzyanose, wird klinisch manifest, wenn die Konzentration an reduziertem Hämoglobin im Kapillarblut 5 g/dl überschreitet. Die Sauerstoffsättigung – und damit der prozentuale Anteil an reduziertem Hämoglobin – wird durch den Sauerstoffpartialdruck bestimmt (► Abb. 7.1). Bei einem gegebenen Sauerstoffpartialdruck hängt der absolute Gehalt an reduziertem Hämoglobin somit stark vom Hämatokrit ab, und eine Anämie oder eine relative Anämie können das klinische Auftreten einer Zyanose verschleiern.

► **Inspektion.** Klinisch manifestiert sich die zentrale Zyanose an *Haut und Schleimhäuten*. Besonders ausgeprägt



Abb. 7.2 Zyanose von Lippen, Zunge und Nasenspitze.  
Patientin mit Eisenmenger-Syndrom.



Abb. 7.3 Dilatierte hyperämische konjunktivale Gefäße. Pa-  
tientin mit Eisenmenger-Syndrom.

tritt sie meist an Lippen und Akren in Erscheinung (► Abb. 7.2). Im Gegensatz zu Patienten mit zentraler Zyanose weisen jene mit peripherer Zyanose oft die typischen Zeichen einer „Zentralisation“ auf, und die Extremitäten fühlen sich kühl an. Da Patienten mit peripherer Zyanose einen normalen systemarteriellen Sauerstoffpartialdruck haben, fehlt zudem die Beteiligung der Schleimhäute (rosige Zunge).

Die chronische Hypoxämie führt oft zur Dilatation von Arteriolen und Kapillaren, was besonders gut an den *konjunktivalen Gefäßen* erkennbar ist (► Abb. 7.3).

*Trommelschlegelfinger* und *Uhrglasnägel* (englisch: „Clubbing“), kolbige Aufreibungen der Finger- und Zehenendglieder, sind charakteristische klinische Befunde

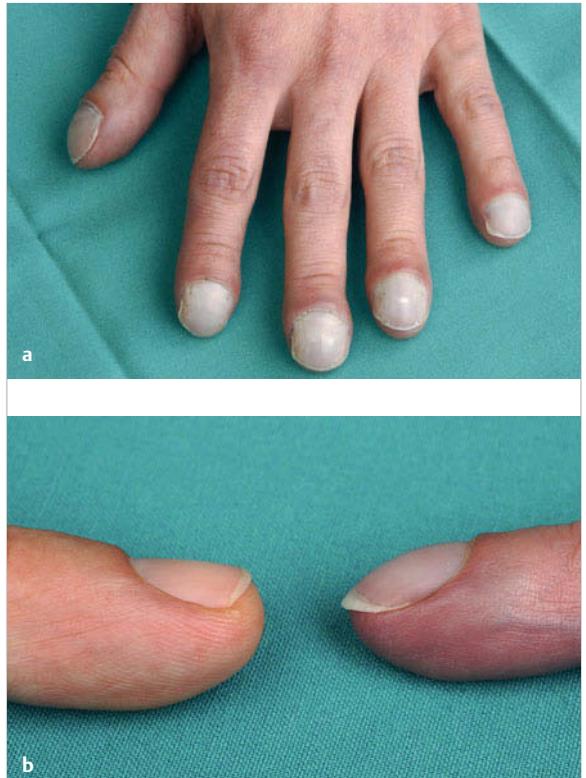


Abb. 7.4 Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger.  
a Kolbige Aufreibungen der Finger- und Zehenendglieder.  
b Detailaufnahme mit normalem Finger zum Vergleich.



Abb. 7.5 Hand bei Zyanose. Hand eines 29-jährigen Patienten  
mit schwerer Herzinsuffizienz und stark verminderter Herz-  
zeitvolumen (rechts) und zum Vergleich die Hand seiner Mutter  
(links).

bei Patienten mit chronischer zentraler Zyanose, nicht aber bei peripherer Zyanose (► Abb. 7.4 und ► Abb. 7.5). Trommelschlegelfinger können auch bestehen bleiben, nachdem eine langjährige Zyanose, z.B. durch chirurgische Reparatur eines zyanotischen Herzfehlers im Erwachsenenalter, beseitigt wurde.





Abb. 7.6 Differenzialzyanose bei Eisenmenger-Syndrom infolge eines offenen Ductus arteriosus Botalli. Im Gegensatz zur rechten Hand ist der linke Fuß zyanotisch und die Zehenendglieder weisen Uhrglasnägel und Clubbing auf (mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. Erwin Oechslin, Toronto, Kanada).



### Merke



Bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom aufgrund eines offenen Ductus arteriosus fehlen Zyanose und Clubbing an der oberen Körperhälfte (der Rechts-links-Shunt erfolgt distal der linken A. subclavia), die unteren Extremitäten weisen aber die typischen Veränderungen auf und man spricht bei diesen Patienten von einer *Differenzialzyanose* (► Abb. 7.6). Bei jedem Patienten mit neu diagnostizierter pulmonaler arterieller Hypertonie muss deshalb eine Inspektion der Zehen mit transkutaner Messung der Sauerstoffsättigung an Finger und Zehen erfolgen, um den Patienten mit Eisenmenger-Syndrom bei offenem Ductus arteriosus nicht zu verpassen.

Für die Differenzialdiagnose der Zyanose ist auf *thorakale Narben* früherer herz- und thoraxchirurgischer Eingriffe zu achten, da diese wichtige Hinweise auf die chirurgische Vorgeschichte ergeben.

*Thoraxdeformitäten* und Wirbelsäulenfehlstellungen (Skoliosen) sind bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern häufig und können zu einer restriktiven Ventilationsstörung der Lungen beitragen.

► **Herzpalpation.** Bei der Herzpalpation ist insbesondere auf ein Schwingen zu achten. Dieses tritt auf, wenn große Turbulenzen im Blutstrom entstehen. Bei Patienten mit zyanotischen Herzvitien findet sich ein palpables Schwingen typischerweise bei chirurgisch angelegten aortopulmonalen Shunt-Verbindungen oder schweren Stenosen des subpulmonalen Ausflusstraktes (z.B. schwere Pulmonalstenose). Bei rascher klinischer Verschlechterung mit verstärkter Zyanose kann das Fehlen eines vormals gut pal-

pablen Schwingens ein wichtiger Hinweis für den thrombotischen Verschluss eines aortopulmonalen Shunts sein.

► **Herzauskultation.** Bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern können je nach spezifischem Vitium eine Vielzahl unterschiedlicher Variationen der Herzschläge und eine Vielzahl von Geräuschen auskultiert werden. Oft ist es schwierig, alleine anhand des Auskultationsbefundes auf die zugrunde liegende Anatomie zu schließen. Es lohnt sich aber immer, den Auskultationsbefund sorgfältig zu erheben und zu dokumentieren.

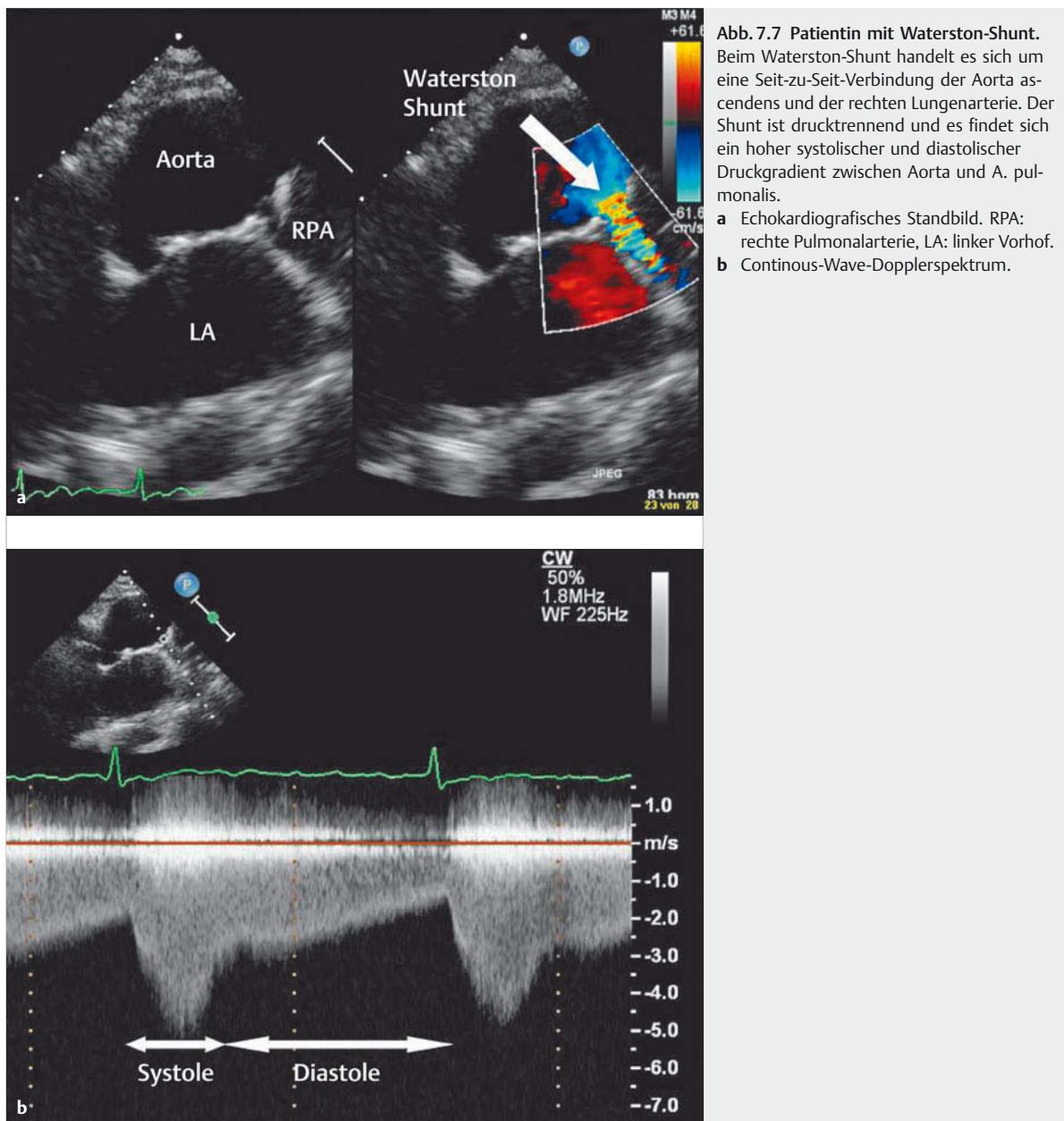
### Merke



Oft ist eine Änderung des Auskultationsbefundes im Verlauf ein wichtiger Hinweis für eine Änderung der zugrunde liegenden Hämodynamik.

*Systolische Austreibungsgeräusche* sind meist Ausdruck einer Obstruktion der Ausflussbahn des rechten oder linken Ventrikels. Es gilt dabei zu beachten, dass bei angeborenen Herzfehlern die großen Arterien, je nach Vitium und vorangegangenen Operationen, oft eine ungewöhnliche Lage haben und teils dem Sternum adhären sind. Bei diesen Patienten präsentieren sich gelegentlich milde Stenosen mit einem sehr lauten Geräusch und können sogar mit einem palpablen Schwingen vergesellschaftet sein. Geräusche, bedingt durch Veränderungen der Pulmonalklappe und der subpulmonalen atrioventrikulären Klappe, nehmen bei Inspiration durch einen vermehrten systemvenösen Rückstrom an Intensität zu. Dies hilft bei der Abgrenzung von Geräuschen der Aortenklappe und der subaortalen atrioventrikulären Klappe.

*Kontinuierliche Geräusche* (auch „Maschinengeräusche“ genannt) entstehen durch kontinuierlichen systolisch-diastolischen Blutfluss von einem Hochdruck- zu einem Niederdrucksystem (z.B. chirurgische aortopulmonale Shunts) (► Abb. 7.7). Verschwindet im zeitlichen Verlauf die diastolische Komponente oder verschwindet das Geräusch ganz, ist dies oft ein wichtiger Hinweis für die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie (Druckausgleich zwischen System- und Pulmonalzirkulation) oder den Verschluss eines chirurgischen aortopulmonalen Shunts. Beide Situationen sind von einer Verschlechterung der Zyanose gekennzeichnet, einer akuten Verschlechterung im Falle des Verschlusses eines aortopulmonalen Shunts und einer langsamen Verschlechterung bei der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie.



**Abb. 7.7 Patientin mit Waterston-Shunt.** Beim Waterston-Shunt handelt es sich um eine Seit-zu-Seit-Verbindung der Aorta ascendens und der rechten Lungenarterie. Der Shunt ist drucktrennend und es findet sich ein hoher systolischer und diastolischer Druckgradient zwischen Aorta und A. pulmonalis.

- a Echokardiografisches Standbild. RPA: rechte Pulmonalarterie, LA: linker Vorhof.
- b Continuous-Wave-Dopplerspektrum.

### 7.2.3 Einfache technische und Laboruntersuchungen

► **Pulsoxymetrie.** Die Pulsoxymetrie ist heute aus Notfallstationen, Klinik und Praxis kaum mehr wegzudenken. Sie misst die Sauerstoffsättigung im pulsatilen Blut und erlaubt somit eine einfache Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung (► Abb. 7.8). Sie ermöglicht dadurch eine elegante Unterscheidung zwischen zentraler und peripherer Zyanose. Zudem ist sie für die Langzeitbetreuung wichtig, da sie erlaubt, eine Verschlechterung rasch zu erkennen (die meisten zyanotischen Patienten wissen, wie hoch ihre „übliche“ Sauerstoffsättigung ist).



**Abb. 7.8 Pulsoxymetriegerät.** Perkutane Messung der Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut.



## Wissenswertes

### Sauerstoffgabe/Hyperoxie-Test

Eine pulmonale Zyanose lässt sich von einer kardialen oft durch einen einfachen „Sauerstofftest“ unterscheiden. Während sich die Zyanose bei einer pulmonalen Erkrankung mit verminderter Oxygenierung des Blutes in der Lunge durch die Zugabe von Sauerstoff verbessert, hat die zusätzliche Gabe von Sauerstoff bei einem Rechts-links-Shunt auf kardialer oder pulmonaler Ebene auf den Ausprägungsgrad der Zyanose bzw. der Hypoxämie typischerweise keinen wesentlichen Einfluss. Im klinischen Alltag steigt allerdings gelegentlich auch bei Patienten mit zyanotischen Herzfehlern die Sauerstoffsättigung bei Gabe von zusätzlichem Sauerstoff an. Dies kann einerseits damit erklärt werden, dass bei manchen Patienten mit kardialer Zyanose eine zusätzliche Lungenpathologie vorliegt (z. B. eine restriktive Ventilationsstörung bei Skoliose), während andererseits die Gabe von Sauerstoff den pulmonalen Gefäßwiderstand senkt und den systemischen Gefäßwiderstand erhöht, was zu einer verbesserten Lungenperfusion und damit einer verbesserten Oxygenierung des systemischen Blutes beitragen kann. Bei signifikantem Rechts-links-Shunt kommt es allerdings nie zu einer Normalisierung der Sauerstoffsättigung.

Mit dem Hyperoxie-Test kann das Ausmaß eines Rechts-links-Shunts quantifiziert werden. Allerdings erlaubt der Hyperoxie-Test keine Lokalisierung des Rechts-links-Shunts (pulmonal versus kardial).

- **Blutbild und Blutchemie.** Eine sekundäre Erythrozytose ist immer Ausdruck einer lange bestehenden Erkrankung. Sie ist ein normaler Adaptationsmechanismus und

muss von der Polycythaemia vera abgegrenzt werden (s. Polycythaemia vera (S.832)). Bei Eisenmangel kann eine adäquate sekundäre Erythrozytose ausbleiben. Es ist zu beachten, dass bei stark erhöhtem Hämatokrit (> 60 %) bei der Bestimmung des INR die Zitratmenge im Laborröhren angepasst werden muss, da sonst falsch hohe Werte gemessen werden.

### 7.2.4 Weiterführende apparative Abklärungen

► **Konventionelles Thoraxröntgen.** Bereits ein einfaches Röntgenbild des Thorax erlaubt eine grobe Abschätzung der Vergrößerung einzelner Herzkammern, gibt Hinweise zum pulmonalen Blutfluss (erhöht bei Links-rechts-Shunt, vermindert bei pulmonalarterieller Hypertonie) und liefert etwaige Zeichen einer pulmonalen Hypertonie (► Abb. 7.9). Das Vorhandensein von Fremdmaterial (Stents, Herzschrittmacher, Coils etc.) ergibt zudem oft wichtige Hinweise auf frühere Operationen oder interventionelle Eingriffe (► Abb. 7.10).



#### Merke

Im Langzeitverlauf können Veränderungen im Thoraxröntgenbild wichtige Hinweise zur Erkennung der Ursache einer etwaigen akuten oder chronischen Verschlechterung des klinischen Zustandsbildes liefern.

► **Echokardiografie.** Die Echokardiografie hat zentrale Bedeutung für Diagnose und Verlaufskontrolle von Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Sie erlaubt eine Be-

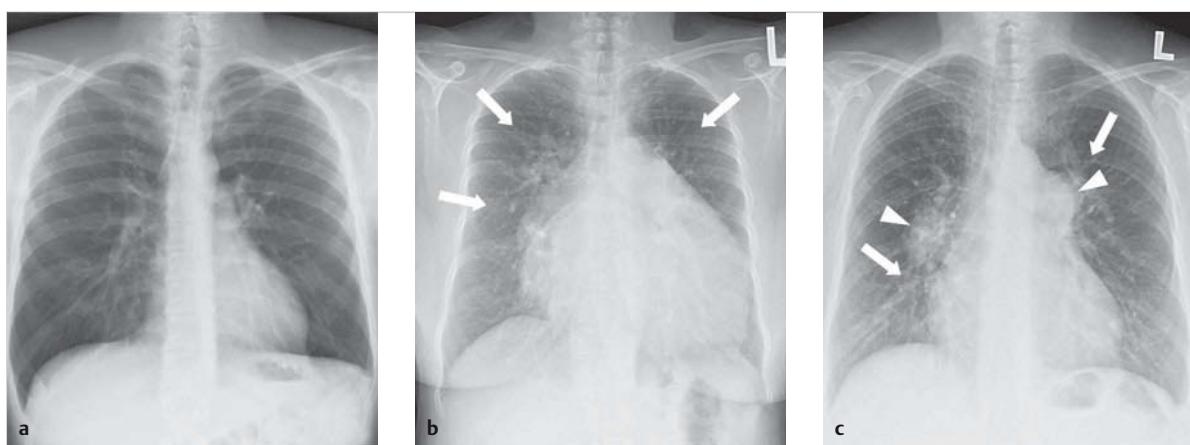
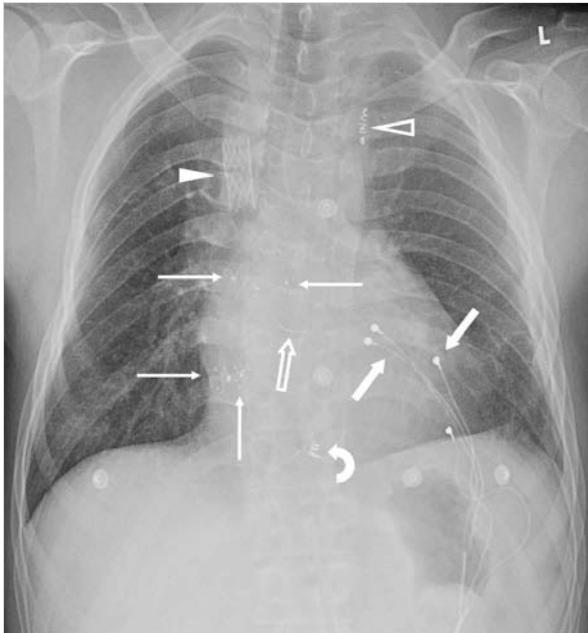


Abb. 7.9 Konventionelle Thoraxröntgenbilder.

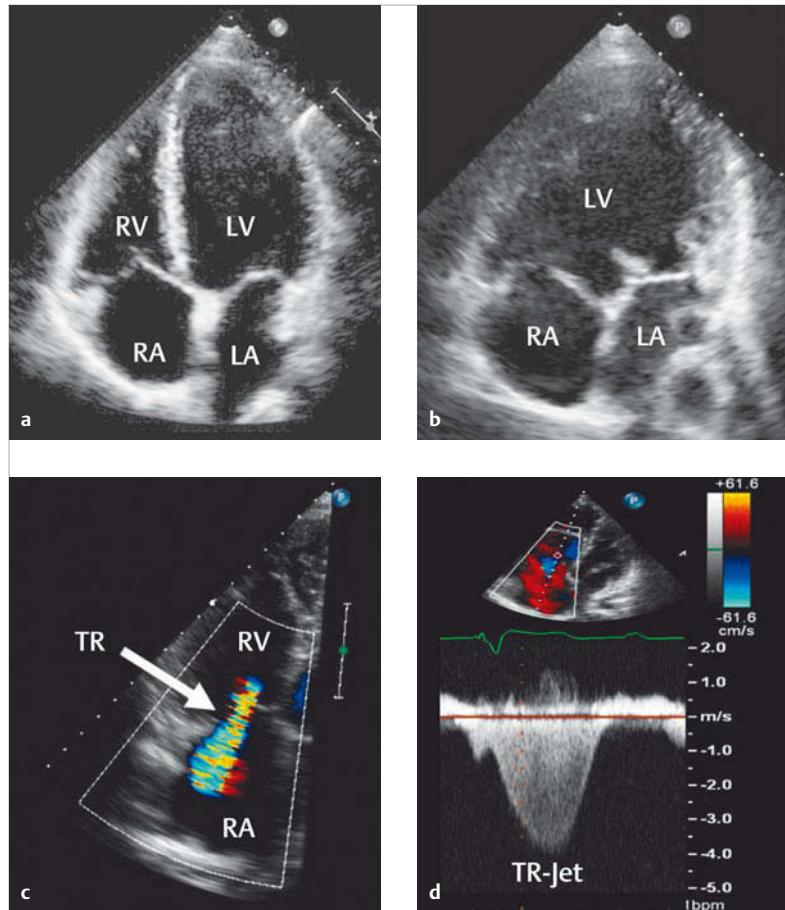
- a 35-jähriger herzgesunder Patient.
- b 59-jährige Patientin mit großem Vorhofseptumdefekt und normalem Lungenblutdruck. Man erkennt eine stark vergrößerte Herzsilhouette als Ausdruck der vergrößerten rechtsseitigen Herzkammern. Die Pfeile weisen auf die vermehrte Lungengefäßzeichnung als Ausdruck der pulmonalen Hyperzirkulation (Links-rechts-Shunt).
- c 55-jährige Patientin mit Eisenmenger-Syndrom bei großem Vorhofseptumdefekt. Die Herzsilhouette ist ebenfalls vergrößert. Die Pfeilspitzen weisen auf die stark vergrößerten zentralen Pulmonalarterien, die Pfeile auf die schmalkalibrigen peripheren Lungengefäße (Kalibersprung).

urteilung von Herzanatomie und Herzfunktion. Mittels Doppler-Technik lassen sich Schweregrade von Klappenstenosen und/oder -insuffizienzen sowie intrakardiale Druckwerte abschätzen (► Abb. 7.11).



► Weitere bildgebende Verfahren. Insbesondere die *kardiale MRT* gehört heute bei vielen angeborenen Herzfehlern zur Routine. Sie erlaubt gegenüber der Echokardiografie eine exaktere Messung von Größe und Auswurf-

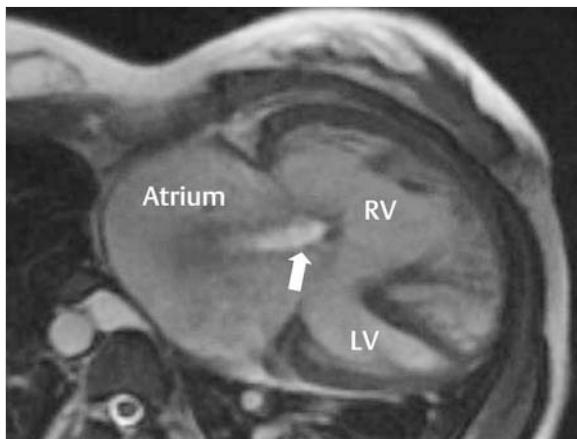
**Abb. 7.10** Thoraxröntgenbild eines Patienten mit Fontan-Palliation bei univentrikulärer Physiologie. Der Patient hatte mehrere Herzoperationen und zahlreiche interventionelle Eingriffe hinter sich. Gefüllte Pfeilspitze: Stent in der V. cava superior am Übergang zur rechten Pulmonalarterie; leere Pfeilspitze: Metall-Coil zum Verschluss einer venovenösen Kollaterale; dicke Pfeile: epikardiale Schrittmacherelektroden; gebogener Pfeil: Reste einer epikardialen Schrittmacherschraubelektrode; dünne Pfeile: Devices zum Verschluss von persistierenden Fenestrationen zwischen Fontan-Kanal und Herzvorhof.



**Abb. 7.11** Echokardiografie. LA: linker Vorhof, LV: linker Ventrikel, RA: rechter Vorhof, RV: rechter Ventrikel, TR: Trikuspidalklappe.

- a „4-Kammer-Blick“ bei einem Herzgesunden. Man erkennt die 4 Herzkammern, die Trikuspidal- und die Mitralklappe in geschlossenem Zustand.
- b „4-Kammer-Blick“ bei einer Patientin mit univentrikulärem Herzen vom „Double-Inlet-left-Ventricle“-Typ. Beide Atrioventrikulklappen münden in den linken Ventrikel. Der hypoplastische rechte Ventrikel ist auf dieser Abbildung nicht dargestellt.
- c Darstellung einer mittelschweren Trikuspidalinsuffizienz mittels Farb-Doppler.
- d Messung der Geschwindigkeit des Trikuspidalinsuffizienzjets mittels Continuous-Wave-Doppler. Daraus lässt sich über die Bernoulli-Gleichung der systolische Druck im rechten Ventrikel und damit der systolische Druck in der Lungenarterie abschätzen.





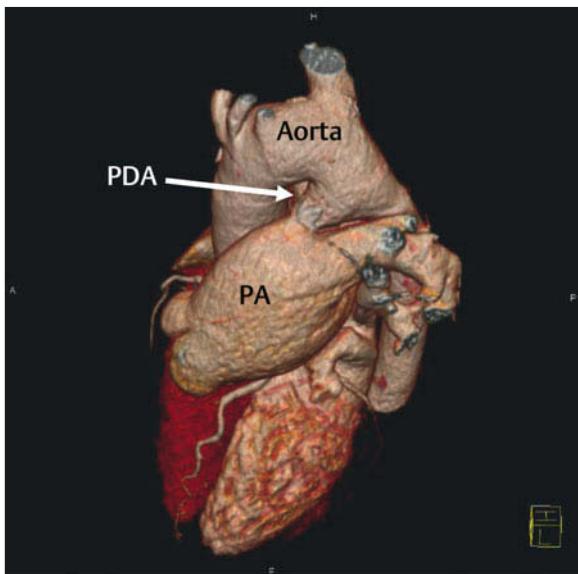
**Abb. 7.12 Univentrikuläres Herz.** Das MRT zeigt einen axialen Schnitt mit Darstellung des großen rechten (RV) und des hypoplastischen linken Ventrikels (LV) sowie des gemeinsamen Vorhofes (Atrium). Der Pfeil weist auf den Trikuspidalinsuffizienzjet.

fraktion vor allem der rechten Herzkammer und ist der Echokardiografie in der Darstellung extrakardialer Strukturen überlegen (► Abb. 7.12). Bei Patienten mit älteren Herzschrittmachern oder implantierbaren Defibrillatoren ist eine MRT meist nicht möglich, weshalb gelegentlich die *kardiale CT* zur Anwendung kommt (► Abb. 7.13). Die hochauflösende CT ist oft wichtiger Bestandteil der Abklärung von Pneumopathien und erlaubt eine bessere Charakterisierung von interstitiellen Lungenerkrankungen. Die kardiale CT mit Kontrastmittel ist zudem bei der Darstellung von intrapulmonalen arteriovenösen Shunt-Verbindungen der MRT überlegen.

► **Herzkatheteruntersuchung.** Die diagnostische Herzkatheteruntersuchung kommt nur dann zum Einsatz, wenn eine exakte Druckmessung und eine Berechnung des pulmonalen Gefäßwiderstandes von großer klinischer Bedeutung für die optimale Therapieplanung sind oder wenn ein interventioneller Eingriff geplant wird.

► Tab. 7.4 fasst die Basisdiagnostik zur Abklärung eines Patienten mit Zyanose zusammen. ► Abb. 7.14 zeigt eine Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Zyanose und die wegweisenden Konstellationen.

► **Triage.** Erwachsene Patienten mit zyanotischen angeborenen Herzfehlern bilden eine heterogene, komplexe Patientengruppe, die multidisziplinär an tertiären Zentren betreut werden muss. Kommt es bei solchen Patienten zu neuartigen Symptomen oder einer Verschlechterung von vorbestehenden Symptomen, ist eine umgehende Beurteilung durch ein spezialisiertes Team wichtig, in



**Abb. 7.13 Persistierender Ductus arteriosus.** CT des Herzens bei einer Patientin mit schwerer pulmonaler Hypertonie bei großem persistierendem Ductus arteriosus. Das Bild zeigt eine 3D-Rekonstruktion mit stark dilatierter A. pulmonalis. PDA: persistierender Ductus arteriosus, PA: Pulmonalarterie.

**Tab. 7.4 Basisdiagnostik bei Zyanose.**

Untersuchung	Erläuterungen
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>• seit wann?</li> <li>• ist Herzfehler/Lungenerkrankung bekannt? thoraxchirurgische Eingriffe</li> <li>• Rauchen, Berufsanamnese</li> <li>• Familienanamnese</li> </ul>
körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inspektion (Schleimhäute, Finger und Zehen, Nägel)</li> <li>• Auskultation, Palpation</li> </ul>
Pulsoxymetrie	
Labor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutgase</li> <li>• Blutbild, Methämoglobin</li> </ul>
Thoraxröntgenaufnahme	
Echokardiografie	
ggf. kardiale CT/MRT ggf. Herzkatheteruntersuchung	

deren Rahmen dann über die weitere Versorgungs-umgebung entschieden wird (► Tab. 7.5). Grundsätzlich ist eine frühzeitige Kontaktaufnahme mit dem behandelnden Team und/oder Verlegung dieser Patienten in das betreuende Zentrum empfehlenswert.

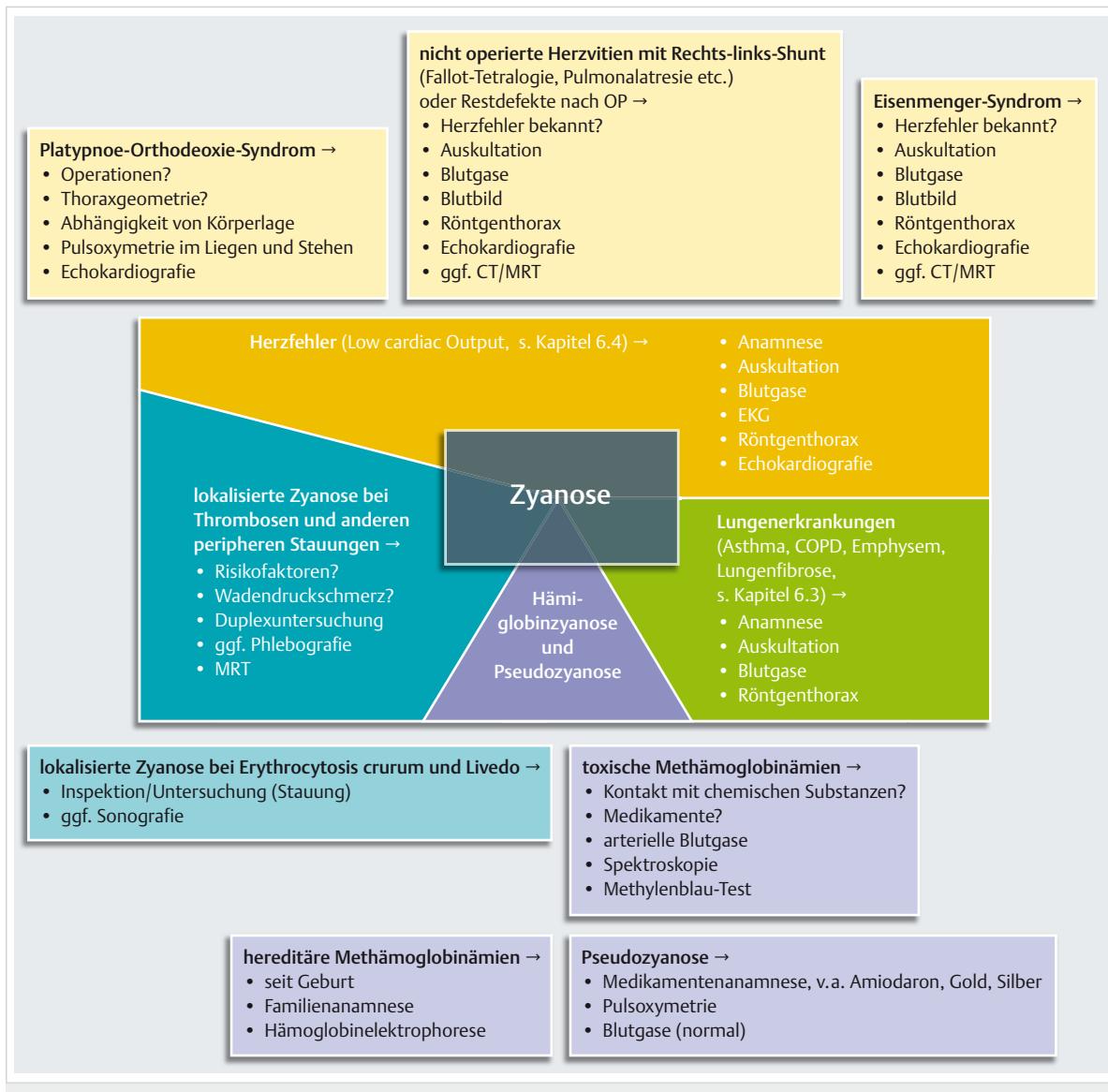


Abb. 7.14 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Zyanose.

Tab. 7.5 Triage bei Zyanose.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiel)
intensivpflichtig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• plötzliche Verschlechterung mit Hypotonie, Tachykardie, Ruhe-dyspnoe</li> <li>• Hämoptoe</li> <li>• Vigilanzminderung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herzrhythmusstörungen, z. B. Vorhofflimmern mit 1 : 1-Überleitung</li> <li>• akute Veränderung der Hämdynamik, z. B. thrombotischer Verschluss eines aortopulmonalen Shunts</li> <li>• Lungenblutung bei Eisenmenger-Syndrom</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Hirnabszess</li> </ul>
Hospitalisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber ohne klaren Fokus</li> <li>• rasche Verschlechterung der Leistungsfähigkeit</li> <li>• ungewöhnliche Kopfschmerzen/ neurologische Symptome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endokarditis</li> <li>• Herzrhythmusstörungen, z. B. Vorhofflimmern mit 2 : 1-Überleitung</li> <li>• subakute Veränderung der Hämdynamik, z. B. Stenose eines aortopulmonalen Shunts</li> <li>• Hirnabszess</li> </ul>
ambulante Klärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• langsame Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit</li> <li>• Erkältungssymptome ohne Fieber mit nur leichter Verminderung des Allgemeinzustandes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie</li> <li>• atriale Tachykardien mit normaler Ventrikelfrequenz</li> <li>• virale Infekte der oberen Atemwege – Cave: bakterielle Pneumonien sind für viele zyanotische Patienten vital bedrohlich</li> </ul>



## 7.3 Hämoglobinzyanose

### 7.3.1 Zentrale Zyanose

#### Wissenswertes

##### Pathophysiologie

Die zentrale Hämoglobinzyanose entsteht durch einen vermehrten Anteil an reduziertem Hämoglobin im systemarteriellen Blut. Sie ist entweder bedingt durch eine Beimengung von systemvenösem deoxygeniertem Blut zum pulmonalvenösen oder systemarteriellen Blut (Rechts-links-Shunt) oder durch eine verminderte Oxygenierung des systemvenösen Blutes in den Lungen.

Je nach Ursache kann die zentrale Zyanose seit Geburt bestehen, sich im Verlaufe des Lebens langsam entwickeln oder akut auftreten. Für die klinische Präsentation und die Differenzialdiagnose sind diese zeitlichen Aspekte entscheidend.

Eine chronisch verminderte Sauerstoffspannung im systemarteriellen Blut führt kompensatorisch zu einer gesteigerten Erythropoese mit sekundärer Erythrozytose und damit zu einer Erhöhung der Sauerstofftransportkapazität im zirkulierenden Blut. Bei chronischer schwerer Zyanose kann diese sekundäre Erythrozytose sehr ausgeprägt sein und Hämoglobinwerte weit über 20 g/dl erreichen.

#### Kardiale Zyanose

Ursache der kardialen Zyanose sind meist angeborene Herzfehler. Im klinischen Alltag werden angeborene Herzfehler, die mit einem Rechts-links-Shunt und mit einer Sauerstoffsättigung unter 90% einhergehen, als zyanotische

Herzfehler oder zyanotische Vitien bezeichnet. Manche der betroffenen Patienten erscheinen aufgrund einer wenig ausgeprägten sekundären Erythrozytose, einer nur grenzwertig tiefen Sauerstoffsättigung oder einer dunklen Hautfarbe in der klinischen Untersuchung kaum „zyanotisch“.

► Tab. 7.6 gibt eine Übersicht über die wichtigsten angeborenen Herzfehler, die mit einer Zyanose einhergehen.

Die kardiale Zyanose entsteht durch Vermischung von systemvenösem und pulmonalvenösem oder systemarteriellem Blut (Rechts-links-Shunt). Das Ausmaß der Beimengung von systemvenösem Blut und bei bestimmten Vitien das Verhältnis von Lungen- und Körperperfusion bestimmt den Schweregrad der systemarteriellen Hypoxämie und damit die Ausprägung der Zyanose. Zyanotische Herzfehler können eingeteilt werden in Vitien mit obligatem Rechts-links-Shunt, fakultativem Rechts-links-Shunt und jene mit Entwicklung einer pulmonalarteriellen Hypertonie auf dem Boden eines lange bestehenden Links-rechts-Shunts mit konsekutiver „Shunt-Umkehr“ (Eisenmenger-Syndrom).

#### Kongenitale Herzfehler mit obligatem Rechts-links-Shunt

Eine Reihe angeborener Herzfehler geht mit einer zwingenden Durchmischung des systemvenösen und pulmonalvenösen bzw. systemarteriellen Blutes einher (►Tab. 7.6 und ►Abb. 7.15). Viele dieser Herzfehler haben ohne chirurgische Palliativ- oder Reparaturoperationen eine schlechte Prognose mit einer hohen Sterblichkeit im frühen Kindesalter. Die enormen Fortschritte der Kardiologie, Herzanästhesie und vor allem der kongenitalen Herzchirurgie während der letzten Jahrzehnte haben die meisten dieser Herzfehler behandelbar gemacht und den meisten Patienten ein Überleben ins Erwachsenen-

Tab. 7.6 Wichtigste zyanotische Herzfehler.

Pathophysiologie	Vitien
Vitien mit obligatem Rechts-links-Shunt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• komplette Transposition der großen Arterien*</li> <li>• alle Formen der Pulmonalatresie</li> <li>• total falsch mündende Lungenvenen*</li> <li>• Fallot-Tetralogie</li> <li>• Truncus arteriosus communis</li> <li>• Vitien mit univentrikulärer Physiologie (z. B. Trikuspidalatresie)</li> </ul>
Vitien mit fakultativem Rechts-links-Shunt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ebstein-Anomalie</li> <li>• Vorhofseptumdefekte mit assoziierten Vitien</li> <li>• Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom bei PFO oder ASD</li> </ul>
Vitien mit Links-rechts-Shunt, bei denen sich ein Eisenmenger-Syndrom entwickeln kann	<ul style="list-style-type: none"> <li>• große, nicht restriktive Ventrikelseptumdefekte</li> <li>• aortopulmonales Fenster</li> <li>• großer, nicht restriktiver persistierender Ductus arteriosus</li> <li>• komplexe Vitien mit nicht obstruiertem Ausfluss in die Lungenstrombahn</li> <li>• große Vorhofseptumdefekte**</li> </ul>

PFO: offenes Foramen ovale, ASD: Vorhofseptumdefekt

\* Patienten mit diesen Vitien sind ohne Reparaturoperationen in der Kindheit nur in wenigen Ausnahmefällen (bei gleichzeitigem Vorliegen assoziierter Defekte) überlebensfähig. Nicht operierte Patienten erreichen deshalb das Erwachsenenalter nicht.

\*\* Bei Patienten mit Vorhofseptumdefekten entwickelt sich selten ein Eisenmenger-Syndrom. Wahrscheinlich bedarf es bei betroffenen Patienten zusätzlich einer genetischen Prädisposition zur Entwicklung einer pulmonalarteriellen Hypertonie.

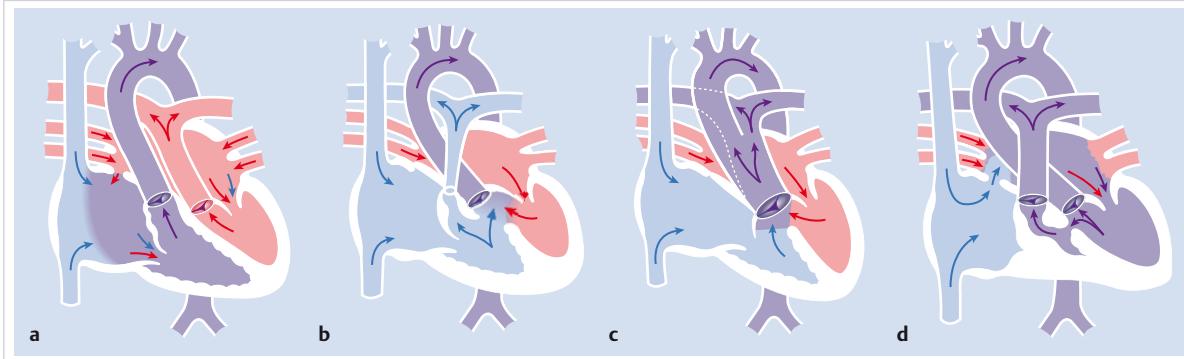


Abb. 7.15 Beispiele von Herzfehlern mit obligatem Rechts-links-Shunt. (Quelle: [14]. Mit freundlicher Genehmigung von CUORE MATTO, Schweiz).

- a Transposition der großen Arterien.
- b Fallot-Tetralogie.
- c Truncus arteriosus communis.
- d Trikuspidalatresie.

alter ermöglicht. Die meisten Patienten mit angeborenen Herzfehlern sind deshalb nach erfolgreicher chirurgischer Reparatur im Kindesalter bei Eintritt ins Erwachsenenalter nicht mehr zyanotisch. Viele dieser Patienten, besonders jene mit reparierten Vitien von mittlerer und hoher Komplexität, bedürfen aber einer lebenslangen spezialisierten Nachbetreuung.

### Kongenitale Herzfehler mit fakultativem Rechts-links-Shunt

Diese Rechts-links-Shunts können bei Vorhofseptumdefekten (ASD oder PFO) auftreten, wenn der rechtsatriale Druck den linksatrialen Druck übersteigt oder eine Trikuspidalinsuffizienz auf den Defekt gerichtet ist. Letzteres tritt typischerweise bei der *Ebstein-Anomalie* (► Abb. 7.16) auf, bei der Vorhofseptumdefekte häufig assoziiert sind. Akzentuiert und verstärkt wird dieser Rechts-links-Shunt bei systolischer oder diastolischer rechtsventrikulärer Dysfunktion.

Der gleiche Mechanismus wird bei Patienten mit *kleinem Vorhofseptumdefekt* beobachtet, die eine pulmonalarterielle Hypertonie entwickeln und bei denen es im Rahmen des Rechtsherzversagens zur Entwicklung eines Rechts-links-Shunts über den ASD kommt. Diese gilt es abzugrenzen von Patienten mit großen Vorhofseptumdefekten, bei denen es nach langjähriger schwerer Volumenbelastung der Lungenzirkulation zu einem „echten“ Eisenmenger-Syndrom kommen kann.

► **Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom.** Seltene Ursache einer neu auftretenden kardialen Zyanose im Erwachsenenalter ist das Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom. Dabei handelt es sich um einenlageabhängigen Rechts-links-Shunt, meist auf Vorhofebene (bei offenem Foramen ovale oder Vorhofseptumdefekt), ohne gleichzeitig vorhandene pulmonale Hypertonie. Bei diesen Patienten kommt

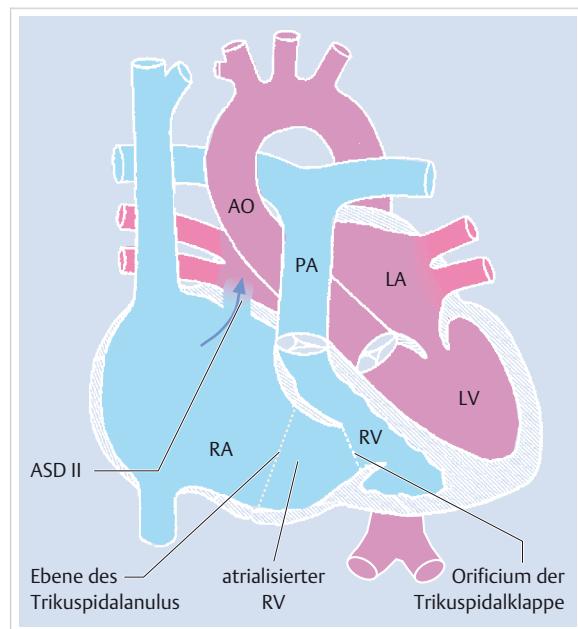


Abb. 7.16 Ebstein-Anomalie mit Vorhofseptumdefekt. AO: Aorta, ASD: Vorhofseptumdefekt, LA: linker Vorhof, LV: linker Ventrikel, PA: Pulmonalarterie, RA: rechter Vorhof, RV: rechter Ventrikel.

es in aufrechter Körperlage (Sitzen oder Stehen) zu einer systemarteriellen Entzästigung mit Dyspnoe, die sich im Liegen bessert. Ursache ist meist eine Störung der Thoraxgeometrie, z. B. nach Pneumonektomie oder bei osteoporotisch bedingter Kyphose. Solche intrathorakalen oder intrakardialen Geometrieveränderungen können bei aufrechter Körperlage zu einer präferenziellen Strömung des systemvenösen Blutes der V. cava inferior in Richtung auf den Vorhofseptumdefekt führen, während dieser Shunt in liegender Position wieder verschwindet.

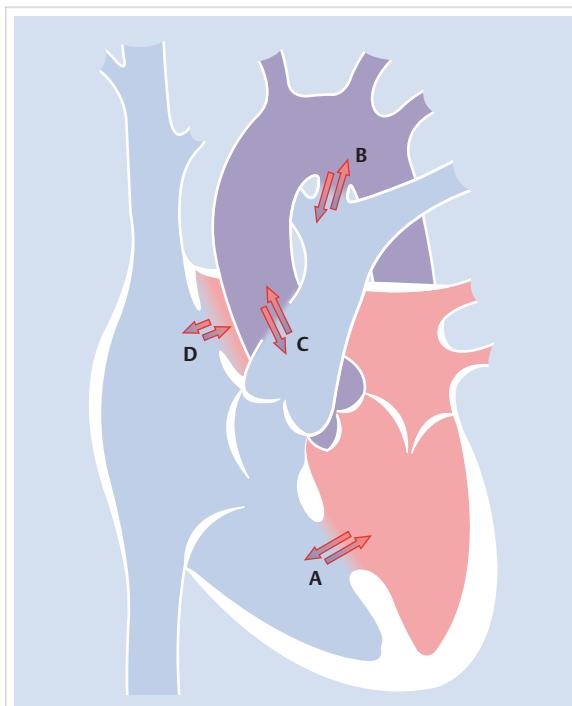
M!

**Merke**

Da es sich beim Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom um ein relativ einfach zu behandelndes Krankheitsbild handelt, ist es wichtig, dieses zu erkennen. Leitbefund ist eine teils profunde Entzästigung im Sitzen und Stehen bei Normalisierung oder Verbesserung der arteriellen Sauerstoffsättigung im Liegen.

## Kongenitale Herzfehler mit Links-rechts-Shunt und sekundärer Shunt-Umkehr: Eisenmenger-Syndrom

Patienten mit Eisenmenger-Syndrom bilden die größte Gruppe zyanotischer Erwachsener mit angeborenen Herzfehlern. Bei diesen Patienten besteht bei Geburt ein meist nicht restriktiver (nicht drucktrennender) Links-rechts-Shunt auf Vorhof- oder Ventrikelebene oder auf Ebene der großen Arterien (► Abb. 7.17). Die chronische pulmonale Hyperzirkulation mit oder ohne chronische Druckbelastung führt zu einer progressiven Vaskulopathie der Lungengefäßstrombahn mit Veränderungen, wie sie bei der idiopathischen pulmonalen Hypertonie beobachtet werden. Dies führt zu einer stetigen Zunahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes, bis dieser schließlich den systemischen Gefäßwiderstand übersteigt und es zu



**Abb. 7.17** Mögliche Shunt-Lokalisationen, die zur Entwicklung eines Eisenmenger-Syndroms führen können. A: Ventrikelseptumdefekt, B: offener Ductus arteriosus Botalli, C: aortopulmonales Fenster, D: Vorhofseptumdefekt.

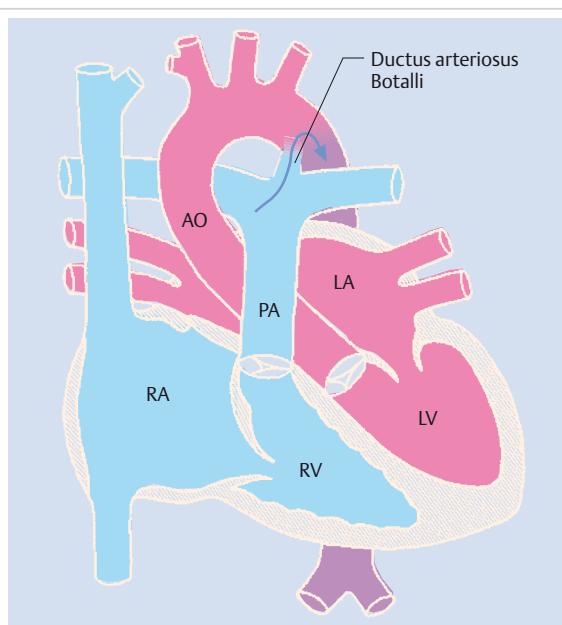
einer Shunt-Umkehr kommt. Dadurch entwickelt sich aus dem Links-rechts-Shunt ein bidirektonaler und schließlich ein präferenzieller Rechts-links-Shunt mit stetig progredienter Zyanose. Das zeitliche Auftreten einer irreversiblen pulmonalarteriellen Vaskulopathie und schließlich die Entwicklung einer irreversiblen Eisenmenger-Physiologie hängen von der Größe und Lage des Shunts sowie von genetischen Faktoren ab.

Eine Spezialform stellt das Eisenmenger-Syndrom aufgrund eines *persistierenden großen Ductus arteriosus* dar. Bei diesem Vitium erfolgt der Rechts-links-Shunt von der Pulmonalarterie in die descendierende Aorta (► Abb. 7.18). Diese Patienten haben eine normale systemarterielle Sauerstoffsättigung der oberen, aber eine Zyanose der unteren Körperhälfte (sog. Differenzialzyanose, ► Abb. 7.6).

M!

**Merke**

Bei Patienten, bei denen die Lungenperfusion über aortopulmonale Shunt-Verbindungen erfolgt, oder bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom hängt die systemarterielle Sauerstoffsättigung von der Lungenperfusion und diese vom Verhältnis des systemischen und pulmonalen Gefäßwiderstandes ab. Diese Patienten reagieren empfindlich auf Veränderungen der Widerstandsverhältnisse, insbesondere auf eine Verminderung des systemischen Gefäßwiderstandes (z. B. bei Sepsis, Schwangerschaft, durch nachlastsenkende Medikamente etc.). In diesen Situationen kann es zu einer ausgeprägten akuten Verschlechterung der Zyanose kommen.



**Abb. 7.18** Persistierender Ductus arteriosus Botalli. Rechts-links-Shunt von der Pulmonalarterie in die descendierende Aorta. AO: Aorta, LA: linker Vorhof, LV: linker Ventrikel, PA: Pulmonalarterie, RA: rechter Vorhof, RV: rechter Ventrikel.

## Zyanotische Herzfehler bei Erwachsenen

Insgesamt sind in der Erwachsenenkardiologie zyanotische Patienten relativ selten. Die häufigsten Formen sind:

- Pulmonalatresie
  - ohne intrakardiale Reparatuoperationen mit multi-zentrischer Lungenperfusion über aortopulmonale Kollateralgefäßse
  - nach chirurgischen aortopulmonalen Shunt-Operationen:
    - Blalock-Taussig-Shunts: Verbindung von A. subclavia und Pulmonalarterie (meist als Seit-zu-Seit-Verbindung mittels Interponat eines synthetischen Grafts)
    - Waterston-Shunt: Seit-zu-Seit-Anastomose von Aorta ascendens und rechter Pulmonalarterie
    - Potts-Shunt: Seit-zu-Seit-Anastomose zwischen Aorta descendens und linker Pulmonalarterie
- Eisenmenger-Syndrom
- nicht operierte Fallot-Tetralogie (vorwiegend Migranten)
- Restdefekte nach Reparatuoperationen (z. B. nach Fontan-Operation mit Fenestration zwischen Fontan-Kreislauf und Vorhof des Systemventrikels)
- Ebstein-Anomalie und Vorhofseptumdefekte

Unoperierte, aber potenziell im Erwachsenenalter noch chirurgisch reparierbare Herzfehler (z. B. Fallot-Tetralogie) finden sich in den westlichen Ländern fast nur noch bei Migranten.

## Zyanotische Herzfehler als Systemerkrankung

Zyanotische Vitien, insbesondere das Eisenmenger-Syndrom, müssen als Systemerkrankung mit Beteiligung verschiedener Organsysteme betrachtet werden. Die Patienten haben oft eine Thrombozytopenie mit Thrombozytenfunktionsstörung, eine Störung der plasmatischen Gerinnung und dennoch gleichzeitig ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen. Eisenmenger-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für pulmonale Hämorragien, die fatal sein können. Bei allen Patienten mit Rechts-links-Shunts kommt es gehäuft zu zerebralen Abszessen – bei Auftreten von Kopfschmerzen muss dies immer als Differenzialdiagnose in Erwägung gezogen werden. Durch die gesteigerte Erythropoese kommt es häufig zur Hyperurikämie mit einem erhöhten Risiko für Gichtanfälle. Der gesteigerte Hämoglobinmetabolismus prädestiniert die Patienten zudem zur Entwicklung von bilirubinhaltigen Gallensteinen.

### Merke

Achtung: Patienten mit kardialem oder pulmonalem Rechts-links-Shunt haben ein hohes Risiko für „gekreuzte“ paradoxe Embolien. In Risikosituationen ist auf eine gute Thromboseprophylaxe und bei intravenösen Infusionen auf die Verwendung von Luftfiltern zu achten (► Abb. 7.19)!



Abb. 7.19 Luftfilter. Zur Verhinderung akzidenteller systemischer Luftembolien bei Patienten mit Rechts-links-Shunt bei liegender intravenöser Infusion.

## Pulmonale Zyanose

Die pulmonale Zyanose ist bedingt durch eine Störung des Sauerstoffaustausches in den Lungen. Dabei wird das systemvenöse Blut als Folge der Erkrankung beim Durchtritt durch die Lunge nicht vollständig oxygeniert und es kommt zur Hypoxämie im pulmonalvenösen Blut.

*Pathophysiologisch* kommen als Ursache der verminderten Oxygenierung ein Perfusions-Ventilations-Mismatch, eine primäre Diffusionsstörung, eine primäre Hypoventilation oder Mischformen dieser 3 Mechanismen infrage. Alle 3 Mechanismen führen zur Hypoxämie (erniedrigerter Sauerstoffpartialdruck im systemarteriellen Blut; respiratorische Partialinsuffizienz), aber nur bei Vorliegen einer alveolären Hypoventilation ist auch der Kohlenstoffdioxidpartialdruck erhöht (respiratorische Globalinsuffizienz).

Die *Differenzialdiagnose* der pulmonalen Zyanose umfasst das gesamte Spektrum der Lungen- und Thoraxerkrankungen, aber auch die neuromuskulären Erkrankungen und die Apnoe-Syndrome, die primär mit einer Hypoventilation aufgrund eines verminderten Atemantriebs einhergehen. Die einzelnen Krankheitsbilder, die der pulmonalen Zyanose zugrunde liegen, werden in Kap. 6.3 eingehender abgehandelt.

Das *klinische Erscheinungsbild* der Zyanose ist stark von der zugrunde liegenden Lungenerkrankung und ihrem zeitlichen Auftreten abhängig. Bei akuten Erkrankungen mit schwerer respiratorischer Insuffizienz fehlt die sekundäre Erythrozytose und Patienten erscheinen trotz schwerer Hypoxämie nur wenig zyanotisch.



## 7.3.2 Periphere Zyanose

### Wissenswertes

#### Pathophysiologie und Einteilung

Die periphere Zyanose entsteht durch eine vermehrte Sauerstoffausschöpfung im Gewebe. Der systemarterielle Sauerstoffpartialdruck und die arterielle Sauerstoffsättigung sind bei dieser Form der Zyanose normal. Deshalb fehlt bei chronischer peripherer Zyanose auch eine sekundäre Erythrozytose.

Differenzialdiagnostisch unterscheidet man zwischen generalisierter und lokalisierte peripherer Zyanose. Die Differenzialdiagnose der peripheren Zyanose ergibt sich meist aus dem klinischen Kontext.

### Generalisierte periphere Zyanose

Die Differenzialdiagnose der generalisierten peripheren Zyanose umfasst Zustände mit *vermindertem Herzminutenvolumen* („Low cardiac Output“) und eine lokal bedingte Sauerstoffmehrausschöpfung aufgrund einer *reflektorischen Vasokonstriktion*. Letztere ist meist harmlos und bedingt durch Kälteexposition mit Engstellung der akralen Arteriolen und damit verlängerter Kapillarpassage in den Akren (das Kind mit den blauen Lippen nach langem Bad im kalten See). Die periphere Zyanose bei vermindertem Herzminutenvolumen ist meist Zeichen einer schwer eingeschränkten myokardialen Pumpfunktion oder eines hypovolämischen Schocks und geht mit einer verminderten gemischtvenösen Sauerstoffsättigung einher.

### Lokalisierte periphere Zyanose

Die lokalisierte periphere Zyanose ist Ausdruck einer lokalen arteriellen oder venösen Durchblutungsstörung. Typischerweise ist sie bei Vorliegen einer *venösen Abflussbehinderung* (z.B. bei tiefer Beinvenenthrombose) aufgrund der venösen Stase ausgeprägter als bei der arteriellen Durchblutungsstörung. Bei lokalisiertem vollständigem Verschluss der arteriellen Strombahn erscheint die betroffene Extremität nicht zyanotisch, sondern weiß, kalt und marmoriert.

Auch *Kompressionssyndrome* (Scalenus-anterior-Syndrom, akzessorische Halsriemen, Thoracic-Outlet-Syndrom) können durch venöse Stase zur lokalisierten Zyanose führen. Im Vordergrund stehen bei diesen Pathologien aber klinisch meist die kompressionsbedingte Schmerzsymptomatik und die neurologischen Befunde.

Seltene Ursachen der lokalisierten Zyanose sind die Erythrocytosis crurum und die Livedo. Die *Erythrocytosis crurum* ist charakterisiert durch eine blaurote, nicht oder wenig schmerzhafte Verfärbung der Unterschenkel mit teigiger Schwellung, die meist bei jungen Frauen oder sekundär bei neurologischen Erkrankungen (Status nach Poliomyelitis, Querschnittsläsion etc.) auftritt. Bei der *Livedo* besteht eine fleck-, streifen- oder netzförmige pe-

riphäre Zyanose bei funktionell oder organisch bedingter Stauung jeglicher Ursache.

## 7.4 Hämaglobinzyanose

Viel seltener als die Hämaglobinzyanose ist die Hämaglobinzyanose. Dabei unterscheidet man die erworbenen Formen, die meist durch die Einnahme gewisser Medikamente verursacht werden, von den sehr seltenen vererbten Formen.

### Wissenswertes

#### Pathogenese

Beim Hämaglobin ( $(\text{Hb}_{\text{III}})$ , Methämoglobin) liegt das Eisen in oxidierteter Form vor und nicht wie beim Hämoglobin in der zweiwertigen Form. Damit verliert das Hämaglobin die Fähigkeit Sauerstoff zu transportieren und bewirkt zudem eine erschwerte Sauerstoffabgabe im Gewebe, da die restlichen Häm-Moleküle im Hämoglobin-Tetramer eine erhöhte Sauerstoffaffinität haben.

Die Cytochrom-b5-Reduktase ist ein Enzym, das NADH-abhängig Hämaglobin ( $\text{Hb}_{\text{III}}$ ) wieder in Hämoglobin ( $\text{Hb}_{\text{II}}$ ) umwandelt und damit der ständigen spontanen Oxidierung von Hämoglobin zum Hämaglobin entgegenwirkt. Beim gesunden Erwachsenen liegt der physiologische Methämoglobin gehalt bei nur 1 % (► Abb. 7.20). Eine Störung dieses Gleichgewichtes, entweder durch eine verminderte Reduktion von Methämoglobin durch die Cytochrom-b5-Reduktase oder durch einen vermehrten Anfall von oxidiertem Hämaglobin, führt zu einer manifesten Methämoglobinämie mit Zyanose, sobald der Gehalt an Methämoglobin 1,5 g/dl überschreitet. Anders als bei der Hämaglobinzyanose mit ihrem bläulich-lividem Hautkolorit hat die Haut bei Patienten mit Hämaglobinzyanose oft einen blaugrauen oder gar grünlichen Farbton.

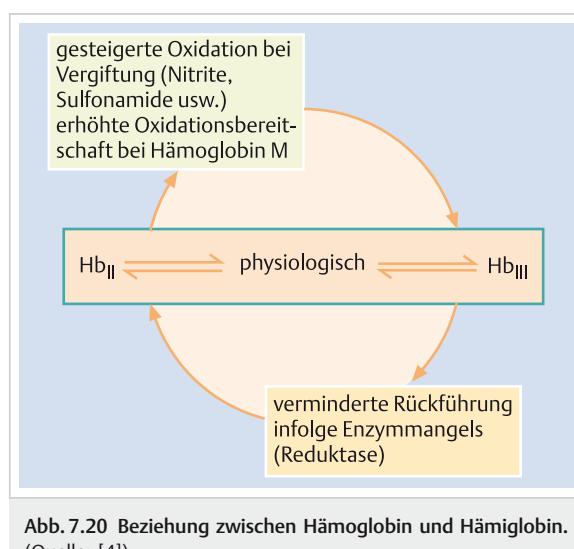


Abb. 7.20 Beziehung zwischen Hämoglobin und Hämaglobin. (Quelle: [4]).

## 7.4.1 Hereditäre Methämoglobinämien

Die seltenen hereditären Methämoglobinämien manifestieren sich typischerweise bei oder kurz nach der Geburt. Im Gegensatz zu Neugeborenen mit zyanotischen Herzfehlern fehlen aber entsprechende Symptome und die Entwicklung verläuft normal. Die Patienten mit hereditären Methämoglobinämien haben meist eine normale Lebenserwartung und die für die zyanotischen Herzfehler typischen Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger treten nicht auf.

*Ursache* der hereditären Methämoglobinämien ist entweder ein Defekt der Cytochrom-b5-Reduktase durch Mutationen im entsprechenden Gen oder eine Mutation in der  $\beta$ -Kette des Häm-Moleküls. Die Mutationen im Cytochrome-b5-Reduktase-Gen werden autosomal-rezessiv vererbt und führen entweder zu einem Funktionsverlust oder einem Mangel des Enzyms. Bei den betroffenen Patienten liegen 15–30 % des Gesamthämoglobins als oxidiertes Methämoglobin vor.

Zu den hereditären Hämoglobinopathien gehören Hämoglobine mit verminderter Sauerstoffaffinität und das Hämoglobin M, bei dem sich durch eine Strukturveränderung des Häm-Eiweißes das Gleichgewicht Richtung oxidiertes Hämoglobin verschiebt. Bei den Hämoglobinen mit verminderter Sauerstoffaffinität (z. B. Hb-Beth-Israel- und Hb-Kansas-Hämoglobinopathien) sind nur etwa 50 % des Hämoglobins mit Sauerstoff gesättigt.

## 7.4.2 Erworbenen Methämoglobinämien

Im Vergleich zu den angeborenen Methämoglobinämien treten toxische Methämoglobinämien häufiger auf. Eine Vielzahl auslösender Substanzen und Medikamente wurden in diesem Zusammenhang beschrieben (► Tab. 7.7). Am häufigsten kommen toxische Methämoglobinämien im klinischen Alltag nach Gabe von Dapsone oder topischer Anwendung von Lokalanästhetika vom Amidtyp auf. Letztere werden zur örtlichen Betäubung häufig bei endoskopischen Eingriffen eingesetzt.

### Merke

Bei der akut auftretenden erworbenen Methämoglobinämie zeigen sich klinische Symptome wie Schwindel, Müdigkeit oder Tachykardie ab einem Methämoglobin-Gehalt von über 20 %, während ein Methämoglobin-Gehalt von über 40 % lebensbedrohlich sein kann.

Die toxische Methämoglobinämie tritt typischerweise rasch nach Verabreichung des verursachenden Agens auf und ist meist flüchtig, sofern die verursachende Substanz nicht regelmäßig oder chronisch eingenommen wird. Ein wichtiges Indiz für das Vorliegen einer Methämoglobinämie ist die normale Sauerstoffsättigung in der arteriellen Blutgasanalyse bei Vorliegen einer deutlichen klinischen Zyanose. Im Blutaustausch finden sich mit Spezialfärbcungen oft Heinz-Innenkörper in den Erythrozyten.

► **Spektroskopie.** Mittels herkömmlicher Pulsoxymetrie-Geräte lässt sich eine Methämoglobinämie nicht zuverlässig diagnostizieren und das wahre Ausmaß der verminderten Sauerstoffsättigung wird oft unterschätzt. Der Nachweis von Methämoglobin erfolgt spektroskopisch (spezifische Absorptionsbande bei einer Wellenlänge von 631 nm).

► **Methylenblau.** Neben dem Meiden bzw. Absetzen der auslösenden Substanz besteht die Therapie der akuten Methämoglobinämie in der parenteralen Verabreichung von Methylenblau. Ein gutes Ansprechen auf Methylenblau erhärtet die Diagnose einer Methämoglobinämie zusätzlich. Bei Vorliegen der Hämoglobinopathie M wirkt Methylenblau nicht. Wenn gleichzeitig ein Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel vorliegt, ist Methylenblau kontraindiziert und kann eine schwere Hämolyse verursachen.

► **Differenzialdiagnose.** Bei Patienten mit Kreislaufversagen, die mit hohen Dosen von Nitroglycerin oder Nitroprussidnatrium therapiert werden (meist auf der Intensivstation), kann die Entwicklung einer Methämoglobinzyanose aufgrund einer verlängerten Kreislaufzeit mit einer peripheren Hämoglobinzyanose verwechselt werden.

Tab. 7.7 Potenziell eine Methämoglobinämie auslösende chemische Substanzen und Medikamente [4].

mögliche Methämoglobinämie-Verursacher (alphabetisch)	Vorkommen
Analgetika	Phenacetin, Acetanilid usw.
Anilinderivate	Farbstoffe
Chlorate	Kaliumchlorat
Lokalanästhetika vom Amidtyp	z. B. Lidocain
Nitrate	Silbernitrat, Bismutum subnitricum, nitrathaltiges Pökelsalz
Nitrite	als Nahrungsmittelzusatz, Amylnitrit, Nitroglycerin
Nitrobenzol	Parfüm- und Sprengstoffindustrie
Nitrosegease	autogenes Schweißen
Sulfonamide	Antibiotika

### 7.4.3 Sulfhämoglobinämien

Sulfhämoglobinämien sind eine Rarität, bei der es zur Bildung von Sulfhämoglobin kommt, das einem irreversibel oxidierten Häm-Molekül entspricht und spektroskopisch nachgewiesen werden kann. Auslöser sind Medikamente (Sulfonamide, Phenacetin, Phenazopyridinum) oder Schwefelwasserstoffvergiftungen. Das Blut der betroffenen Patienten wirkt grünlich verfärbt und die Haut schmutzig bräunlich-violett.

### 7.5 Pseudozyanose

Anders als bei der Hämo- und Hämiglobinzyanose kommt es bei der Pseudozyanose zur Verfärbung der Haut durch Ablagerung von Pigmenten.

Die heutzutage weitaus häufigste Form der Pseudozyanose ist bedingt durch die kutane Ablagerung des Antiarhythmikums *Amiodaron*. Die bläuliche Verfärbung der Haut bei chronischer Einnahme dieses Medikaments wird durch Sonnenexposition verstärkt und wird daher vorwiegend an der Gesichtshaut manifest. Viel seltener kommt es zur Pseudozyanose durch Ablagerung von Silber (Argyrosis), Gold (Chrysiasis) oder Arsen (Arsenmelanose).

### Literatur

#### ► Weiterführende Lehrbücher

- [1] Freedom RM, Yoo SJ, Mikailian M, Williams WG. Natural and Modified History of Congenital Heart Disease. New York: Blackwell; 2004
- [2] Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeny PE. Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 2010
- [3] Perloff JK, Child JS, Aboulhosn J. Congenital Heart Disease in Adults. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008
- [4] Rutishauser W, Hirzel HO. Zyanose. In: Siegenthaler W, Hrsg. Differenzialdiagnose Innerer Krankheiten, 17. Auflage. Stuttgart: Thieme; 1993

#### ► Übersichtsartikel

- [5] Beghetti M, Galie N. Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 733–740
- [6] Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 342: 256–263
- [7] Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000; 342: 334–342. Erratum in: *N Engl J Med* 2000; 342: 988
- [8] Daliento L, Somerville J, Presbitero P et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998; 19: 1845–1855
- [9] Schläpfer M, Greutmann M. Coup d'oeil: Der blaue Mann. *Schweiz Med Forum* 2008; 8: 85
- [10] Umbreit J. Methemoglobin – it's not just blue: a concise review. *Am J Hematol* 2007; 82: 134–144
- [11] Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD et al. The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann Intern Med* 1998; 128: 745–755

#### ► Websites (Stand: 30.03.2016)

- [12] <http://www.cardiacmorphology.com>
- [13] <http://www.congenital-heart-disease.ch>
- [14] <http://www.cuorematto.ch>
- [15] <http://www.patient.co.uk/doctor/Cyanosis.htm>



# 8 Herzrhythmusstörungen

F. Duru, T. F. Lüscher

## 8.1 Überblick und Einteilung

### Kernpunkte



- Herzrhythmusstörungen bei Herzgesunden sind meist harmlos, bei einer organischen Herzerkrankung können sie jedoch u. U. lebensbedrohlich sein.
- Der normale Sinusrhythmus weist eine Frequenz zwischen 60 und 100/min auf. Bei einer Bradykardie beträgt die Herzfrequenz weniger als 60/min, bei einer Tachykardie mehr als 100/min.
- Ätiologisch unterscheidet man primäre Herzrhythmusstörungen mit unbekannter Ursache von sekundären Herzrhythmusstörungen bei zugrunde liegender struktureller Herzerkrankung bzw. Systemerkrankung.
- Anhand der Frequenz werden die Herzrhythmusstörungen eingeteilt in Bradyarrhythmien, Tachyarrhythmien und normofrequate Herzrhythmusstörungen (z. B. Extrasystolen).
- Die AV-Knoten-Reentry-Tachykardie ist die häufigste paroxysmal auftretende regelmäßige Tachykardie.
- Viele Herzrhythmusstörungen sind nicht behandlungsbedürftig. Die häufigste anhaltende behandlungsbedürftige Arrhythmie ist das Vorhofflimmern mit einer Prävalenz in westlichen Industrienationen von ca. 1 % der Bevölkerung und ca. 10 % bei den über 80-Jährigen.
- Bis zum Beweis des Gegenteils sollte jede Tachykardie mit breitem QRS-Komplex wie eine Kammertachykardie behandelt werden.

### Wissenswertes

#### Physiologie

Der Herzrhythmus wird normalerweise im Sinusknoten gebildet (Impulsformation). Dieser liegt subepikardial in der Gegend der Einmündung der V. cava superior in den rechten Vorhof im Bereich des Sulcus terminalis. Anschließend breitet sich der Impuls in den Vorhöfen aus. Die Ruhefrequenz beträgt typischerweise zwischen 60 und 100/min. Die P-Wellen-Achse in der frontalen Ebene liegt zwischen 0 und 90° und ihre Amplitude ist am größten in Ableitung II. Der normale Sinusrhythmus ist nicht absolut regelmäßig, sondern seine Frequenz schwankt bei physiologischen Einflüssen.

Eine Zunahme der Herzfrequenz während der Inspiration und Abnahme während der Expiration ist physiologisch und wird als *respiratorische Sinusarrhythmie* bezeichnet (► Abb. 8.1). Sie ist bei Kindern und Jugendlichen besonders ausgeprägt.

Die Überleitung von den Vorhöfen auf die Ventrikel erfolgt durch den AV-Knoten. Im Falle eines Ausfalls des Sinusknotens kann der AV-Knoten die Impulsgebung übernehmen, jedoch kann dieser nur 40–60 Impulse pro Minute erzeugen. Danach läuft der Strom über das His-Bündel und das Purkinje-System in die Herzkammern weiter (Impulsleitung).

### 8.1.1 Definitionen/Einteilung und Ursachen

Eine *Bradykardie* liegt vor, wenn die Herzfrequenz weniger als 60/min beträgt. Bradykarde Herzrhythmusstörungen entstehen durch ein Ausbleiben der normalen Impulsformation (z. B. Sinusbradykardie oder Sinusarrest) oder eine Blockierung der normalen Impulsleitung (z. B. AV-Block oder Schenkelblock).

Von einer *Tachykardie* spricht man, wenn 3 oder mehr aufeinanderfolgende Herzschläge mit einer Frequenz von mehr als 100/min auftreten. Tachykarde Herzrhythmusstörungen entstehen entweder durch eine abnorme Impulsformation (durch fokale oder getriggerte Aktivität) oder durch eine abnorme Impulsleitung (Reentry-Mechanismus) oder durch eine Kombination der beiden. Die daraus resultierenden Rhythmusstörungen können entweder regelmäßig oder unregelmäßig sein.

Rhythmen mit einem anderen Ursprungsort als dem Sinusknoten werden als *ektop* bezeichnet.

► **Ursachen.** Die Ursachen von Herzrhythmusstörungen sind in den meisten Fällen unbekannt (primäre Herzrhythmusstörungen), oder es liegt eine Herzerkrankung bzw. Systemerkrankung (sekundäre Herzrhythmusstörungen) vor (► Tab. 8.1). ► Tab. 8.2 zeigt die häufigsten und einige seltene, aber folgenreiche Ursachen von Herzrhythmusstörungen.

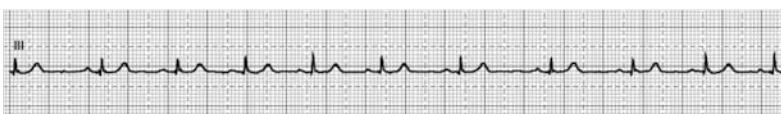


Abb. 8.1 Respiratorische Sinusarrhythmie.

**Tab. 8.1** Ursachen sekundärer Herzrhythmusstörungen.

Herzerkrankungen	Systemerkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> <li>koronare Herzkrankheit (einschließlich Myokardinfarkt, Narben nach Infarkt)</li> <li>Herzinsuffizienz</li> <li>Kardiomyopathie</li> <li>hypertensive Herzkrankheit</li> <li>Herzkappenfehler</li> <li>Myokarditis, Perikarditis</li> <li>angeborene Reizleitungsstörungen (WPW-, Brugada-, Langes-QT-Syndrom)</li> <li>Vorhofmyom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schilddrüsendysfunktion</li> <li>Elektrolytstörungen</li> <li>Medikamente, Drogen</li> <li>psychovegetativ (Stress, Angst, erhöhter Vagotonus)</li> <li>nach Trauma/Herzoperation</li> <li>Karotissinussyndrom</li> <li>infiltrative Systemerkrankungen (Amyloidose, Hämochromatose, Sklerodermie etc.)</li> <li>neuromuskuläre Erkrankungen</li> <li>Anämie</li> </ul>

WPW-Syndrom: Wolff-Parkinson-White-Syndrom

**Tab. 8.2** Häufige und seltene, aber folgenschwere Ursachen von Herzrhythmusstörungen.

häufige Ursachen	seltene, aber folgenreiche Ursachen (Problem)
<ul style="list-style-type: none"> <li>psychovegetativ</li> <li>hypertensive Herzkrankheit</li> <li>Herzinsuffizienz</li> <li>koronare Herzkrankheit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brugada-Syndrom</li> <li>Long-QT-Syndrom (Langes-QT-Syndrom)</li> <li>Short-QT-Syndrom (Kurzes-QT-Syndrom)</li> <li>hypertrophe Kardiomyopathie</li> <li>arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie</li> </ul>

**Merke**

Bei Gesunden mit normalem Herzen sind die meisten Rhythmusstörungen harmlos. Eine Therapiebedürftigkeit einer Rhythmusstörung richtet sich nach der Grundkrankheit und klinischen Symptomen. Bei einer organischen Herzerkrankung können Rhythmusstörungen jedoch potenziell lebensbedrohlich sein.

## 8.1.2 Symptomatik

Die häufigsten Symptome sind Palpitationen (Herzklopfen), präkordiales Druckgefühl, Schweißausbruch, Schwächegefühle, Kurzatmigkeit, Schwindel. Tachykardie Herzrhythmusstörungen werden oft als sehr bedrohlich empfunden und sind dann mit Nervosität bis starker Angst verbunden. Bei manchen supraventrikulären Tachykardien setzt im Anschluss typischerweise eine verstärkte Diurese ein.

Die Wahrnehmung von Rhythmusstörungen ist individuell und kann von Zeit zu Zeit variieren. Manche Rhythmusstörungen werden überhaupt nicht bemerkt, weil sie keine Beschwerden verursachen, manche werden als störend oder beängstigend empfunden, und einige können sogar einen Verlust des Bewusstseins (Synkope) bewirken. Lang anhaltende Arrhythmien können zu einer Herzinsuffizienz führen.

## 8.2 Differenzialdiagnostisches Management

### 8.2.1 Anamnese

Am Anfang der Diagnosestellung steht die Anamnese des Patienten im Mittelpunkt. Durch exakte Anamnese können häufig schon erste Hinweise auf das Vorliegen einer Herzrhythmusstörung erhoben werden. Ein plötzlicher Herztod in der *Familienanamnese* kann Hinweise auf vererbte Rhythmusstörungen wie das Brugada-, Langes- oder Kurzes-QT-Syndrom geben. Bei unklaren Diagnosen von verstorbenen Verwandten können ein EKG oder Krankenakten wertvolle Hinweise auf die Art der familiären Erkrankung liefern.

Leidet ein Patient bereits seit dem *Kindes- und Jugendalter* an Herzasen, so handelt es sich wahrscheinlich um eine AV-Reentry-Tachykardie. AV-Knoten-Reentry-Tachykardien können allerdings in jedem Alter auftreten. Im Gegensatz dazu treten atriale Tachykardien eher im *Erwachsenenalter* auf.

Bei strukturell normalem Herzen sind die Herzrhythmusstörungen meist ungefährlich. Wenn allerdings durch die Anamnese oder mittels Untersuchungen strukturelle Herzerkrankungen, wie z.B. Myokardinfarkt oder eine Kardiomyopathie, nachgewiesen werden, sind die Herzrhythmusstörungen eher potenziell bedrohlich.



## 8.2.2 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung ist in der Diagnostik von Herzrhythmusstörungen unverzichtbar. Das Auszählen des peripheren und zentralen Pulses kann bereits für die Art der Rhythmusstörung und ihre hämodynamische Relevanz wichtige Hinweise geben. Gleichzeitig können in der klinischen Untersuchung kardiale Grunderkrankungen sowie Systemerkrankungen erfasst werden, die möglicherweise in einem direkten Zusammenhang mit der Rhythmusstörung stehen.

Ein regelmäßiger Ruhepuls mit einzelnen Aussetzern lässt auf das Vorliegen von Extrasystolen schließen, die meist harmlos sind. Besteht eine absolute Pulsarrhythmie verbunden mit einem Pulsdefizit, d.h. einem höheren Puls bei der Herzauskultation als bei Palpation an der A. radialis, kann bereits ohne EKG die Diagnose eines Vorhofflimmerns gestellt werden. Eine wechselnde Lautstärke des 1. Herztons kann auf eine fehlende AV-Synchronizität, z.B. auf eine ventrikuläre Tachykardie mit ventrikuloatrialer Dissoziation, hindeuten.

Die Pulsfrequenz an sich lässt noch keinen Schluss auf die Gefährlichkeit der Rhythmusstörung zu. Ventrikuläre Tachykardien sind zwar häufig schnell (d.h. über 150/min) und führen dann zu Synkopen, vor allem bei Patienten mit vorbestehenden Herzkrankheiten, sie können aber insbesondere unter Wirkung von Herzmedikamenten auch langsamer sein, sodass sie vom Patienten über Stunden toleriert werden. Sie erfordern jedoch in jedem Fall eine notfallmäßige Behandlung und Überwachung. Umgekehrt sind supraventrikuläre Tachykardien häufiger bei Patienten mit normalem Herzen, werden deshalb in den meisten Fällen besser toleriert und können vom Patienten mit gewissen Manövern, z.B. Husten, Pressen oder Karotismassage, beendet werden.

## 8.2.3 Diagnostische Methoden

► **12-Ableitungs-EKG.** Die wesentlichste diagnostische Untersuchung bei Verdacht auf eine Herzrhythmusstörung ist ein 12-Ableitungs-EKG. Das EKG verrät den gesamten Ablauf der elektrischen Aktivität des Herzens vom Sinusknoten über die Vorhöfe bis zu den Ventrikeln.

### Merke



Das EKG wird in der Diagnostik einer Arrhythmie in folgenden Schritten analysiert:

- P-Wellen: Ist Vorhofaktivität vorhanden? Regelmäßig? Vorhoffrequenz? P-Wellen-Achse und Morphologie?
- QRS-Komplexe: Regelmäßig? Ventrikelfrequenz? QRS-Achse, -Breite und -Morphologie? Zacken in QRS-Komplex?
- Beziehung der Vorhofaktivität zum QRS-Komplex?
- Ablauf von Beginn und Ende einer Tachykardie

Schließlich gehören die Interpretation der Repolarisationsphase (ST/T-Segment) und eine Ausmessung des QT-Intervalls dazu, da auch diese für die Entstehung von Arrhythmien, vor allem bei Brugada-Syndrom, beim Langen- oder Kurzen-QT-Syndrom, eine Rolle spielen können.

Neben der Diagnose der Arrhythmie kann das 12-Ableitungs-EKG wichtige Informationen über die vorbestehenden Herzerkrankungen, z.B. Herzinfarkte, Kardiomyopathien, kongenitale Anomalien, systemische oder pulmonale Hypertonie usw., geben.

Bei Maßnahmen zur Terminierung einer Tachykardie, z.B. während Karotisdruck oder Medikamentengabe (Adenosin usw.), sollte das 12-Ableitungs-EKG kontinuierlich mitgeschrieben werden.

Das EKG kann auch für die nicht invasive Risikobeurteilung verschiedener Patientengruppen weiter analysiert werden: So ist die Herzfrequenzvariabilität ein Maß für die sympathikovagale Innervation, und das signalgemittelte EKG und Spätpotenzziale, T-Wellen-Alternans, Herzfrequenzturbulenz können auf das Vorliegen einer Herzkrankung deuten.

Mit einem 12-Ableitungs-EKG werden nur zeitweise auftretende Herzrhythmusstörungen, z.B. Extrasystolen oder nicht anhaltende Tachykardien, nicht erfasst.

► **Vagale Stimulation.** Eine vagale Stimulation kann durch verschiedene Techniken erfolgen: Bei der *Karotismassage* sollte zunächst eine Karotistenose auskultatorisch oder ultrasonografisch ausgeschlossen werden (eine Karotistenose ist eine absolute Kontraindikation!) und danach die an der Halsseite neben dem M. sternocleidomastoideus verlaufende Arterie unter leichtem Druck etwa 5 s lang massiert werden. Beim *Valsalva-Manöver* hält der Patient die eingeateme Luft kurz an und presst durch Anspannung der Bauchmuskulatur kräftig gegen das Zwerchfell.

Der bei der Karotismassage oder dem Valsalva-Manöver hervorgerufene Vagotonus hat nicht nur diagnostische Bedeutung durch Verlangsamung von Sinus- und AV-Knoten, sondern kann auch unmittelbar therapeutisch zur Terminierung der Rhythmusstörung verwendet werden, sofern der AV-Knoten Teil des elektrischen Reentry-Kreises ist. Zudem können Arrhythmien verlangsamt werden, wenn es sich um fokale autonome Tachykardien (z.B. atriale Tachykardien) handelt, oder sie können demaskiert werden, wie z.B. Flatterwellen beim Vorhofflimmern mit rascher und aberranter Überleitung. Auch zur Abklärung von Bradykardien kann eine vagale Stimulation durchgeführt werden, um bedrohliche Blockierungen des Reizleitungssystems zu erfassen, die eine schlechte Prognose haben. Die Karotismassage kann auch zur Feststellung eines *Karotissinus syndroms* verwendet werden.

► **Belastungs-EKG.** Eine EKG-Ableitung bei körperlicher Belastung (Laufband- oder Fahrrad-Ergometrie) kann belastungsinduzierte Arrhythmien sichtbar machen oder Hinweise für einen fehlenden Frequenzanstieg des Sinusknotens geben (chronotrope Inkompaktenz) bzw. die Leistungseigenschaften akzessorischer Bahnen (Delta-Welle bei Wolff-Parkinson-White-Syndrom) aufzeigen.

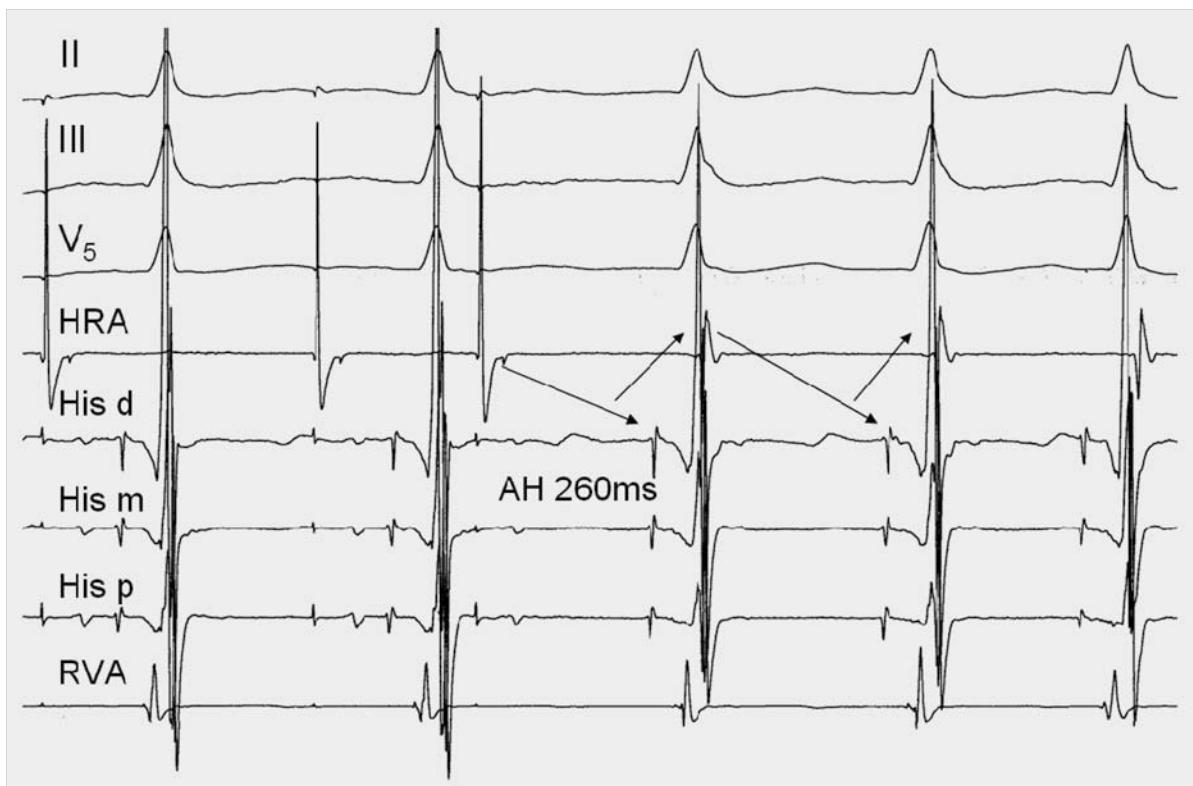
► **Langzeit-EKG (Holter).** Wenn eine Herzrhythmusstörung nur intermittierend (paroxysmal) auftritt, kann ein 3- oder 12-Ableitungs-Langzeit-EKG über 24–48 h weiterhelfen, sofern die symptomatische Arrhythmie während dieser Zeit auch wirklich wieder auftritt. Dabei ist zu darauf zu achten, ob die Rhythmusstörung auch wirklich mit den Symptomen im Tagebuch korreliert.

► **Ereignisrekorder.** Bei seltenen Arrhythmien kann auch über mehrere Tage oder Wochen ein Ereignisrekorder mit oberflächlicher EKG-Ableitung eingesetzt werden. Werden sehr seltene, aber potenziell gefährliche Rhythmusstörungen, z. B. bei der Abklärung einer Synkope, gesucht, kann ein Ereignisrekorder auch subkutan implantiert werden. Dieser kann automatisch das EKG unter und über einer programmierbaren Pulsgrenze aufzeichnen.

Zusätzlich sind *patientenaktivierte Aufzeichnungen* möglich, sodass z. B. ein normales EKG während entsprechender Symptome eine kardiale Genese dieser Symptome ausschließt.

► **Kipptischuntersuchung.** Die Kipptischuntersuchung (Tilt Table) kann eine neurokardiogene Synkope provozieren, der – sofern sie mit den klinischen Symptomen übereinstimmt – diagnostische Bedeutung zukommt.

► **Elektrophysiologische Stimulation.** Die elektrophysiologische Stimulation ist eine invasive Untersuchung, bei der mittels Elektrodenkathetern das intrakardiale EKG abgeleitet und das Herz stimuliert wird. Sie kann zur definitiven Diagnose bei Patienten mit unklarer Arrhythmie oder Synkope eingesetzt werden (► Abb. 8.2). Zusätzlich wird sie aus therapeutischer Indikation zur Behandlung von supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien mittels katheterbasierter Radiofrequenz- oder Kryoablation verwendet. Eine Dokumentation der Rhythmusstörungen mittels einer der oben genannten nicht invasiven Methoden sollte vorher aber unbedingt versucht werden.



**Abb. 8.2 Programmierte Stimulation.** Induktion einer typischen AV-Knoten-Reentry-Tachykardie mittels programmierten Stimulation während einer elektrophysiologischen Untersuchung. Katheterpositionen: HRA: high right atrium; His d: His distal; His m: His mittel; His p: His proximal; RVA: right ventricular apex; AH: Atrio-His-Interval.



## 8.2.4 Diagnostisches Vorgehen

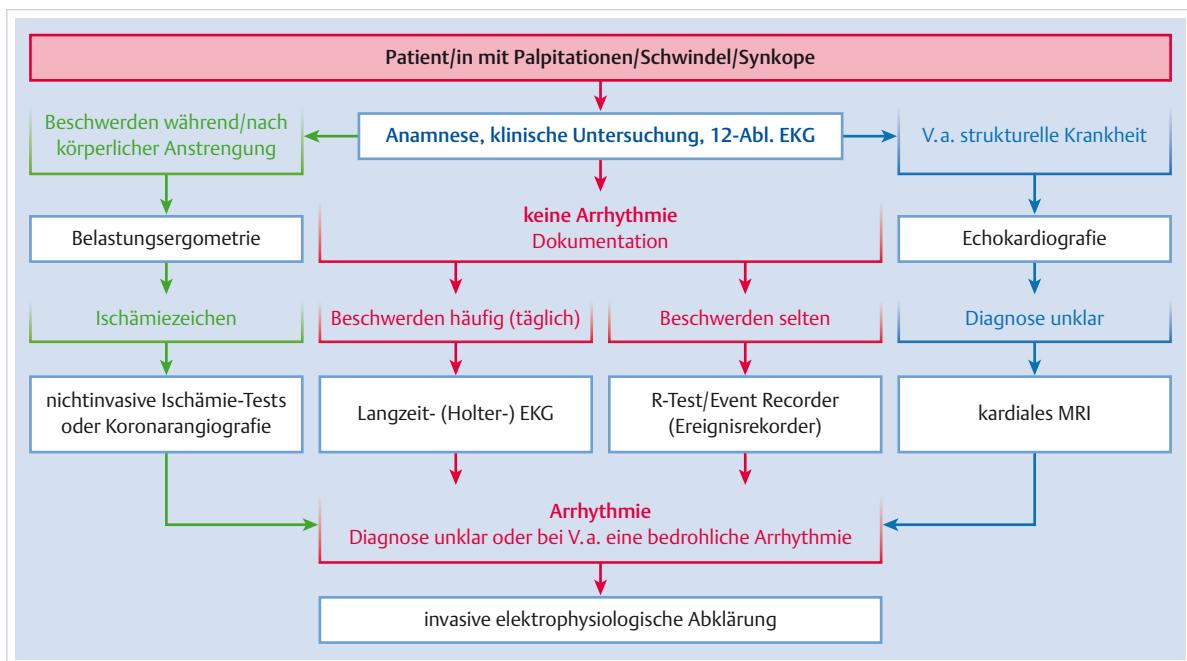
► Tab. 8.3 fasst die Diagnostik bei Herzrhythmusstörungen zusammen. Das diagnostische Vorgehen bei der Abklärung ist im „Clinical Pathway“ (► Abb. 8.3) dargestellt. Die Versorgungsumgebung von Patienten mit Herzrhyth-

musstörungen ergibt sich aus der Gefährdungslage und der Dringlichkeit der Therapie (► Tab. 8.4). ► Abb. 8.4 zeigt eine Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Herzrhythmusstörungen mit wegweisenden Konstellationen.

**Tab. 8.3** Diagnostik bei Herzrhythmusstörungen.

Untersuchungen	Erläuterungen
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptome</li> <li>• zeitlicher Verlauf, Auftreten bei Belastung oder in Ruhe</li> <li>• Herzerkrankung bekannt</li> <li>• Medikamentenanamnese, Familienanamnese</li> </ul>
körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• peripherer und zentraler Puls → Pulsdefizit?</li> <li>• Herzgeräusche</li> <li>• Blutdruck</li> </ul>
EKG	• mit 12 Ableitungen
Labor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elektrolyte, Blutbild</li> <li>• TSH</li> </ul>
ggf. vagale Stimulation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wichtig: nach Ausschluss einer Karotisstenose!</li> <li>• bei momentan bestehender tachykarder Rhythmusstörung</li> </ul>
Echokardiografie und MRT	• bei Verdacht auf organische Herzerkrankung
weiterführende Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Langzeit-EKG/Ereignisrekorder</li> <li>• Belastungs-EKG</li> <li>• ggf. Kipptischuntersuchung</li> <li>• ggf. elektrophysiologische Abklärung (ohne oder mit Katecholaminprovokation,</li> <li>• 3D intrakardiales Mapping usw.)</li> </ul>

EKG: Elektrokardiogramm, MRT: Magnetresonanztomografie, TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon, 3D: dreidimensional



**Abb. 8.3** Clinical Pathway bei Herzrhythmusstörungen. Algorithmus der Abklärung und Maßnahmen.

Tab. 8.4 Triage bei Herzrhythmusstörungen.

Vorgehen	Beispiele
akuter Notfall, sofortige Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kammerflimmern</li> <li>Aystolie</li> <li>pulslose elektrische Aktivität</li> </ul>
Behandlung innerhalb kurzer Zeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kammertachykardie</li> <li>hämodynamisch relevante supraventrikuläre Tachykardie</li> </ul>
nicht dringliche Situation	<ul style="list-style-type: none"> <li>normokarde Rhythmusstörungen</li> <li>klinisch stabile Brady- und Tachykardien</li> </ul>

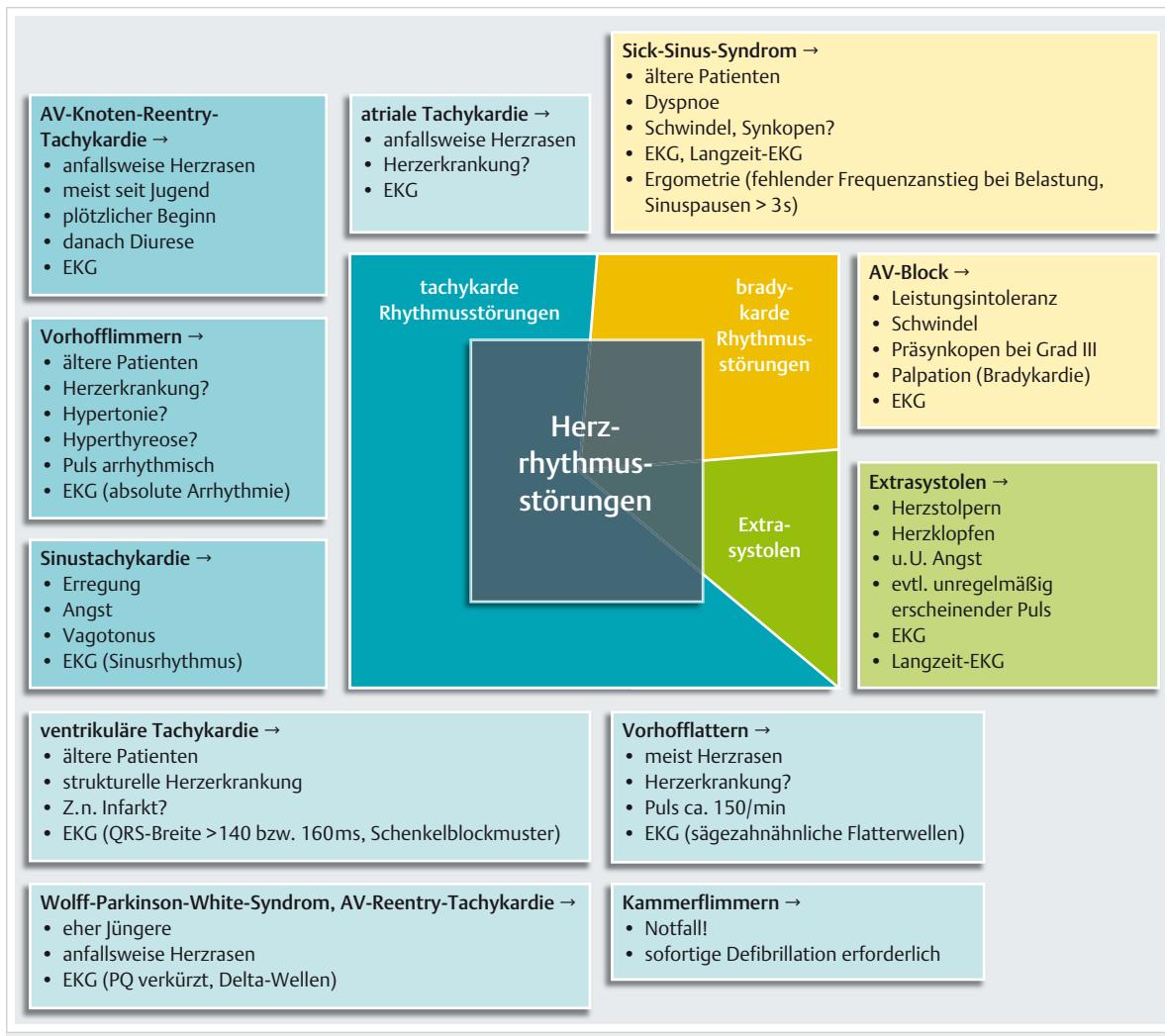


Abb. 8.4 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Herzrhythmusstörungen. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen. EKG: Elektrokardiogramm.



## 8.3 Extrasystolen

Als Extrasystole wird ein Herzschlag definiert, der früher als die zu erwartende nächste Aktion des Grundrhythmus auftritt. Extrasystolen sind die weitaus häufigste Rhythmusstörung und kommen bei Herzgesunden oft vor. Sie können überall entstehen (Vorhof, Ventrikel, Reizleitungssystem) und sind bei den meisten Patienten harmlos. Sie treten entweder einzeln auf, alternierend mit einem Sinusschlag (Bigeminus), zu zweit mit einem Sinusschlag (Trigeminus) oder in Gruppen von 2 (Couplet) oder 3 (Triplet) Schlägen.

### Merke



Differenzialdiagnose Extrasystole vs. Ersatzschlag: Die Extrasystole tritt *früher* als die zu erwartende nächste Aktion des Grundrhythmus auf. Der Ersatzschlag kommt *später*, wenn der Grundrhythmus zu langsam ist.

Durch Extrasystolen bedingte Symptome sind sehr individuell und variabel. Bei vielen Patienten sind die Extrasystolen asymptomatisch, bei anderen können die Extrasystolen sehr störende Symptome (Herzstolpern, Beklemmungsgefühl und als Folge Angstzustände mit Dyspnoe und Hyperventilation usw.) verursachen.

► **Vorhofextrasystolen.** Vorhofextrasystolen zeigen sich im EKG mit vorzeitig einfallenden und im Vergleich zum Sinusrhythmus deformierten P-Wellen. Typischerweise sind die QRS-Komplexe normal konfiguriert (► Abb. 8.5). Tritt aber eine Leitungsverzögerung im rechten oder linken Tawara-Schenkel auf, kann eine Vorhofextrasystole von einem QRS-Komplex mit funktionellem Rechts- oder Linksschenkelblock gefolgt sein. Die Pause nach einer Vorhofextrasystole ist im Allgemeinen nicht voll kompensiert. Manchmal wird die Überleitung der Vorhofextrasystolen blockiert, sodass eine Pause entsteht, die wegen der nachfolgenden Sinuspause zusätzlich verlängert wird. Vorhofextrasystolen haben keine prognostische Bedeutung.



Abb. 8.5 Vorhofextrasystole.

► **Junktionale Extrasystolen.** Eine junktionale Extrasystole ist im EKG durch einen vorzeitigen und normal konfigurierten QRS-Komplex gekennzeichnet. Bei Vorliegen einer retrograden Leitung zum Vorhof, beobachtet man negative P-Wellen in den EKG-Ableitungen II, III und aVF. Manchmal treten die P-Wellen kurz vor dem QRS-Komplex auf.

► **Ventrikuläre Extrasystolen.** Die ventrikuläre Extrasystole ist durch einen vorzeitigen und – im Vergleich zum Grundrhythmus – verbreiterten QRS-Komplex gekennzeichnet. Eine Beziehung zur vorhergehenden Vorhofaktion gibt es nicht. Ventrikuläre Repolarisationsänderungen, wie z.B. entgegengesetzte ST/T-Segmente, sind typisch. Da die ventrikulären Extrasystolen nicht zu einer Depolarisation des Sinusknotens führen, läuft der Sinusrhythmus unbeeinflusst weiter und daher beobachtet man, im Gegensatz zu den Vorhofextrasystolen, eine voll kompensatorische Pause (► Abb. 8.6).

## 8.4 Bradyarrhythmien

### 8.4.1 Sinusknotendysfunktion

Die Sinusfrequenz fällt bei Gesunden nachts physiologischerweise ab, gelegentlich bis auf 30–35/min. Bei Sportlern kann eine Sinusbradykardie auch tagsüber in Ruhe auftreten.

Eine pathologische Sinusknotenfunktion, das sog. *Sick-Sinus-Syndrom*, tritt vor allem bei älteren Patienten auf und äußert sich typischerweise mit einem fehlenden Frequenzanstieg bei Belastung (*chronotrope Inkompakenz*) und auch durch Sinuspausen von über 3 s (► Abb. 8.7).

Besteht gleichzeitig eine symptomatische Tachyarrhythmie, wie beispielsweise Vorhofflimmern, wird von einem *Brady-Tachykardie-Syndrom* gesprochen.

Die Unterscheidung zwischen *Sinusstillstand* (Ausbleiben der Impulsformation) und *sinuatrialem Block* (fehlen der Impulsleitung) hat wenig klinische Bedeutung. Wichti-



Abb. 8.6 Ventrikuläre Extrasystole. Der frühzeitig einfallenden Extrasystole folgt eine kompensatorische Pause.



Abb. 8.7 Sick-Sinus-Syndrom mit Sinuspause.

**Tab. 8.5** Sekundäre Ursachen der Sinusknotendysfunktion.

Ursachen	Erläuterungen
Medikamente	Betablocker, Digitalis, gewisse Kalziumantagonisten, Klasse-III-Antiarrhythmika usw.
erhöhter Vagotonus	z. B. Valsalva-Pressversuch, Karotisdruck
Elektrolytstörungen	z. B. Hyperkaliämie
koronare Herzerkrankung	Status nach Myokardinfarkt
Myokarditis	z. B. rheumatisches Fieber
infektiöse Endokarditis	
andere infektiöse Krankheiten	z. B. Borreliose, Tuberkulose, Chagas-Erkrankung usw.
infiltrative Systemerkrankungen	Amyloidose, Sarkoidose, Hämochromatose
mechanische Ursachen	nach Herzoperationen oder traumatisch
Tumormetastasen	
degenerative Veränderungen	
kongenitale Anomalien des Reizleitungssystems	
neuromuskuläre Erkrankungen	

ger ist die Korrelation zu möglichen Symptomen wie Anstrengungsdyspnoe, Schwindel, Synkopen oder Palpitationen.

### Merke

Eine Indikation zur Behandlung der Sinusknotendysfunktion besteht nur, wenn sie mit entsprechenden Symptomen korreliert.

**Sekundäre Ursachen** der Sinusknotendysfunktion sind in ► Tab. 8.5 aufgelistet. Bei einer Sinusknotendysfunktion kann vor allem bei älteren Patienten gleichzeitig eine Dysfunktion des AV-Knotens beobachtet werden, da die Ursachen dieselben sind.

Eine *transiente Sinusknotendysfunktion* wird häufig nach Konversion von schnellen atrialen Rhythmusstörungen, z. B. nach Terminierung eines Vorhofflimmerns, beobachtet.

## 8.4.2 Atrioventrikulärer (AV-)Block

Eine Störung der Erregungsleitung zwischen Vorhof und Kammer wird als AV-Block bezeichnet. Die Leitungsstörung liegt entweder im AV-Knoten oder im His-Bündel. In Abhängigkeit vom EKG-Befund wird der AV-Block in 3 Formen eingeteilt.

### AV-Block I. Grades

Ein AV-Block I. Grades liegt vor, wenn die Erregungsleitung vom Vorhof in den Ventrikel, d. h. die PQ-Zeit im EKG, 200 ms überschreitet (► Abb. 8.8). Der AV-Block I. Grades wird häufig durch Vagotonie, Alter oder Medikamente hervorgerufen, bleibt oft vom Patienten unbemerkt und bedarf meist keiner Behandlung. Ein AV-Block

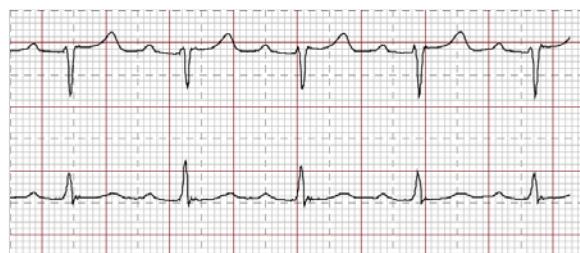


Abb. 8.8 AV-Block I. Grades mit verlängerter PQ-Zeit (230 ms).

I. Grades kann aber bei Patienten mit signifikanter intraventrikulärer Reizleitungsstörung ein Hinweis auf eine schwere Erkrankung des gesamten Reizleitungssystems unterhalb des AV-Knotens sein. Eine sehr lange PQ-Zeit, z. B. über 300 ms, kann sogar zur Vorhofkontraktion gegen geschlossene AV-Klappen führen, was sich mit Palpitationen, Präsynkopen und Leistungsintoleranz bemerkbar macht.

### AV-Block II. Grades

Hier ist die Erregungsleitung ebenfalls verlängert und fällt teilweise aus, sodass im EKG weniger QRS-Komplexe als P-Wellen vorhanden sind. Je nach Entstehungsort und vor allem aus prognostischen Gründen wird der AV-Block II. Grades in 2 Typen unterteilt.

► **Typ 1 (Wenckebach).** Beim AV-Block II. Grades Typ 1 (Typ Wenckebach) besteht meistens die typische progrediente PQ-Verlängerung. Schließlich wird sie so lang, dass eine Vorhoferregung nicht mehr übergeleitet wird und eine einzelne Kammerkontraktion ausfällt (► Abb. 8.9). Die darauf folgende Kammerkontraktion wird wieder normal übergeleitet. Die progrediente Verkürzung der

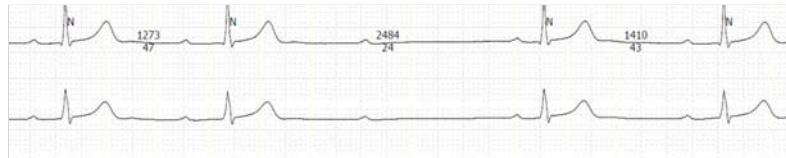


Abb. 8.9 AV-Block II. Grades Typ I (Wenckebach).

RR-Intervalle, genannt *Wenckebach-Periodik*, resultiert aus der verlangsamten Progression der Zunahme der AV-Leitungszeit.

Der Entstehungsort dieser Rhythmusstörung ist meist (70%) der AV-Knoten, der unter vagalem Einfluss eine Leitungsverzögerung entwickelt; eine Progression zum höhergradigen AV-Block ist sehr selten.

► **Typ 2 (Mobitz).** Im Gegensatz dazu besteht beim AV-Block II. Grades Typ 2 (Typ Mobitz) ein intermittierender Ausfall der AV-Leitung *ohne* PQ-Verlängerung vor bzw. -Verkürzung nach der Pause (► Abb. 8.10).

Der Entstehungsort befindet sich praktisch immer unterhalb des AV-Knotens (His oder infra-His) und die Progression zum totalen AV-Block ist häufig. Wegen des hohen Sympathikotonus ist die Sinusfrequenz meist erhöht, die PQ-Zeit ist kürzer und variiert nicht.

### Merke



Im Vergleich zum AV-Block II. Grades Typ Wenckebach, die meist benigne ist, ist die Prognose bei Typ Mobitz ungünstig, da der Entstehungsort unterhalb des AV-Knotens liegt und die Gefahr eines kompletten AV-Blocks besteht.



Abb. 8.10 AV-Block II. Grades Typ II (Mobitz).

► **AV-Block II. Grades mit 2 : 1-Überleitung.** Diese Entität (► Abb. 8.11) soll getrennt betrachtet werden. Die Differenzialdiagnose der beiden AV-Block-Typen (Wenckebach vs. Mobitz) kann hier schwierig sein und wird meist nur möglich, wenn Beginn und Ende des Blocks sowie weitere Hinweise in die Betrachtung mit einbezogen werden: Beim nodalen Block Typ Wenckebach bestehen häufig Zeichen der erhöhten vagalen Aktivität (Sinusbradikardie), beim infranodalen Block Typ Mobitz besteht im Gegensatz dazu ein erhöhter Sympathikotonus (Sinustachykardie). Der 2 : 1-AV-Block mit längerer PQ-Zeit ist in den meisten Fällen benign.

## AV-Block III. Grades

Hierbei liegt eine vollständige Unterbrechung der AV-Überleitung vor (► Abb. 8.12). Es tritt häufig ein junktionaler oder ventrikulärer *Ersatzrhythmus* auf. Ersatzrhythmen sind meist regelmäßig und sind, je nach Entstehungsort, schmal (junktionaler Rhythmus) oder breit (Kammerrhythmus). Eine Linksschenkelblockkonfiguration des QRS-Komplexes weist dabei auf ein rechtsventrikuläres Ersatzzentrum hin und umgekehrt. Wenn keine Ersatzzentren einsetzen, was allerdings eher selten der Fall ist, resultiert eine *Asystolie*.

Die höhergradigen AV-Blockierungen sind meist idiosyncratisch bzw. durch eine Degeneration des Reizleitungssystems bedingt. Sekundäre Ursachen sollten je nach klinischer Gesamtsituation gesucht werden.

## Differenzialdiagnose organischer vs. vagotoner AV-Block

Ein organischer AV-Block kommt durch eine Erkrankung des Reizleitungssystems zustande und wird gefolgt von einer Sympathikusstimulation und einer Sinustachykardie. Im Gegensatz dazu werden beim vagotonen Block die Bradikardien und Pausen durch einen ausgeprägten Vagotonus hervorgerufen. Da der vagale Einfluss durch den Sympathi-

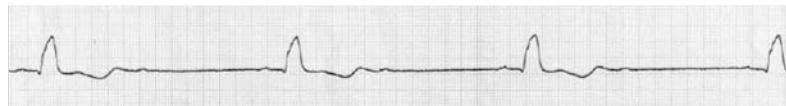
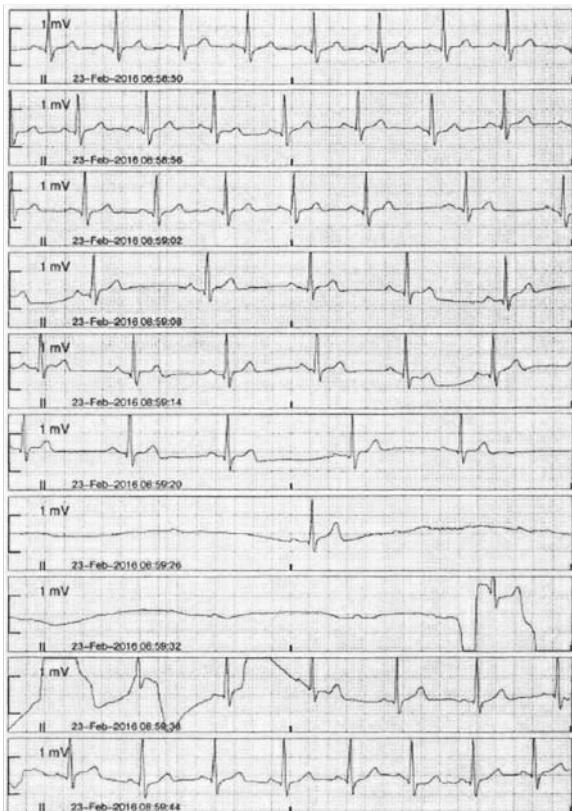


Abb. 8.11 AV-Block mit 2 : 1-Überleitung.



Abb. 8.12 AV-Block III. Grades.



**Abb. 8.13 Vagotoner AV-Block mit Synkope bei einem jungen Patienten.** Charakteristisch ist die Verlangsamung des Sinusknotens, gefolgt von einem totalen AV-Block. In der Regel haben diese Pausen eine gute Prognose.

kus potenziert wird, treten Ohnmachten vor allem bei starker emotionaler Erregung, Schmerz oder starker Hitze auf.

Im EKG zeigen sich beim vagotonen AV-Block die typischen Folgen des vagalen Einflusses, d. h. eine gleichzeitige Sinusknotenverlangsamung und AV-Blockierung (AV-Block I. Grades oder II. Grades Typ Wenckebach) (► Abb. 8.13). Nach der Pause können Reflextachykardien auftreten. Klassische Symptome sind eine protrahierte Hypotension nach dem Ereignis, die zu Unwohlsein, Blässe, Schwitzen und Übelkeit führt. Solche Episoden sind lästig, aber ungefährlich (► Tab. 8.6).

## 8.5 Tachyarrhythmien

Die tachykarden Rhythmusstörungen können intermittierend auftreten oder über längere Zeit anhaltend bleiben. Paroxysmale Tachykardien haben einen plötzlichen Beginn und ein abruptes Ende. Eine graduelle Beschleunigung (*Warming up*) der Rhythmusstörung oder Verlangsamung (*Cooling down*) deutet auf einen autonomen Fokus hin, z. B. bei atrialer Tachykardie.

Die Tachykardien werden nach ihrem Ursprungsort unterteilt in *supraventrikuläre* und *ventrikuläre Tachykardien* (► Tab. 8.7). Definitionsgemäß haben Schmalkomplex-Tachykardien eine QRS-Breite unter 120 ms und entsprechend sind sie praktisch immer supraventrikulären Ursprungs.

Zur Unterscheidung von supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien kann die *Anamnese* entscheidende Hinweise liefern: Eine Jahrzehntelange Anamnese seit der Jugend ist für eine supraventrikuläre Tachykardie typisch. Umgekehrt erhöht ein Myokardinfarkt in der Anamnese die Wahrscheinlichkeit für eine ventrikuläre Tachykardie.



### Merke

Eine Tachykardie mit schmalem QRS-Komplex ist fast immer eine supraventrikuläre Tachykardie (Ausnahme: septale ventrikuläre Tachykardie). Im Gegensatz dazu kann einer Tachykardie mit breitem QRS-Komplex sowohl eine supraventrikuläre (20 %) als auch eine ventrikuläre Tachykardie (80 %) zugrunde liegen.

### 8.5.1 Sinustachykardie

Sinustachykardien sind sehr häufig und meistens eine physiologische Reaktion auf körperliche Belastung oder emotionale Erregung. Eine Sinustachykardie kann aber auch Folge einer Erkrankung oder eines abnorm hohen Sympathikotonus sein, z. B. bei Hyperthyreose, Lungenembolie, Herzinsuffizienz, Anämie, Hypoxämie, Fieber, Schmerz usw. Auch Medikamente können Tachykardien auslösen (beispielsweise Bronchodilatatoren oder Vasodilatatoren). Eine Sinustachykardie verursacht in der Regel

**Tab. 8.6 Differenzialdiagnose von organischem und vagotonem AV-Block.**

	organischer AV-Block	vagotoner AV-Block
Ort des Blocks	His-/Purkinje-Bündel	AV-Knoten
häufigste Ursache	organisch (Ischämie, Fibrose)	Vagotonie
Prognose	schlecht	gut
Sinusfrequenz beim Auftreten	höher	tief
Folgen bei erhöhter Herzfrequenz	schlechtere Leitung	bessere Leitung
Folgen einer Karotissinusmassage	bessere Leitung	schlechtere Leitung
retrograde AV-Knoten-Leitung	kann vorhanden sein	nie
PQ-Variation	wenn < 50 ms	wenn > 100 ms

Tab. 8.7 Klinische Unterscheidung der Tachykardien.

	supraventrikuläre Tachykardie	ventrikuläre Tachykardie
Symptome	Palpitationen Nausea Schwitzen Dyspnoe verstärkte Diurese selten Synkope	Palpitationen Nausea Schwitzen Dyspnoe – häufig bei Synkope
strukturelle Herzerkrankung	selten	häufig
hereditäre Ursachen	kaum	gelegentlich
Adenosin und vagale Stimulation	beendet häufig (oder demaskiert Vorhofarrhythmie)	beendet selten
QRS-Vektor	ähnliche Achse wie Sinusrhythmus	andere Achse als Sinusrhythmus
Q-Zacken während Tachykardie	selten	häufig bei KHK und Infarkt
QRS-Breite	schmal wie Sinusrhythmus selten Aberration	meist > 140 ms selten schmal (septale KT)
Fusionsschläge	nie	wenn vorhanden, beweisend
AV-Synchronie	fast immer	fakultativ

KHK: koronare Herzkrankheit, KT: Kammer-tachykardie

keine Beschwerden, wird aber manchmal als Palpitation wahrgenommen.

► DD der physiologischen Sinustachykardie.

- Bei einer *inadäquaten Sinustachykardie* besteht eine permanent erhöhte Sinusfrequenz ohne die oben genannten Ursachen für eine physiologische Sinustachykardie. Hierbei wird eine intrinsische Überempfindlichkeit des Sinusknotens für endogene Katecholamine beobachtet, die nach Ausschluss sämtlicher sekundärer Ursachen anhand eines pathologisch starken Frequenzanstiegs nach minimaler körperlicher Belastung diagnostiziert wird.
- Sinus-knoten-Reentry-Tachykardien* sind selten auftretende atriale Tachykardien mit Ursprungsort in der Nähe des Sinusknotens. Im Oberflächen-EKG ist die P-Wellen-Morphologie dieselbe wie bei einem normalen Sinusschlag; diese Tachykardie lässt sich von der Sinustachykardie dadurch unterscheiden, dass sie abrupt beginnt und abrupt endet.

## 8.5.2 AV-Knoten-Reentry-Tachykardie

Die AV-Knoten-Reentry-Tachykardie ist die häufigste paroxysmal auftretende regelmäßige Tachykardie, die im Bereich des AV-Knotens entsteht. Die Tachykardien sind häufiger bei Frauen und treten meist erstmals in der Jugend oder im jungen Erwachsenenalter auf.

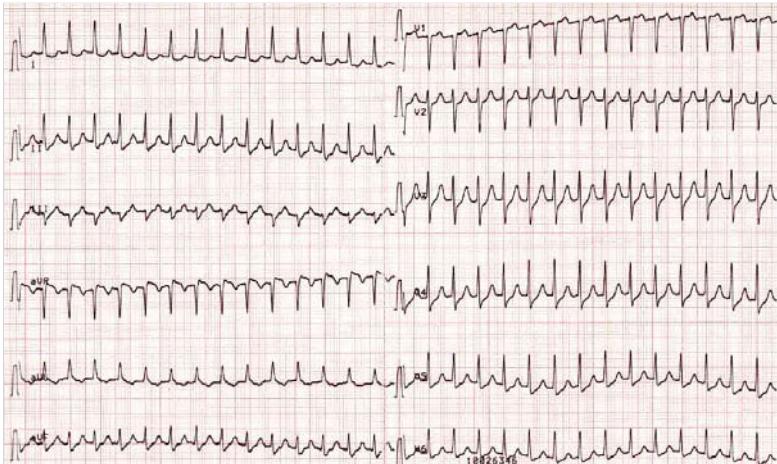
Die elektrophysiologische Grundlage bei der Entstehung einer AV-Knoten-Reentry-Tachykardie ist die sog. *longitudinale Dissoziation* des AV-Knotens in eine schnelle (Fast Pathway) und eine langsame (Slow Pathway) Leitungsbahn. Ein Kreisen der Erregung (Reentry) über diese beiden Bahnen führt zur Tachykardie.

Die AV-Knoten-Reentry-Tachykardie ist katecholamin-abhängig und kann typischerweise durch vagale Manöver (Valsalva, Karotisdruck) oder Medikamente (Adenosin) beendet werden. Einzelne Patienten mit AV-Knoten-Reentry-Tachykardien weisen bei Sinusrhythmus ein verkürztes PQ-Intervall (< 120 ms) auf.

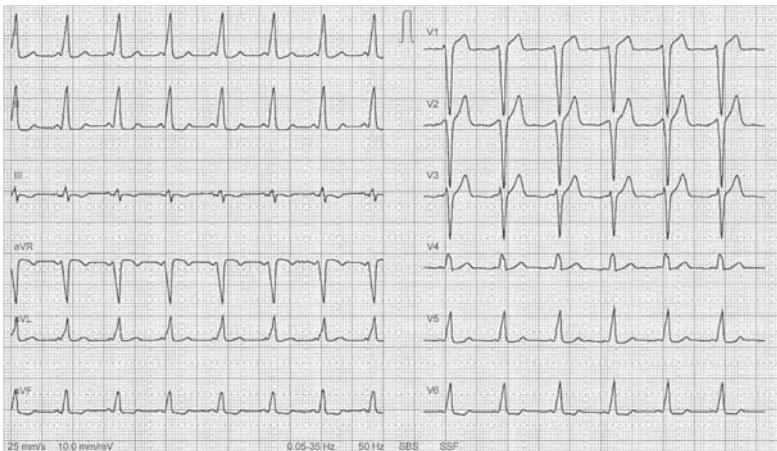
► **Slow-fast-Typ.** Bei der gewöhnlichen oder typischen Form (Slow-fast-Typ) der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie läuft der Impuls in antegrader Richtung über die lange Bahn und in retrograder Richtung über die schnelle Bahn. Dabei werden die Vorhöfe und Herzkammern nahezu gleichzeitig erregt (P-Welle im oder unmittelbar in der Nähe des QRS-Komplexes). Im EKG sind auf den ersten Blick keine P-Wellen zu erkennen. Die retrograde Vorhoferregung zeigt sich jedoch als kleine positive Zacke gerade hinter dem QRS-Komplex in Ableitung V<sub>1</sub>, was ein Bild ähnlich einem inkompletten Rechtsschenkelblock ergibt (► Abb. 8.14). Man sollte deshalb die QRS-Komplexe im Sinusrhythmus und bei Tachykardie sorgfältig miteinander vergleichen, um eventuell versteckte P-Wellen zu erkennen. In diesem Falle lassen sich schmale und in den inferioren Ableitungen negative P-Wellen beobachten, die auf eine Vorhoferregung vom AV-Knoten aus nach oben und nach beiden Seiten gleichzeitig hinweisen.

Die praktisch simultane Erregung von Vorhof und Herzkammer führt zu einer Vorhofkontraktion bei noch geschlossenen Atrioventrikulkäppen. Dies wird von Patienten als starkes Klopfen in den Halsvenen verspürt. Im Anschluss an die Tachykardie setzt die typische Diurese ein.

► **Fast-slow-Typ.** Bei der seltenen atypischen Form der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie nimmt die Erregungsleitung den umgekehrten Weg (Fast-slow-Typ). Hierbei er-



**Abb. 8.14 AV-Knoten-Reentry-Tachykardie.** Beachte die retrograden P-Wellen als negative S-Wellen in II, III und aVF.



**Abb. 8.15 Ventrikuläre Präexzitation.** Ventrikuläre Präexzitation bei Vorliegen einer akzessorischen Leitungsbahn, die auf EKG-Ableitungen als Delta-Wellen sichtbar wird.

folgt die Aktivierung der Vorhöfe – anders als bei der gewöhnlichen Form – nach den Herzkammern (RP-Zeit länger als PR-Zeit).

### 8.5.3 Wolff-Parkinson-White-Syndrom und AV-Reentry-Tachykardie

Als Wolff-Parkinson-White-(WPW-) Syndrom bezeichnet man die Symptomtriade von

- verkürztem PQ-Intervall,
- ventrikulärer Präexzitation mit Delta-Wellen und verbreiterten QRS-Komplexen und
- AV-Reentry-Tachykardie.

Bei diesen Patienten bestehen neben dem AV-Knoten akzessorische Bündel, die eine zusätzliche elektrische Verbindung zwischen dem Ventrikel und dem Vorhof herstellen. Diese können rechts, links oder septal einzeln oder mehrfach lokalisiert sein (► Abb. 8.15).

Die bei WPW-Syndrom auftretenden Tachykardien sind meistens die sog. *orthodromen* AV-Reentry-Tachykardien,

d. h. der Reentry-Kreis beginnt anterograd über das normale Reizleitungssystem via AV-Knoten, während die retrograde Leitung über die akzessorische Bahn zum Vorhof läuft (► Abb. 8.15). Im EKG zeigen sich diese Tachykardien als regelmäßige Tachykardie mit schmalen QRS-Komplexen. In der Regel sieht man eine abgesetzte negative P-Welle mindestens 70 ms nach dem QRS-Komplex. Gelegentlich wird ein *elektrischer Alternans*, d. h. ein Wechseln der Voltage identisch schmaler QRS-Komplexe beobachtet.

Leitet die akzessorische Bahn bei Sinusrhythmus auch anterograd, was sich im Oberflächen-EKG als Delta-Welle darstellt, kann der Erregungsablauf auch umgekehrt erfolgen. Bei dieser sog. *antidromen* AV-Reentry-Tachykardie sind die QRS-Komplexe verbreitert (maximale Präexzitation).

AV-Reentry-Tachykardien sind meist regelmäßig, aber sie können auch wechselnde Intervalle aufweisen, wenn mehrere akzessorische Bündel involviert sind bzw. die AV-Knoten-Leitung sich retrograd ändert.

Eine Beendigung der Tachykardie kann gelegentlich durch Karotismassage oder vagale Manöver erreicht werden, wenn die retrograde Leitung über den AV-Knoten blockiert ist.

## 8.5.4 Atriale Tachykardie

Eine atriale Tachykardie ist eine seltene supraventrikuläre Tachykardie und kann sowohl bei Herzgesunden als auch bei Patienten mit zugrunde liegender Herzerkrankung auftreten. Atriale Tachykardien können von einem (*unifokal*) oder mehreren (*multifokal*) Ursprungsorten herrühren und persistieren. Die multifokalen Tachykardien sind häufig durch sekundäre Ursachen bedingt und gehen mit einer Dilatation der Vorhöfe einher (Drucküberlastung des Vorhofs, Fibrose bei Hypertonie, Hyperthyreose u.a.m.). Auch Medikamente, wie z.B. Sympathomimetika, können solche Arrhythmien auslösen.

Die *Differenzialdiagnose* einer atrialen Tachykardie erfolgt mittels EKG. Die Vorhoffrequenz beträgt meist zwischen 150 und 250/min, und die P-Wellen haben eine andere Morphologie als im Sinusrhythmus (► Abb. 8.17). Die Tachykardie ist nicht absolut regelmäßig. Die EKG-Ableitung mit typischerweise initial negativen P-Wellen ( $V_1$  rechts; I, aVL links) deuten auf den Ursprungsort hin.

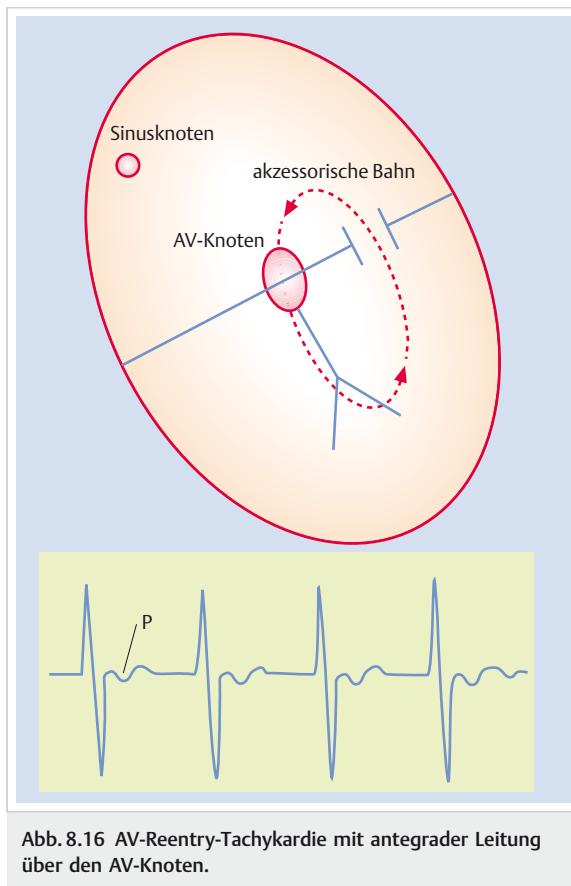


Abb. 8.16 AV-Reentry-Tachykardie mit antegrader Leitung über den AV-Knoten.

Patienten mit atrialer Tachykardie haben häufig auch einzelne atriale Extrasystolen vom gleichen Fokus (gleiche P-Wellen-Morphologie) im Langzeit-EKG.

Atriale Tachykardien können auch in den Lungenvenen entstehen und eine Vorstufe zum Vorhofflimmern darstellen. In diesem Fall handelt es sich um kurze Serien von unregelmäßigen schnellen Vorhoferregungen, die länger oder auch kürzer über wenige Sekunden auftreten.

## 8.5.5 Vorhofflimmern

In Abgrenzung zur Vorhoftachykardie liegt die Vorhoffrequenz beim Vorhofflimmern meist höher (zwischen 250 und 350/min). Vorhofflimmern ist typischerweise regelmäßig und entsteht immer durch einen Makro-Reentry-Mechanismus im rechten Vorhof.

► **Typ I.** Die *typische Form* (Common Type, Typ I), die den ganzen rechten Vorhof umfasst, ist durch sägezahnartige negative Flatterwellen – ohne isolektrische Zwischenlinie – in den EKG-Ableitungen II, III und aVF gekennzeichnet (► Abb. 8.18). Diese EKG-Merkmale deuten auf eine kaudokraniale Erregung des Vorhofseptums und eine kraniockaudale Erregung der freien Vorhofwand hin (Akti-

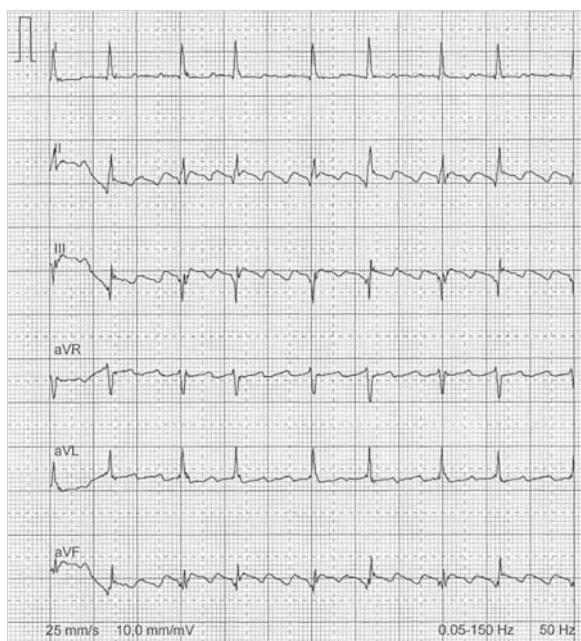


Abb. 8.18 Vorhofflimmern mit Sägezahnflatterwellen. Diese sind meist in Ableitungen II, III und aVF am besten zu erkennen sind. Die AV-Überleitung ist 4 : 1.



Abb. 8.17 Atriale Tachykardie (nicht anhaltend).

M!

vierung gegen den Uhrzeigersinn im rechten Vorhof). Dabei besteht meist ein 2 : 1-AV-Überleitungsverhältnis, seltener findet sich eine 4 : 1- oder wechselnde Überleitung.

► **Typ II.** Manchmal verläuft der Reentry-Kreis im rechten Vorhof im Uhrzeigersinn; diese ungewöhnliche Form (Typ II) weist positive Flatterwellen in den inferioren Ableitungen auf.

► **Atypisches Vorhofflimmern.** Beim atypischen Vorhofflimmern sind die Flatterwellen – meist mit Einbeziehung des linken Vorhofs – schneller (250–350/min) und weisen keine gewöhnliche sägezahnartige Konfiguration auf. Nach Herzoperationen können auch unterschiedliche Formen von atypischem Vorhofflimmern um die Narben herum entstehen.

► **Symptomatik.** Die Symptome des Vorhofflimmerns hängen stark von der resultierenden Kammerfrequenz ab. Bei typischem Vorhofflimmern ist die Überleitung über den AV-Knoten meistens 2 : 1, sodass der Puls typischerweise starr um 150/min verharrt. Bei erhöhter Katecholamineinwirkung oder unter Einwirkung von Klasse-I-Antiarrhythmiaka kann eine 1 : 1-Überleitung zu einer sehr schnellen und daher bedrohlichen Tachykardie führen, die bei Aberration breite QRS-Komplexe aufweist. Umgekehrt kann bei Karotismassage oder Medikamenten, die die Überleitung im AV-Knoten verlangsamen, auf eine 3 : 1- oder 4 : 1-Überleitung gebremst werden, sodass die Flatterwellen auf dem EKG demaskiert werden.

## 8.5.6 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Arrhythmie: 1 % der Gesamtbevölkerung in den westlichen Ländern ist davon betroffen. Die Prävalenz nimmt mit zunehmendem Alter zu. In der Framingham-Studie betrug die Prävalenz bei den 55-Jährigen etwa 3 % und stieg bei über 80-Jährigen auf nahezu 9 % an. Neben dem ungünstigen Einfluss auf die Pumpfunktion der Vorhöfe wird die Entstehung intrakardialer Thromben begünstigt, was diese Arrhythmie zur häufigsten Ursache eines Schlaganfalls macht.

Die Auftretenswahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern ist bei Hypertonie, koronarer Herzerkrankung, Herzklappenerkrankungen, Herzinsuffizienz, Hyperthyreoidismus sowie Perimyokarditis erhöht. Beim Fehlen von Hinweisen auf zugrunde liegende Ursachen wird von *idiopathischem* Vorhofflimmern (*Lone atrial Fibrillation*) gesprochen.

Vorhofflimmern kann durch einen ektopen Fokus mit schneller Aktivität, der bevorzugt im Bereich der Einmündung der Pulmonalvenen in den linken Vorhof lokalisiert ist, entstehen. Gelegentlich können auch mehrere kreisende Erregungswellen in beiden Vorhöfen ein Vorhofflimmern auslösen.

### Merke

Vorhofflimmern wird folgendermaßen klassifiziert:

- paroxysmales Vorhofflimmern mit anfallsartigem Auftreten und spontaner Terminierung
- persistierendes Vorhofflimmern mit fehlenden Spontankonversionen: Arrhythmie hält länger als 7 Tage an; eine elektrische oder medikamentöse Konversion wird notwendig
- lang anhaltendes persistierendes Vorhofflimmern: Arrhythmie hält länger als 1 Jahr an
- permanentes Vorhofflimmern, das sich elektrisch oder medikamentös nicht konvertieren lässt

Da ein paroxysmales Vorhofflimmern eine Verkürzung der atrialen Refraktärzeit verursacht (atriales Remodeling), begünstigt jede Flimmerepisode das Auftreten weiterer und längerer Vorhofflimmerekisten („AF begets AF“-Hypothese).

Im Gegensatz zum Vorhofflimmern ist die ventrikuläre Frequenz im Oberflächen-EKG bei Vorhofflimmern aufgrund der chaotischen Flimmerwellen absolut unregelmäßig (absolute Arrhythmie). Nur bei maximaler Überleitungsrate (beispielsweise bei hohen Katecholaminspiegeln) oder Digoxinintoxikation kann eine regelmäßige Überleitung vorgetäuscht werden. Jeder absolut arrhythmische Rhythmus ist deshalb bis zum Beweis des Gegenteils als Vorhofflimmern zu betrachten, insbesondere wenn keine P-Wellen sichtbar sind, auch wenn der QRS-Komplex verbreitert ist (► Abb. 8.19).

8

## 8.5.7 Ventrikuläre Tachykardie

Definitionsgemäß liegt eine ventrikuläre Tachykardie im EKG bei 3 oder mehr konsekutiven Erregungen ventrikulären Ursprungs mit einer Frequenz von 100/min oder mehr vor. Ventrikuläre Tachykardien treten in den meisten Fällen (ca. 90 %) in Zusammenhang mit einer strukturellen Herzerkrankung auf. Eine *anhaltende* ventrikuläre Tachykardie liegt vor, wenn die Rhythmusstörung länger als 30 s anhält. Hört die Tachykardie vorher auf, wird von einer *nicht anhaltenden* ventrikulären Tachykardie gesprochen.

Die klinische Symptomatik einer Kammertachykardie besteht in Palpitationen, Angina pectoris, Herzinsuffizienz mit Lungenödem und kardiogenem Schock.

### Merke

Ventrikuläre Tachykardien sind potenziell lebensbedrohliche Arrhythmien, besonders beim Vorliegen einer strukturellen Herzkrankheit.

M!

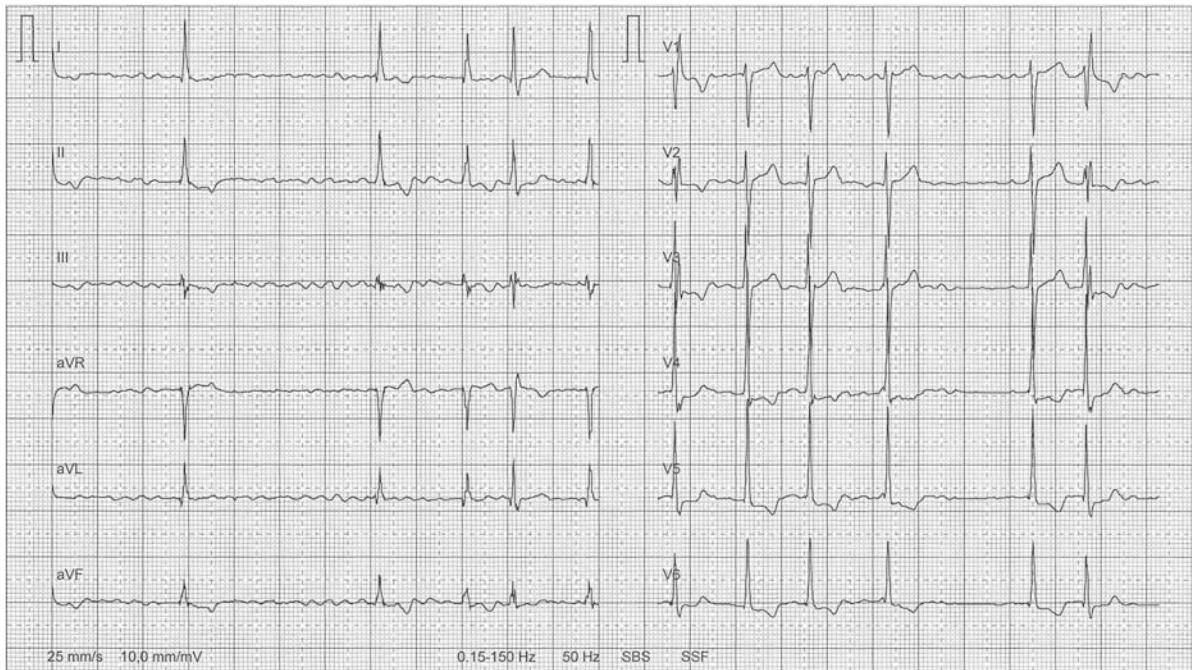


Abb. 8.19 Vorhofflimmern. Es zeigen sich eine absolute Arrhythmie und fehlende P-Wellen.

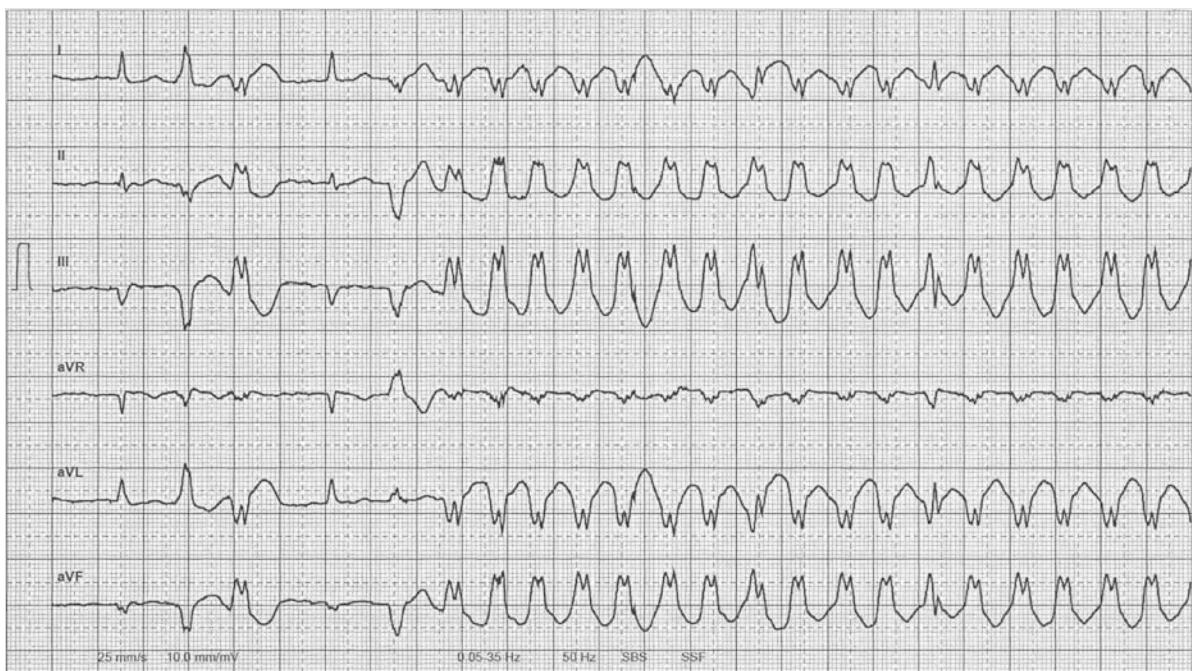


Abb. 8.20 Monomorphe Kammertachykardie mit Fusionsschlag. Initial besteht Sinusrhythmus mit 2 ventrikulären Extrasystolen, der dann in eine monomorphe Kammertachykardie übergeht.

► **Monomorphe Kammertachykardie.** Bei konstanter Herzfrequenz und QRS-Morphologie liegt eine monomorphe ventrikuläre Tachykardie vor; diese entstehen meist durch eine abnorme Impulsleitung (Reentry) in einem

Substrat (► Abb. 8.20). Der Mehrzahl monomerter Tachykardien liegt kein akuter Infarkt zugrunde, sondern es handelt sich um chronische Q-Wellen-Infarkte, die über einen Reentry-Mechanismus um eine Narbe im Myokard

zur Rhythmusstörungen führen. Als Ursache für anhaltende ventrikuläre Tachykardien kommen auch andere kardiale Erkrankungen, z. B. dilative, hypertrophe oder arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie u. a. m. in Frage. Bis zum Beweis des Gegenteils sollte jede Tachykardie mit breitem QRS-Komplex wie eine Kammentachykardie behandelt werden.

Falls es keine Hinweise auf eine strukturelle oder primär elektrische Erkrankung des Herzens gibt, wird von einer *idiopathischen* ventrikulären Tachykardie gesprochen. Diese kann von einem einzigen Fokus, z. B. im rechtsventrikulären Ausflusstrakt (Linksschenkelblockbild mit inferiorer Achse), linksventrikulären Ausflusstrakt (Rechtsschenkelblockbild mit inferiorer Achse) oder im posterioren Faszikel des linken Ventrikels (Rechtsschenkelblockbild mit superiorer Achse) ausgelöst werden.

Die Kriterien zur Diagnose einer ventrikulären Tachykardie sind:

- ventrikuloatriale Dissoziation
- Fusions- oder Capture-Schläge
- QRS-Breite > 140 ms (> 160 ms bei LSB-Konfiguration)
- QRS-Lagetyp: Nordwestachse (180–270°)
- Fehlen eines RS-Komplexes in V<sub>1</sub> und V<sub>6</sub>
- RS-Intervall > 100 ms in einer Brustwandableitung
- Rechtsschenkelblock-Muster:
  - monophasischer oder biphasischer QRS-Komplex in V<sub>1</sub>
  - falls V<sub>1</sub> triphasisch: R > R'
  - R/S-Quotient > 1 in V<sub>6</sub>
- Linksschenkelblock-Muster:
  - breite R-Zacke in V<sub>1</sub> (> 40 ms) mit Kerbung der S-Zacke
  - kleine Q-Zacke mit großer R-Zacke oder ein QS-Komplex in V<sub>6</sub>

► **Polymorphe Kammentachykardien.** Sie haben eine wechselnde QRS-Morphologie in mindestens einer EKG-Ableitung und sind meistens durch eine Ischämie bedingt. Wenn der QRS-Vektor um eine Spitze (Pointe)

dreht (Torsade) und definitionsgemäß ein verlängertes QT-Intervall vorliegt, spricht man von „*Torsade de Pointes*“. Diesen Arrhythmien folgt häufig eine Pause, und sie werden von einem kurzen Intervall initiiert (Long/short-Sequenzen führen zu einer Dispersion der Refraktärzeiten im Ventrikel).

## 8.5.8 Kammerflimmern

Ein Kammerflimmern wird diagnostiziert, wenn keine abgrenzbaren QRS-Komplexe bestehen (► Abb. 8.21). Diese Rhythmusstörung ist mit einem Erliegen der Pumpfunktion des Herzens verbunden und endet immer tödlich, wenn sie nicht mittels einer elektrischen Defibrillation und kardiopulmonaler Reanimation sofort behandelt wird.

► **Ursachen.** Eine ventrikuläre Tachykardie kann in Kammerflimmern übergehen, aber ein Kammerflimmern kann aus verschiedensten Ursachen, z. B. im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes auch unmittelbar entstehen.

Bei etwa 10 % der Patienten mit Kammerflimmern liegen keine Hinweise auf strukturelle Herzkrankungen vor. In diesen Fällen kann diese lebensbedrohliche Rhythmusstörung in Zusammenhang mit einer primären elektrischen Erkrankung des Herzens, z. B. Langes-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom oder WPW-Syndrom auftreten. Von einem *idiopathischen* Kammerflimmern wird gesprochen, wenn sich keine Hinweise auf eine strukturelle oder primär elektrische Erkrankung des Herzens ergeben.

## 8.5.9 Vorgetäuschte Tachykardie (Artefakt)

Artefakte im EKG können echten Arrhythmien täuschend gleichen. Ein Artefakt kann man daran erkennen, dass der normale QRS-Komplex während des Artefakts im gleichen Abstand verfolgt werden kann (► Abb. 8.22).

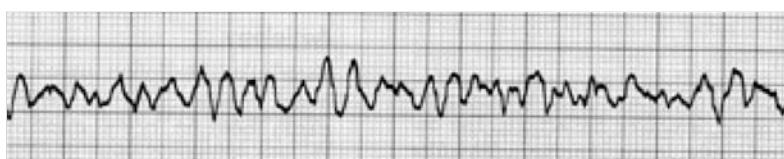


Abb. 8.21 Kammerflimmern.

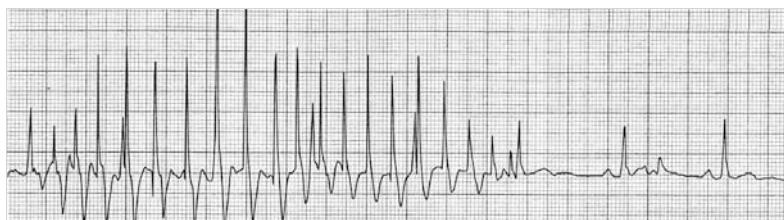


Abb. 8.22 Durch Artefakt vorgetäuschte Tachykardie. Das Artefakt ist daran zu erkennen, dass der QRS-Komplex während des Artefakts im gleichen Abstand verfolgt werden kann.

## Literatur

- [1] Buttà C, Tuttolomondo A, Di Raimondo D et al. Supraventricular tachycardias: proposal of a diagnostic algorithm for the narrow complex tachycardias. *J Cardiol* 2013; 61: 247–255
- [2] Buttà C, Tuttolomondo A, Giarrusso L et al. Electrocardiographic diagnosis of atrial tachycardia: classification, P-wave morphology, and differential diagnosis with other supraventricular tachycardias. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2015; 20: 314–317
- [3] Chawla R, Zukas AM, Pitcher JH et al. Autonomic instability and asystole: Broadening the differential diagnosis of cardiac arrhythmias. *Int J Cardiol* 2016; 220: 665–667
- [4] Deneke T, Mügge A, Kerber S et al. Differenzialdiagnostik der Breitkomplex-Tachykardie. *Herzschriftmacherther Elektrophysiolog* 2015; 26: 214–226
- [5] Gilhofer TS, Fauchère I, Brunckhorst C. WPW-Syndrom. *Praxis (Bern 1994)* 2015; 104: 1301–1309
- [6] Goel R, Srivathsan K, Mookadam M. Supraventricular and ventricular arrhythmias. *Prim Care* 2013; 40: 43–71
- [7] Israel CW. Diagnose bradykarder Herzrhythmusstörungen. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141: 718–728
- [8] Katritsis DG, Josephson ME. Differential diagnosis of regular, narrow-QRS tachycardias. *Heart Rhythm* 2015; 12: 1667–1676
- [9] Nijjer SS, Sohaib SM, Whinnett ZT et al. Diagnosis of supraventricular tachycardias. *Br J Hosp Med (Lond)* 2014; 75: C22–C25
- [10] Sheldon RS, Grubb BP 2nd, Olshansky B et al. 2015 Heart Rhythm Society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm* 2015; 12: e41–e63
- [11] Vereckei A. Current algorithms for the diagnosis of wide QRS complex tachycardias. *Curr Cardiol Rev* 2014; 10: 262–276
- [12] von Bary C, Eckardt L, Steven D et al. AV-Knoten-Reentrytachykardie: Diagnostik und Therapie. *Herzschriftmacherther Elektrophysiolog* 2015; 26: 351–358
- [13] Willich T, Goette A. Bradykarde Rhythmusstörungen: Pathophysiologie und Klinik. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 329–333

## **Teil III**

### **Symptome im Bereich des Abdomens**

9 Nausea und Erbrechen	334
10 Dysphagie und Singultus	348
11 Diarrhöen	362
12 Obstipation	386
13 Ikterus	396
14 Abnorme Nierenfunktion	434
15 Dysurie und Harnsymptome	482
16 Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Base-Haushaltes	492



# 9 Nausea und Erbrechen

S. Vavricka

## 9.1 Überblick und Einteilung

### Kernpunkte

- Nausea und Erbrechen sind unspezifische, aber häufige Symptome mit vielfältigen Ursachen.
- Beide können eine Antwort auf endogene Toxine, aber auch Ausdruck von organischen, psychischen oder funktionellen Erkrankungen sein.
- Bei Fehlen von gleichzeitigen Abdominalschmerzen oder Kopfschmerzen oder einer kürzlich neu begonnenen Medikamenteneinnahme ist die akute Nausea üblicherweise auf eine selbstlimitierende gastrointestinale Infektion zurückzuführen.
- Nausea und Erbrechen sind ebenfalls häufig bei Strahlentherapie, Chemotherapie und postoperativ anzutreffen.
- Die Ursache von Nausea und Erbrechen kann meistens bereits durch die Anamnese und die körperliche Untersuchung richtig vermutet werden.
- Basierend auf der Verdachtsdiagnose sollen weiterführende Tests wie Urinstatus, Schwangerschaftstest, Blutbild, Blutchemie inklusive Elektrolyte und Stuhluntersuchungen sowie bei Bedarf Ultraschall Abdomen oder CT Schädel und CT Abdomen angeschlossen werden.
- Bei Patienten mit Risiko für Magenkrebs oder bei Alarmsymptomen sollte eine Ösophagogastroduodenoskopie durchgeführt werden.

Nausea und Erbrechen sind entwicklungsgeschichtlich wichtige Reflexe, die den Menschen vor der Aufnahme von toxischen Substanzen schützen. Nausea verhindert dabei, dass giftige Stoffe überhaupt aufgenommen werden, Erbrechen führt zu einer schnellen Ausscheidung der bereits aufgenommenen Gifte. Beiden Symptomen kommt somit eine wichtige biologische schützende Funktion zu. Das Wort „Nausea“ kommt ursprünglich vom griechischen Wort „Naus“, was Schiff heißt. Man kann sich unschwer vorstellen, dass dieses Symptom seit jeher auf Schiffen zu beobachten ist.

### Definitionen

Die Definitionen von Nausea, Würgen, Erbrechen, Regurgitation, Rumination, Ruktation und Singultus sind in ▶ Tab. 9.1 zusammengefasst.

Patienten mit Nausea beschreiben häufig ein unangenehmes Empfinden im Epigastrium oder der Kehle und ein Bedürfnis zu erbrechen. Im Allgemeinen geht Übelkeit dem Erbrechen voraus oder begleitet den Brechvorgang. Das Erbrechen wird definiert als retrograde Entlee-



lung von Inhalt des (oberen) Gastrointestinaltraktes nach peroral oder (gelegentlich) nasal. Häufig geht dem Erbrechen ein Würgen voraus.

Anders als beim Erbrechen verläuft die Regurgitation von Mageninhalt in der Regel ohne Nausea. Dies geschieht häufig durch eine Insuffizienz des unteren Ösophagussphinkters oder bei Ösophagusstenosen. Rumination wiederum bezeichnet einen postprandialen retrograden Transport von Mageninhalt ohne begleitende Übelkeit. Meistens finden sich bei Patienten mit Rumination psychosomatische Störungen. Von diesen Störungen müssen die Ruktation (Entweichen von Luft) und der Singultus (Schluckauf) unterschieden werden.

Tab. 9.1 Definitionen.

Begriff	Erläuterung
Nausea	unangenehmes subjektives Empfinden mit Bedürfnis nach Erbrechen
Würgen	quälende rhythmische Kontraktion der Atemmuskulatur gegen die geschlossene Glottis; oft dem Erbrechen vorangehend (englisch: Retching)
Erbrechen (Vomitus, Emesis)	Aufstoßen von Mageninhalt in den Mund durch Kontraktion der Bauchwand und Zwerchfellmuskulatur, Schutzmechanismus zur Elimination schädlicher Einwirkung
Regurgitation	passives Zurückfließen von Nahrung aus der Speiseröhre und dem Magen in den Mund mit Kontraktion der Bauchwand oder Zwerchfellmuskulatur; meistens ohne Nausea, z. B. bei gastroösophagealem Reflux
Rumination	Kauen und Schlucken regurgiterter Nahrung, die durch eine willentliche Erhöhung des intraabdominalen Druckes zurück in den Mund befördert wurde; Rumination ereignet sich während oder kurz nach dem Essen und ist nicht begleitet von Nausea
Ruktation	passives retrogrades Entweichen von in den Magen gelanger Luft (= Rülpsen)
Singultus	unwillkürliche spastische Kontraktion der Inspirationsmuskulatur mit gleichzeitigem Glottisverschluss; meistens kurzdauernd (= Schluckauf)

### 9.1.1 Pathophysiologie

Das Erbrechen wird durch den Hirnstamm gesteuert und durch Reaktionen des Darmes, Nasopharynx und der thorakoabdominalen Wandmuskulatur umgesetzt. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind wenig untersucht. Die zum Erbrechen führenden Stimuli wirken an anatomisch verschiedenen Orten. Bei ekelergenden Situa-

tionen oder übeln Gerüchen wird der Kortex stimuliert, während der Würgereflex vornehmlich durch Hirnnerven vermittelt wird. Seekrankheit und Innenohrstörungen wirken am Labyrinth, Chemotherapeutika stimulieren die gastroduodenale Achse, Dehnungsreize an Dünnd- und Dickdarm (Obstruktionen, Ileus) führen direkt zu Erbrechen. Als Chemotherapie-Triggerzone wird die Area postrema in der Medulla oblongata im Hirn bezeichnet. Emetogene toxische Stoffe wie z. B. Medikamente, bakterielle Toxine oder die Hyperglykämie (diabetische Ketoazidose) können hier ebenfalls zu Erbrechen führen. In der Folge kommt es zu einer Kontraktion der Abdomen- und Thoraxmuskulatur und konsekutiv zu einer Steigerung des intraabdominalen Druckes, was zu einem Ausstoßen von

Mageninhalt nach außen führt. Häufig führt Erbrechen zu einer Aktivierung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems mit den daraus folgenden Symptomen wie Kaltschweißigkeit, Blässe, Tachykardie, aber auch Bradykardie, weite Pupillen, Hypotonie und gesteigerte Speichelproduktion.

## 9.1.2 Ursachen

► Tab. 9.2 und ► Abb. 9.1 zeigen die Differenzialdiagnose von Nausea und Erbrechen aufgeteilt in häufigere und seltene Ursachen. Von diesen stellen neben Medikamenten die gastrointestinale Erkrankungen die häufigsten Ursachen dar.

**Tab. 9.2** Differenzialdiagnose von Nausea und Erbrechen [1].

	häufige Ursachen	seltene Ursachen
gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Appendizitis</li> <li>• Cholezystitis, Cholelithiasis</li> <li>• Gastritis</li> <li>• peptische Ulzera</li> <li>• gastroösophagealer Reflux</li> <li>• Gastroparesis</li> <li>• Reizdarmsyndrom</li> <li>• Morbus Crohn</li> <li>• Erkrankungen von Leber und Pankreas (akute Pankreatitis)</li> <li>• Magenoperationen (Billroth-II Operation, Roux-Y-Operation, trunkuläre Vagotomie ohne Pyloroplastik)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pankreatitis</li> <li>• Peritonitis (speziell spontane bakterielle Peritonitis)</li> <li>• Motilitätsstörungen Ösophagus, Achalasie</li> <li>• Pylorusstenose (Neugeborene), Pylorospasmus</li> <li>• Adhäsionen</li> <li>• inkarzerierte Hernien</li> <li>• intestinale Obstruktionen (Bridenileus, Mesenterialinfarkt, Tumor)</li> <li>• mesenteriale Ischämien</li> <li>• Malignome (Retentionsmagen bei Magenkarzinom)</li> <li>• A.-mesenterica-superior-Syndrom</li> </ul>
Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensmittelinfektionen</li> <li>• bakterielle/virale Gastroenteritis</li> <li>• Pyelonephritis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonie</li> <li>• Meningitis</li> <li>• Enzephalitis</li> <li>• Hirnabszess</li> </ul>
metabolisch/ endokrin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaft (vor allem erste 3 Monate)</li> <li>• diabetische Ketoazidose</li> <li>• Urämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperthyreose, Thyreotoxikose</li> <li>• Morbus Addison</li> <li>• Hyperparathyreoidismus</li> </ul>
zentrales Nervensystem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Migräne</li> <li>• Reisekrankheit</li> <li>• benigner Lagerungsschwindel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zerebrovaskulärer Insult</li> <li>• Morbus Menière</li> <li>• Commissio cerebri</li> <li>• Meningitis</li> <li>• Massenläsion</li> <li>• Hydrozephalus</li> <li>• Pseudotumor cerebri</li> <li>• Epilepsie</li> </ul>
Medikamente, Noxen, Strahlen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiarrhythmika, Digoxin, Aspirin, nichtsteroidale Antirheumatika, Antihypertensiva, Betablocker, Antiasthmatische, Antibiotika, Antidiabetika, Anti-Parkinson-Medikamente, Antikonvulsiva, Kontrazeptiva, Östrogene, Sulfasalazin, Azathioprin, Opiate, Chemotherapie</li> <li>• jegliche Überdosierungen und Entzüge</li> <li>• Toxine (Alkohol, Leberversagen)</li> <li>• Nikotin, Drogen, Arsen, Organophosphate und Pestizide, Rizin</li> <li>• Strahlentherapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwermetallvergiftung</li> </ul>
kardial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akuter Myokardinfarkt, v. a. Hinterwandinfarkt</li> <li>• biventrikuläre Herzinsuffizienz</li> </ul>	
andere	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzen</li> <li>• Nephrolithiasis</li> <li>• postoperatives Erbrechen</li> <li>• psychiatrische Ursachen (Essstörungen, Depression, Angst, somatoform)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nahrungsmittelunverträglichkeiten oder Allergie</li> <li>• akutes Glaukom</li> <li>• Porphyrie</li> <li>• zirkuläres Erbrechen</li> </ul>



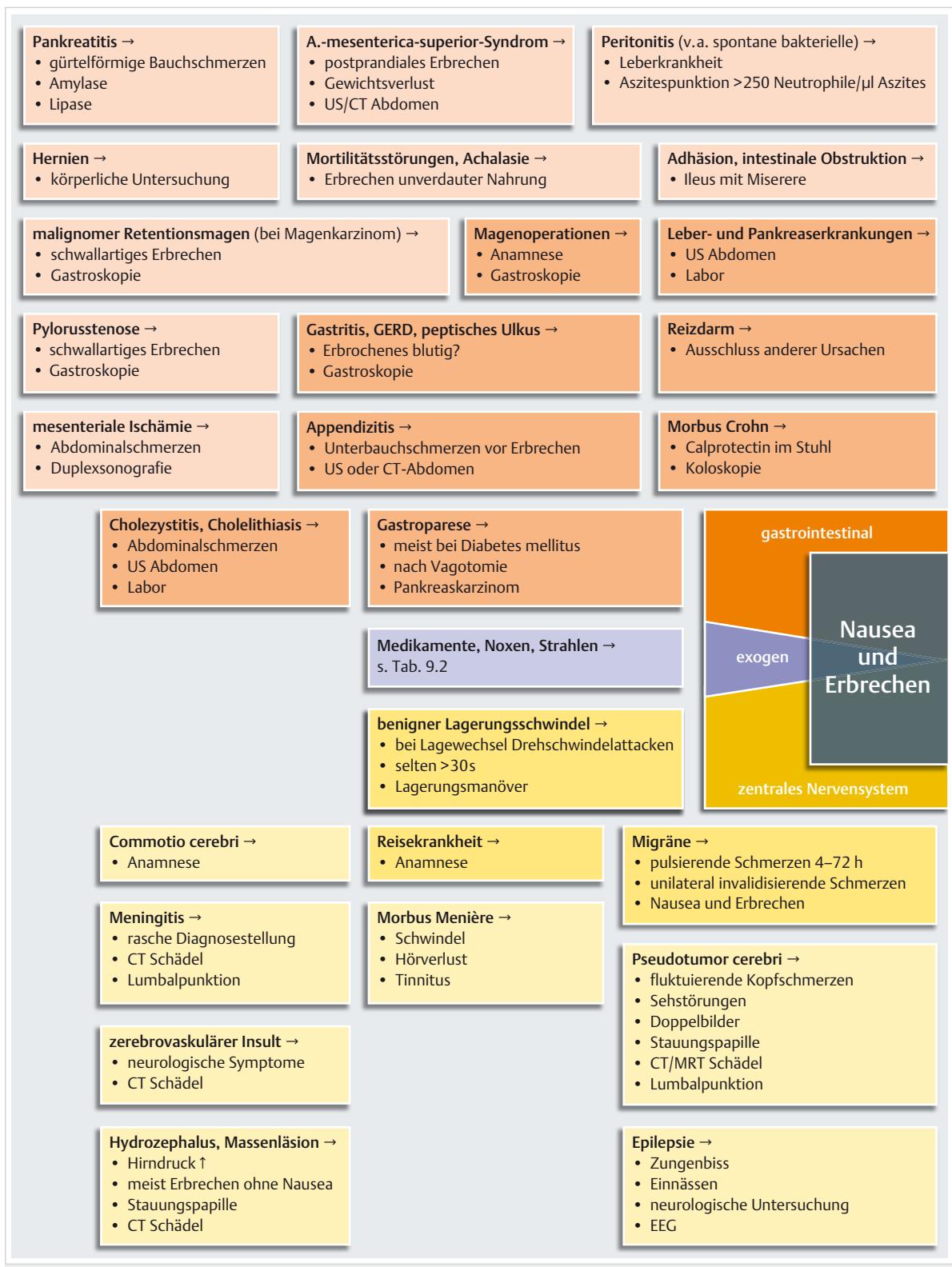


Abb. 9.1 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Nausea und Erbrechen. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen.

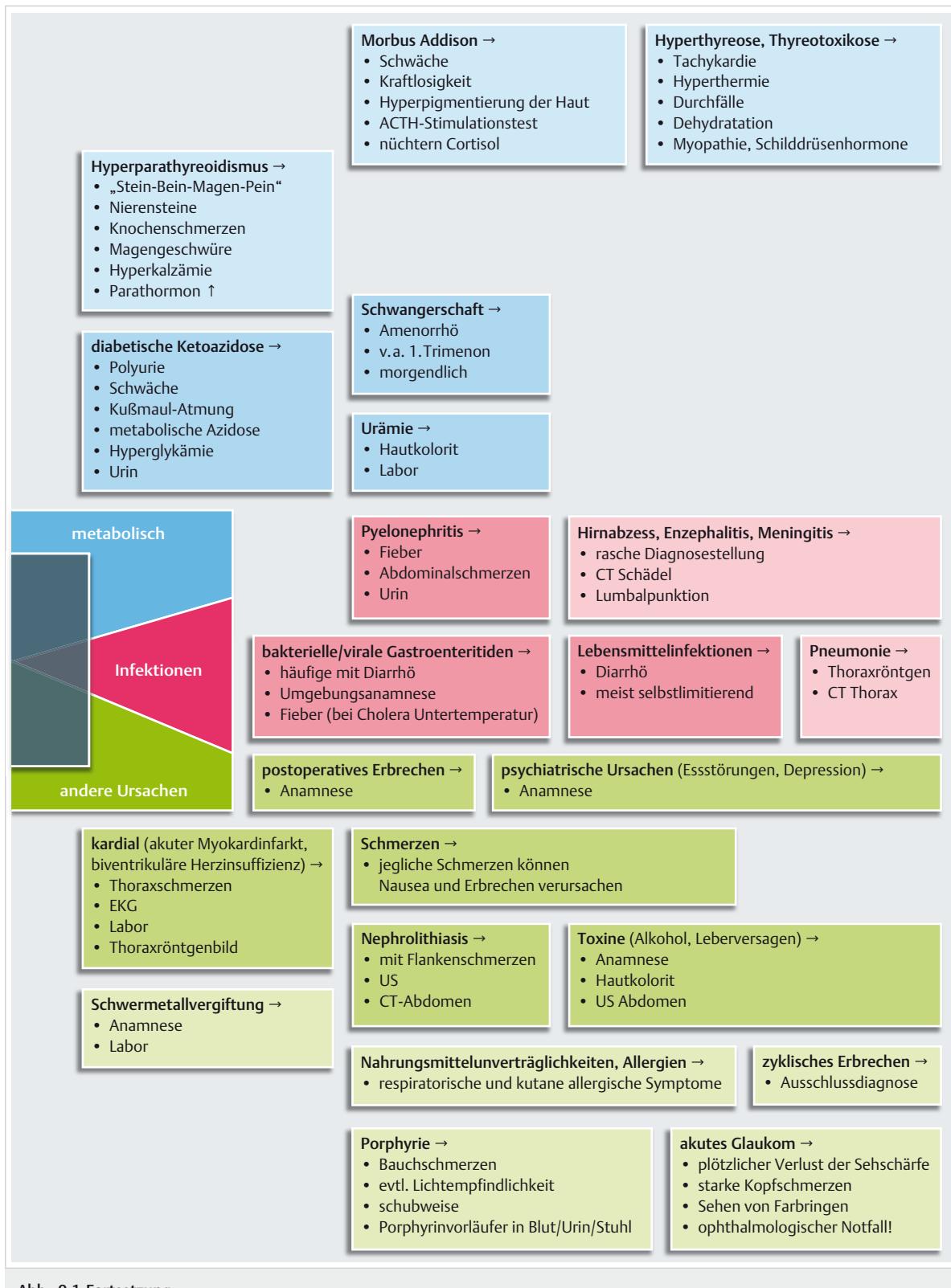


Abb. 9.1 Fortsetzung.



Gesteigerter *Hirndruck* durch Tumoren, Blutungen oder Obstruktion des Liquorflusses erzeugt ein schwallartiges Erbrechen, das meist ohne Nausea auftritt. Die *Reizung des Labyrinths* führt bei der Reisekrankheit, beim Morbus Menière und beim benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel zu Nausea und Erbrechen.

Eine *Magenobstruktion* kann durch maligne oder peptische Ursachen bedingt sein und ebenso wie *Dünn- und Dickdarmobstruktionen* (z.B. als Folge von Adhäsionen, Tumoren, Volvulus, Invaginationen oder bei Morbus Crohn) zu Nausea und Erbrechen führen.

Es wird geschätzt, dass 20–40% aller Typ-1-Diabetes-Patienten eine diabetische *Gastroparese* entwickeln mit konsekutiver Nausea und Erbrechen. Eine Gastroparese kann jedoch auch nach Vagotomie, bei einem Pankreaskarzinom sowie bei Sklerodermie und Amyloidose auftreten.

Das Erbrechen bei Pankreatitis, Cholezystitis und Appendizitis erfolgt über *lokale viszerale Reizung* und Motilitätsstörung.

Das *A.-mesenterica-superior-Syndrom* stellt ein seltenes Krankheitsbild dar, das durch postprandiales Erbrechen und Gewichtsverlust charakterisiert ist. Pathogenetisch ist es auf eine Einengung des distalen Duodenums zwischen Aorta und A. mesenterica superior zurückzuführen, bedingt durch eine extrem spitzwinklig von der Aorta abgehende A. mesenterica superior. Das Syndrom tritt vor allem bei bettlägerigen und kachektischen Patienten in Rückenlage auf, begleitet von krampfartigen Schmerzen im mittleren Oberbauch, die sich charakteristischerweise nach Lagewechsel in die Knie-Ellenbogen-Lage bessern.

Akutes Erbrechen bei *Lebensmittelvergiftungen* ist auf *Staphylococcus aureus* und *Bacillus cereus* zurückzuführen.

### Merke



Die Schwangerschaft ist die häufigste endokrine Ursache des Erbrechens. Bis zu 70 % aller Frauen im 1. Trimenon leiden daran.

Als *Hyperemesis gravidarum* wird eine schwere Verlaufsform des Erbrechens in der Schwangerschaft beschrieben, die zu einem erheblichen Flüssigkeitsverlust und Elektrolytstörungen führen kann. Weitere *metabolische Ursachen* von Erbrechen sind Urämie, Ketoazidose, Nebenniereninsuffizienz sowie Störungen der Schilddrüse und der Nebenschilddrüse.

Die wohl häufigste Ursache von Erbrechen sind *Medikamente*. Grundsätzlich können alle Medikamente Nausea und Erbrechen auslösen. Zu den häufigsten Verursachern gehören Antibiotika, Antiarrhythmika, Antihypertensiva, orale Antidiabetika, Kontrazeptiva und Chemotherapeutika (besonders Cisplatin). Die abdominale *Strahlentherapie* führt zu einer Störung der motorischen Funktion und Bildung von Strikturen. *Toxine* im Blut führen zu einer Stimulation der Area postrema (z.B. Alkoholintoxikation). Beim Leberversagen werden endogene Toxine gebildet, die zu Erbrechen führen.

*Kardiale Ursachen* wie akuter Myokardinfarkt, insbesondere der Hinterwand, und die biventrikuläre Herzinsuffizienz können zu Übelkeit und Erbrechen führen.

Das *postoperative Erbrechen* kommt bei bis zu 25 % aller Operationen vor und ist insbesondere nach Laparotomien, orthopädischen Eingriffen und bei Frauen gehäuft.

Patienten mit *psychiatrischen Leiden* wie z.B. Ess- und Angststörungen sowie Depression berichten häufig über starke Übelkeit mit verzögerter Magenentleerung und Erbrechen.

Das *zyklische Erbrechen* beschreibt eine seltene Erkrankung, die mit unstillbarem Erbrechen einhergeht. Es wird angenommen, dass es sich bei diesem Krankheitsbild um eine Variante einer Migräne handelt. Es tritt bei Kindern und bei Erwachsenen auf und kann mit Cannabiskonsum assoziiert sein.

## 9.1.3 Akutes und chronisches Erbrechen

Es wird zwischen dem akuten (Stunden bis Tage) und dem chronischen Erbrechen (Wochen bis Monate) unterschieden.

Das *akute Erbrechen* ist häufig durch Pharmaka und Toxine bedingt. Weitere mögliche Ursachen sind Gastroenteritis, Schädel-Hirn-Trauma, akute Cholezystitis, Pankreatitis, Urethritis, die akute intestinale Obstruktion oder eine intestinale Ischämie.

Dem *chronischen Erbrechen* können ein Malignom, intrakranielle Prozesse, endokrine Ursachen (Morbus Addison), Motilitätsstörungen oder eine psychogene Ursache zugrunde liegen.

## 9.2 Differenzialdiagnostisches Management

### 9.2.1 Anamnese

► **Art und Zeitpunkt des Erbrechens.** Wichtige Hinweise auf die mögliche zugrunde liegende Störung liefern die Art des Erbrochenen und der Zeitpunkt, wann das Erbrechen erstmalig aufgetreten ist (► Tab. 9.3). Auch können vorausgehende Symptome das Erbrechen näher eingrenzen. So kann z.B. das Symptom Übelkeit vor dem Erbrechen bei psychoneurotischem Erbrechen, bei Magenausgangsstenoze oder bei Erhöhung des intrakraniellen Druckes fehlen.

Wird *unverdaute Nahrung* erbrochen, soll primär an Divertikel, Stenosen im oberen Gastrointestinaltrakt, eine Achalasie oder eine akute Gastroenteritis (dann häufig in Kombination mit Diarröh) gedacht werden. Schwere Fälle von Gastroparese führen zu Erbrechen von Nahrungsresten, die Stunden oder Tage zuvor aufgenommen wurden.

Bei der akuten Gastroenteritis wird häufig in der Anamnese beschrieben, dass mehrere Personen in der Umgebung des Patienten mit gleicher Symptomatik er-



**Tab. 9.3** Art und Zeitpunkt des Erbrechens und mögliche Ursachen.

Charakteristika	mögliche Ursachen
<b>Art des Erbrochenen</b>	
unverdaute Nahrung	Zenker-Divertikel, Stenosen, Achalasie, akute Gastroenteritis
Blut, Hämatin	obere Gastrointestinalblutung
Galle	chronisches Erbrechen, Dünndarmverschluss, Magenresektion
fäkulentes Material (Miserere)	Ileus, gastrokolische Fisteln
schwallartig	Hirndruck, Magenausgangstenose
<b>Zeitpunkt des Erbrechens</b>	
sofort postprandial	akute Gastroenteritis, Nahrungsmittelallergien, psychogen, medikamentös bedingt, Ösophaguskarzinom, peptische Ösophagusstruktur, Achalasie, Schwangerschaft, Anorexie, Bulimie
ca. 1 h postprandial	Magenausgangstenose, Ulcus ventriculi/duodeni, Gastritis, Magenkarzinom
Intervalle bis 12 h	diabetische Gastroparese, Dünndarmileus, A.-mesenterica-superior-Syndrom
morgens (Vomitus matutinus)	chronischer Alkoholismus, erhöhter Hirndruck, Gravidität, Urämie, Depression
nachts	Ulcus duodeni
einziges Symptom über Jahre	psychogen

krank sind. Bei bakteriellen und viralen Gastroenteritiden tritt üblicherweise gleichzeitig *Fieber* auf. Eine Ausnahme ist die cholerabedingte Gastroenteritis, die eher mit einer Untertemperatur assoziiert ist. Durch Protozoen bedingte Gastroenteritiden gehen meistens nicht mit Fieber einher, außer einer Amöbenkolitis mit bakterieller Superinfektion oder bei Abszedierung. Die jeweilige Diagnose wird durch Keimnachweis im Stuhl bzw. geeignete serologische Untersuchungen gesichert.

Bei Nahrungsmittelallergien ist das *gleichzeitige Auftreten* gastrointestinaler (Erbrechen, Durchfall, Bauchkrämpfe), respiratorischer (asthmae Bronchitis) und kutaner (Ekzeme, Urtikaria) Symptome typisch. Die häufigsten Nahrungsmittelallergene sind Kuhmilch, Eiklar, Fisch, Nüsse, Schokolade, Obst und Gemüse.

### Merke



Bei Bluterbrechen wird an eine obere gastrointestinale Blutung gedacht und eine zeitnahe Ösophagogastro-duodenoskopie sollte angestrebt werden.

Hämatemesis ist bei Ulkuskrankheiten, bei Malignomen im oberen Gastrointestinaltrakt oder bei einer Mallory-Weiss-Läsion zu finden.

Erbrechen *morgens vor dem Frühstück* tritt typischerweise bei alkoholischer Gastritis sowie Schwangerschaft oder bei chronischer Niereninsuffizienz auf.

## 9.2.2 Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung ergänzt die Anamnese und führt häufig bereits zur richtigen Differenzialdiagnose.

Bei rezidivierendem Erbrechen sollte (insbesondere bei älteren Patienten und bei Kindern) der *Hydrationszustand* (Hautturgor) überprüft werden. Ebenso ist der Ernährungszustand zu beachten (Kachexie). Im Rahmen

des Erbrechens kann es zu *Elektrolytentgleisungen* kommen, sodass Herzrhythmusstörungen gesucht werden sollten. Pathologische Auskultationsbefunde der Lunge lassen auf eine Aspiration von Erbrochenem denken.

Es wird empfohlen, eine hypertensive Entgleisung mittels *RR-Messung* auszuschließen. *Fieber* und eine begleitende Diarröh sprechen für eine infektiöse Ursache. Beim *Hautkolorit* soll auf einen Ikerus oder Zeichen eines Morbus Addison geachtet werden.

*Bewussteinstrübungen* sollten an eine metabolische Störung denken lassen oder im Zusammenhang mit einer Stauungspapille an einen gesteigerten Hirndruck. Auch Nackensteifigkeit (Meningitis) und Lichtempfindlichkeit (Migräne) sollten geprüft werden.

Bei der *Untersuchung des Abdomens* sollte auf Druckschmerzen, Abwehrspannung sowie Resistenzen und Peristaltik geachtet werden. Eine tastbare Resistenz kann je nach Lokalisation und Begleitinformationen zu der entscheidenden Verdachtsdiagnose führen (wie z.B. Konglomerattumor bei Morbus Crohn).

### Merke



Das Erfragen von abdominellen Voroperationen und die Suche nach möglichen Bruchpforten sind unerlässlich. Eine rektale Untersuchung ist zwingend nötig.

## 9.2.3 Differenzialdiagnosen bei Vorhandensein eines zweiten Leitsymptoms

Das Vorliegen eines Zweitsymptoms hilft häufig in der weiteren Differenzialdiagnose (► Tab. 9.4). Krankheiten, bei denen die Symptomenkombination Erbrechen und Abdominalschmerz typisch sind, werden auch in Kap. 33 „Schmerzen im Bereich des Abdomens“ abgehandelt.





**Tab. 9.4** Einengung möglicher Differenzialdiagnosen von Erbrechen bei Vorhandensein eines zweiten Leitsymptoms [8].

Erbrechen	mögliche Differenzialdiagnose
plus Abdominalschmerzen (viszerale Schmerzen)	Koliken (biliär, Ureter), Appendizitis (früh), intestinale Obstruktion
plus Abdominalschmerzen (somatischer Typ)	Appendizitis (spät), Cholezystitis, Peritonitis
plus Diarröh/Myalgien/Kopfschmerzen	virale Gastroenteritis
plus Fieber	intestinale Infektion, systemische Infektion, ZNS-Infektion
plus Amenorrhö	Schwangerschaft, Anorexia nervosa
plus Thoraxschmerzen	akuter Myokardinfarkt, Lungenembolie, Aortendissektion
plus Schwindel	Vestibulopathie, Intoxikation, zerebelläre Erkrankung
plus Sehstörungen/Augenschmerzen	Ametropie, Glaukom
plus Schwerhörigkeit/Schwindel/Nystagmus	Morbus Menière, Reisekrankheit
plus Bewusstseinstrübung	Intoxikation, metabolische Störung, endokrine Störung, ZNS-Erkrankung

## 9.2.4 Klinische Situationen



### Merke

In der Evaluation von Nausea und Erbrechen sollten Anamnese und klinische Untersuchung sich primär auf akute intraabdominelle oder intrakranielle Prozesse fokussieren (► Tab. 9.5).

► **Intraabdominelle Prozesse.** Bei Fehlen von Abdominalschmerzen und Hämatochezie können ein Malignom des Gastrointestinaltraktes (negativer prädiktiver Wert = 99 %) und ein Ulkus im Gastrointestinaltrakt (negativer prädiktiver Wert 97 %) ausgeschlossen werden. Führt das Erbrechen zu einer Linderung von Abdominalschmerzen, spricht dies für einen zugrunde liegenden Ileus des Darms (Spezifität 94 %). Wenn jedoch das Erbrechen zu keiner Linderung der Abdominalschmerzen führt, spricht das für das Vorliegen einer anderen organischen Ursache wie z. B. eine Cholezystitis oder einer Pankreatitis.

► **Migräne und intrakranielle Prozesse.** Die Diagnose einer *Migräne* sollte bei Patienten mit mindestens 4 der folgenden Symptome diagnostiziert werden: pulsierende Schmerzen, Dauer 4–72 h, unilateral, Nausea und Erbre-

**Tab. 9.5** Diagnostische Treffsicherheit von klinischen Befunden, die mit Nausea und Erbrechen assoziiert sind [1].

Symptomatik	Diagnose	statistische Assoziation						
		Sensitivität	Spezifität	LR+	LR-	Vortest-wahrscheinlichkeit	PPV	NPV
<b>Abdominalschmerzen</b>								
Abdominalschmerz vor dem Erbrechen	Appendizitis	99 %	64 %	2,7	0,02	25 %	47,7 %	99,3 %
Abdominalschmerz mit Nausea	akute Cholezystitis	77 %	36 %	1,2	0,6	10 %	12 %	93 %
Abdominalschmerz mit Nausea oder Erbrechen	Appendizitis	58 %	Nausea: 51 % Erbrechen: 45 %	0,9	1,1	25 %	24 %	73 %
Abdominalschmerz mit Erbrechen	akute Cholezystitis	71 %	53 %	1,5	0,6	10 %	14,3 %	94,2 %
<b>Dyspepsie</b>								
Alarmzeichen bei Dyspepsie (Anämie, schwarzer oder blutiger Stuhl, Dysphagie, Ikterus, Gewichtsverlust)	Krebs	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	3 % (wenn mindestens ein Symptom)	99 %
	Ulzera	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	10 % (wenn mindestens ein Symptom)	97 %
Dyspepsie mit Erbrechen	peptisches Ulkus	33 %	75 %	1,3	0,9	25 %	31 %	77 %
Dyspepsie mit Regurgitation einer sauren oder geschmacklosen Flüssigkeit	peptisches Ulkus	42 %	77 %	1,8	0,8	25 %	38 %	80 %

Tab. 9.5 Fortsetzung

Symptomatik	Diagnose	statistische Assoziation						
		Sensitivität	Spezifität	LR +	LR -	Vortest-wahrscheinlichkeit	PPV	NPV
<b>Globaleindruck</b>								
Globaleindruck durch einen Gastroenterologen	Ösophagitis	62 %	81 %	3,4	0,5	k. A.	k. A.	k. A.
	Ulkus	55 %	84 %	3,4	0,5	k. A.	k. A.	k. A.
Globaleindruck durch einen Hausarzt	Ösophagitis	62 %	71 %	2,3	0,5	k. A.	k. A.	k. A.
	Ulkus	61 %	73 %	2,3	0,5	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Kopfschmerzen</b>								
Kopfschmerzen, die sich durch Valsalva-Manöver verstärken	intrakranielle Pathologie	k. A.	k. A.	2,3	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Kopfschmerzen vom Cluster-Typ	intrakranielle Pathologie	k. A.	k. A.	11	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
undefined Kopfschmerzen	intrakranielle Pathologie	k. A.	k. A.	3,8	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Kopfschmerzen und abnormer Neurostatus	intrakranielle Pathologie	k. A.	k. A.	5,3	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Kopfschmerzen mit $\geq 4$ der folgenden Kriterien: • pulsierende Schmerzen • Dauer 4–72 h • unilateral • Nausea und Erbrechen • invalidisierende Schmerzen	Migräne	k. A.	k. A.	24	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Nausea</b>								
Nausea	Zöliakie	20 %	74 %	0,8	1,1	25 %	1,5 %	97,8 %
<b>unspezifische Abdominalschmerzen</b>								
unspezifische Abdominalschmerzen mit Nausea	rasche Intervention notwendig!	80 %	36 %	1,3	0,6	35 %	41,2 %	76,8 %
unspezifische Abdominalschmerzen mit Erbrechen	rasche Intervention notwendig!	43 %	68 %	1,3	0,8	35 %	41,2 %	68,9 %
Abnahme der Abdominalschmerzen durch Erbrechen	Dünndarmobstruktion	27 %	94 %	4,5	0,8	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Erbrechen</b>								
Erbrechen	abnorme radiologische Befunde (z. B. Darmobstruktion, Nierensteine, Gallensteine)	k. A.	k. A.	1,8	k. A.	10 %	17 %	k. A.

k. A.: keine Angabe, LR + = positive Likelihood Ratio, LR - = negative Likelihood Ratio, NPV = negativer prädiktiver Wert, PPV = positiver prädiktiver Wert

chen, invalidisierende Schmerzen (Likelihood Ratio [LR] = 24).

Cluster-Kopfschmerzen (LR = 11), Kopfschmerzen mit abnormen neurologischen Befunden (LR = 5), undefined Kopfschmerzen (LR = 4) und Schmerzen, die nach Valsalva-Manöver stärker werden (LR = 2), sind mit einer hohen Wahrscheinlichkeit mit einer intrakraniellen Pathologie vergesellschaftet. In diesen Fällen sollte ein Schädel-CT oder -MRT erfolgen.

## 9.2.5 Komplikationen und Folgen des Erbrechens

Die Folgen und Komplikationen des Erbrechens sind in ▶ Tab. 9.6 aufgeführt.

Wiederholtes starkes Erbrechen kann zu *Läsionen am gastroösophagealen Übergang* führen. Sind diese Läsionen nur oberflächlich, werden sie Mallory-Weiss-Läsionen



**Tab. 9.6** Komplikationen und Folgen des Erbrechens [8].

gastrointestinal	metabolisch	pulmonal	kardiovaskulär	muskuloskelettal	therapeutisch	anderes
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mallory-Weiss-Läsion (oberflächliche Läsion am gastroösophagealen Übergang)</li> <li>Boerhaave-Syndrom (Ösophagusruptur)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypokaliämie</li> <li>Hyponatriämie</li> <li>metabolische Alkalose</li> <li>Malnutrition</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Laryngo- und Bronchospasmus</li> <li>Aspirationspneumonie</li> <li>Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)</li> <li>bakterielle Pneumonie (v. a. Anaerobier)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Herzrhythmusstörungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Myalgien</li> <li>pathologische Frakturen (v. a. Rippen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>verunmöglicht perorale Medikamenteneinnahme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zahnschäden</li> </ul>

**Tab. 9.7** Triage bei Nausea und Erbrechen.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
intensivpflichtig (Indikation zur Notfallaufnahme)	<ul style="list-style-type: none"> <li>massive Dehydratation (mit massiver Elektrolytentgleisung, metabolischer Alkalose)</li> <li>gleichzeitige Hämatemesis</li> <li>Peritonitis</li> <li>Bewusstseinsstörungen (Delir und Enzephalopathie)</li> <li>Aspiration</li> <li>Ileus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obere GI-Blutung, aktive Blutung, kreislaufaktiv oder schockierend</li> <li>Boerhaave-Syndrom</li> <li>Ausschluss Meningitis</li> <li>diabetische Ketoazidose</li> <li>akuter Myokardinfarkt</li> </ul>
Hospitalisation (und rasches therapeutisches Vorgehen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dehydratation mit moderater Elektrolytentgleisung</li> <li>Abdominalschmerzen (ohne akutes Abdomen)</li> <li>Passagestörungen (ohne Ileus)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Appendizitis</li> <li>obere GI-Blutung, kreislaufstabil und stabiles Hb</li> <li>Intoxikation</li> <li>Gallensteinleiden</li> <li>akutes Glaukom</li> <li>Morbus Addison</li> <li>Urämie</li> </ul>
ambulante Klärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>gleichzeitige Diarröhö ohne Dehydratation, ohne Elektrolytentgleisung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gravidität</li> <li>Gastroenteritis</li> <li>Migräne</li> <li>benigner paroxysmaler Lagerschwindel</li> <li>psychiatrische Ursachen</li> </ul>

genannt. In seltenen Fällen können jedoch auch tiefe Risse in der Schleimhaut auftreten mit transmuraler Perforation bis hin zur kompletten Ruptur (Boerhaave-Syndrom).

### Merke



Als Folge eines massiven und länger andauernden Erbrechens finden sich häufig bedrohliche Elektrolytverluste, insbesondere von Natrium, Kalium und Chlorid sowie eine metabolische Alkalose.

Der Elektrolytverlust kann selten auch eine Herzrhythmusstörung begünstigen. Gelegentlich müssen orale Medikamente bei rezidivierendem Erbrechen auf intravenöse Gaben gewechselt werden. Chronisches Erbrechen führt im Verlauf auch zu einer Malnutrition.

Insbesondere bei bewusstseinseingeschränkten Patienten ist die *Aspiration* von Mageninhalt gefürchtet. Diese kann zu einem Laryngo- und Bronchospasmus führen, aber auch zu Aspiration von Mageninhalt in die Lunge.

Weitere Komplikationen des Erbrechens sind Myalgien, Rippenfrakturen und Zahnschäden mit Karies.

## 9.2.6 Triage des Patienten mit Nausea und Erbrechen

Bei Patienten mit Erbrechen sollte die akute Gefährdungslage abgeschätzt und erwogen werden, ob die Patienten dringend stationär aufgenommen oder weiter ambulant abgeklärt werden sollen (► Tab. 9.7). Hierbei spielen vor allem der Hydratationszustand, der Elektrolytstatus und die Vitalparameter des Patienten eine wichtige Rolle.

## 9.3 Weitere Abklärungs-schritte

Beim weiteren diagnostischen Vorgehen unterscheidet man zwischen einem akuten Auftreten von Nausea und Erbrechen (< 1 Woche) und einem chronischen Persistieren von Nausea und Erbrechen (> 1 Monat) (► Abb. 9.2).

► **Alarmsymptome.** Die Anamnese und die körperliche Untersuchung liefern meist bereits Hinweise auf die richtige Diagnose. Beim Auftreten von Alarmsymptomen sollten zwingend weiterführende Abklärungen erfolgen. Hierzu zählen:

- Alter des Patienten > 50 Jahre
- ungewollter Gewichtsverlust
- progressive Dysphagie
- persistierendes Erbrechen
- Nachweis einer gastrointestinalen Blutung
- positive Familienanamnese für Magenkarzinom
- veränderte Psyche
- Abdominalschmerzen
- fäkales Erbrechen
- Hämatochezie
- Meläna
- fokale neurologische Ausfälle

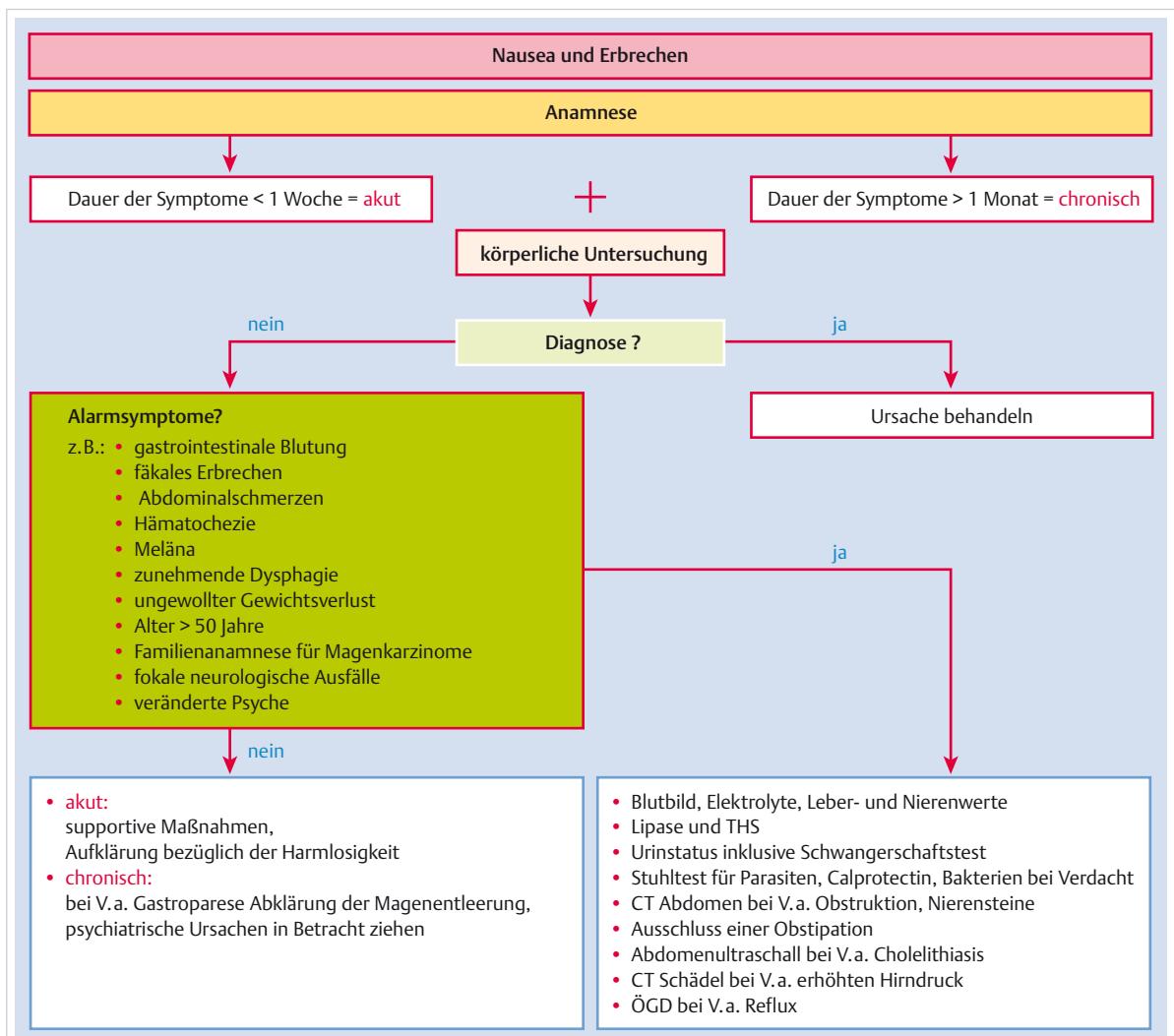


Abb. 9.2 Abklärungsschritte bei Patienten mit Nausea und Erbrechen. CT: Computertomogramm, ÖGD: Ösophagogastroduodenoskopie, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon [1].

- **Dreizeitiges Vorgehen.** Bei der Diagnosestellung des Erbrechens wird ein dreizeitiges Vorgehen empfohlen.
- In einem *ersten Schritt* sollen primär Elektrolyte, Glukose, Nieren- und Leberwerte, Amylase (bei Schmerzen), Digitalisspiegel bei entsprechender Anamnese sowie Urinstatus bestimmt und ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Bei Verdacht auf eine intestinale Obstruktion kann eine Abdomenleeraufnahme in 2 Ebenen hilfreich sein, bei der man Luft-Flüssigkeitsspiegel im Dünndarm sucht. Ein Ileus zeigt sich durch diffus dilatierte und luftgefüllte Darmschlingen.
- In einem *zweiten Schritt* werden je nach Klinik eine Abdomensonografie, Ösophagogastroduodenoskopie, Stuhluntersuchung, EKG, TSH und ein Röntgenthorax empfohlen.
- In einem *dritten Schritt* erfolgen die Koloskopie, CT-/MRT-Untersuchung (CT Abdomen bei V. a. entzündliche Krankheit, CT/MRT des Kopfes zum Ausschluss einer zentralen Ursache, CT-/MR-Enterografie zum Ausschluss eines Dünndarmprozesses) sowie Bestimmung der Urin-Toxikologie und der Porphyrine.

Eine Übersicht der häufigsten diagnostischen Abklärungsinstrumente und der entsprechenden Indikationen zeigt ► Tab. 9.8.

### 9.3.1 Diagnostische Treffsicherheit

Die diagnostische Wertigkeit verschiedener Tests in spezifischen klinischen Situationen ist in ► Tab. 9.9 zusammengefasst. Als ein Beispiel hierzu sei die *Abdomensonografie* erwähnt, der in der Evaluation bei Patienten mit Nausea und Erbrechen ein hoher Stellenwert zukommt. So kann die Abdomensonografie bei Patienten mit Nausea und Erbrechen und einer entsprechenden Klinik wesentlich zur Diagnose einer Appendizitis ( $LR = 4,6$ ) oder von Gallensteinen ( $LR = 2,6$ ) beitragen.

**Tab. 9.8** Weiterführende Diagnostik in der Differenzialdiagnose des Erbrechens.

diagnostisches Instrument	häufige Indikation
<b>apparative Diagnostik</b>	
Abdomensonografie	akutes Abdomen, Koliken, Ikterus
Gastroskopie	Hämatemesis, epigastrische Schmerzen
Barium-Passage	endoskopisch nicht passierbare Stenosen, Zenker
Manometrie	ösophageale Motilitätsstörungen
<sup>99m</sup> Tc-Szintigrafie	Magenentleerungsstörungen
Abdomenleeraufnahme	akutes Abdomen, lokaler Peritonismus, Ileus
ERCP	Verschlussikterus, Gallenkolik, biliäre Pankreatitis
Angiografie	Mesenterialinfarkt
EKG	Thorax- und Oberbauchscherzen
Röntgen-Thorax	Aspiration, Boerhaave-Syndrom
Schädel-CT	Kopfschmerzen, Stauungspapille, Bewusstseinsstörungen
<b>gezielte Labordiagnostik</b>	
Urin	Schwangerschaft, Glucose, Ketonkörper, Kortisol
Liquor	Meningismus, Bewusstseinsstörungen
Stuhl	Brechdurchfall
Blut, Serum	je nach Symptomatik
toxikologische Untersuchungen	V. a. Intoxikation
<b>Konsile</b>	
Chirurgie	akutes Abdomen
Ophthalmologie	Sehstörungen, Augenschmerzen
Neurologie	unklare Bewusstseinsstörung, Schwindel

CT: Computertomogramm, EKG: Elektrokardiogramm, ERCP: endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie

**Tab. 9.9** Diagnostische Wertigkeit verschiedener Tests in spezifischen klinischen Situationen [1].

diagnostisches Verfahren (allgemein)	diagnostischer Test (speziell)	vermutete Diagnose	Wertung der Testung				
			Sensitivität	Spezifität	LR +	PPV	NPV
Bildgebung	Sonografie (Abdomen)	Appendizitis	78 %	83 %	4,6	k. A.	k. A.
		Cholezystitis	k. A.	k. A.	2,6	52,7 %	81,8 %
	CT (Abdomen/Becken)	Appendizitis	94 %	95 %	19	k. A.	k. A.
	Endosonografie (mit Power-Doppler)	Pankreaskarzinom	k. A.	k. A.	16	79,6 %	96,6 %
Labor	Urea-Atemtest	Helicobacter-pylori-Infektion	100 %	100 %	199	k. A.	k. A.
	IgG im Serum abnorm	Helicobacter-pylori-Infektion	95 %	91 %	10,2	k. A.	k. A.
	Amylase > 300 U/l	Pankreatitis	k. A.	k. A.	9,4	86,3 %	90,1 %
	Lipase > 135 U/l	Pankreatitis	k. A.	k. A.	5,8	79,5 %	99,3 %
	Verhältnis Lipase : Amylase > 5	Pankreatitis bei Alkoholabusus	k. A.	k. A.	31	95,4 %	83,3 %
	ALT-Werte abnorm	Pankreatitis, biliar	k. A.	k. A.	2,8	80,8 %	62,5 %
	AST > 60 U/l und AST nach 48 h > AST bei Aufnahme	Pankreatitis, biliar	k. A.	k. A.	7,2	91,5 %	76,9 %

ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, CT: Computertomogramm, IgG: Immunglobulin G, k. A.: keine Angabe, LR + = positive Likelihood Ratio, NPV = negativer prädiktiver Wert, PPV = positiver prädiktiver Wert

## Literatur

- [1] Anderson W, Strayer SM. Evaluation of nausea and vomiting in adults: a case-based approach. Am Fam Physician 2013; 88: 371–379
- [2] Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO et al. Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging? JAMA 2006; 296: 1274–1283
- [3] Gerhardt RT, Nelson BK, Keenan S et al. Derivation of a clinical guideline for the assessment of nonspecific abdominal pain: the Guideline for Abdominal Pain in the ED Setting (GAPEDS) Phase 1 Study. Am J Emerg Med 2005; 23: 709–717
- [4] Janiak P, Fried M. Differentialdiagnose Nausea und Erbrechen. Gastroenterologe 2007; 2: 201–211
- [5] Mayer AD, McMahon MJ. Biochemical identification of patients with gallstones associated with acute pancreatitis on the day of admission to hospital. Ann Surg 1985; 201: 68–75
- [6] Mörk H, Scheurten M. Leitsymptom Erbrechen. Internist 1998; 39: 1055–1061
- [7] Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. Gastroenterology 2004; 127: 1592–1622
- [8] Pirovino M, Straumann A. Nausea und Erbrechen. Allgemeiner Teil. Swiss Med Forum 2001; 1/2: 15–18
- [9] Quigley EM, Hasler WL, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. Gastroenterology 2001; 120: 263–286
- [10] Straumann A, Pirovino M., Nausea und Erbrechen. Spezieller Teil. Swiss Med Forum 2001; 1/2: 19–25
- [11] Witt K, Mäkelä M, Olsen O. Likelihood ratios to determine "does this patient have appendicitis?": comment and clarification. JAMA 1997; 278: 819–820

## Kapitel 10

### Dysphagie und Singultus

- |      |   |     |
|------|---|-----|
| 10.1 | Überblick und Einteilung:<br>Dysphagie              | 348 |
| 10.2 | Differenzialdiagnostisches<br>Management: Dysphagie | 349 |
| 10.3 | Erkrankungen mit Dysphagie                          | 352 |
| 10.4 | Singultus   | 357 |



# 10 Dysphagie und Singultus

M. Fried, W. Schwizer

## 10.1 Überblick und Einteilung: Dysphagie

### Kernpunkte



- Dysphagie kann unterteilt werden in oropharyngeale und ösophageale Dysphagie.
- Oropharyngeale Dysphagie ist eine Störung des Schluckaktes im Bereich des Rachenraums, d. h. ein Verschlucken kombiniert mit Hustenanfällen und Aspiration.
- Unter ösophagealer Dysphagie versteht man eine Passagierstörung im Ösophagus für feste und/oder flüssige Nahrung, oft kombiniert mit Würgereiz, Erbrechen und evtl. Aspiration.
- Ursachen der ösophagealen Dysphagie sind mechanische Hindernisse (Tumoren, Strukturen, eosinophile Ösophagitis, Membranen, Divertikel, Bolusobstruktion) oder Motilitätsstörungen (Achalasie, Ösophagusspasmen, „ineffektive“ Kontraktionen).
- Odynophagie ist ein schmerzhafter, aber normaler Schluckakt im Ösophagus.
- Jede neu aufgetretene Dysphagie ist ein „Alarmsymptom“, verdächtig auf ein Karzinom und muss stets endoskopisch abgeklärt werden.

struktion (Tumor, Struktur [peptisch oder durch eine eosinophile Ösophagitis], Divertikel) oder eine Motilitätsstörung (Achalasie, Ösophagusspasmen, „ineffektive“ Kontraktionen)

- Odynophagie:** retrosternale Schmerzen beim Schlucken ohne Steckenbleiben des Bolus, vor allem bei Ösophagitis, Ösophagusulkus, Trauma

### Merke



Die ösophageale Dysphagie ist ein Alarmsymptom und verlangt nach einer umgehenden Klärung der Ursache mit einer Endoskopie.

Davon abzugrenzen ist:

- Globusgefühl** (auch Globus pharyngeus oder „hystericus“): Fremdkörpergefühl (Kloß) im Halsbereich. Das Globusgefühl ist ein unspezifische Gefühl mit meist unklarer Ursache, kann aber auch im Rahmen von unterschiedlichen organischen Erkrankungen auftreten (Refluxkrankheit, Motilitätsstörungen) oder bei psychosozialen Störungen (Angst, Stress). Dieses Symptom tritt meist zwischen den Mahlzeiten ohne Dysphagie oder Odynophagie auf und meistens kann keine zugrunde liegende organische Krankheit (Ösophagitis, Achalasie, Motilitätsstörung) gefunden werden.

► **Ösophageale Dysphagie.** Die Hauptursachen für die ösophageale Dysphagie sind aus ► Tab. 10.1 ersichtlich.

## 10.1.2 Symptomatik

Bei schwerer Passagebehinderung und Stase im Ösophagus kommt es häufig zu nächtlicher Regurgitation und Aspiration. Chronisch rezidivierender Husten, Halitosis oder Pneumonien sind nicht seltene Begleitsymptome, z. B. bei Zenker-Divertikel oder Achalasie; sie übertreffen gelegentlich die ösophageale Symptomatik.

► Tab. 10.2 zeigt die möglichen Ausprägungen der Dysphagie und begleitende Symptome, die bei der Anamnese erfragt werden müssen.

**Tab. 10.1** Differenzialdiagnose der ösophagealen Dysphagie.

Gruppen	Erkrankungen
<b>mechanische Ursachen</b>	
Neoplasien	Adeno- und Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, Kardiakarzinom
benigne Tumoren	Leiomyom, Granularzelltumor (meist benigne)
peptisch	Refluxösophagitis, peptische Strukturen, Barrett-Ösophagus
eosinophile Ösophagitis	
Fremdkörper	z. B. Zahnstocher, Hühnerknochen
Trauma	postaktinische Schäden, Laugenverätzungen, impaktierte Tabletten
infektiös	Candidabefall, Ulzera bei Zytomegalievirusinfektion, Herpes
dermatologisch	Pemphigus vulgaris, Epidermolysis bullosa hereditaria (proximale Membranen)
Sklerodermie	Befall des Ösophagus
Operationen	zu enge Fundoplicatio-Manschette, Anastomosenstenosen
Membranen und Ringe	Schatzki-Ring (<4 mm), distale Ringe (hypertrophe Ringmuskulatur), Membranen (meist proximal, bei dermatologischen Erkrankungen, s. oben)
Zenker-Divertikel	
verschiedenes	akute Bestrahlung, Chemotherapie
<b>neuromuskuläre (funktionelle) Störung</b>	
Achalasie	Typ 1 (Aperistaltik; klassisch), Typ 2 (simultane Druckerhöhung im Ösophagus), Typ 3 (spastische Ösophaguskontraktionen)
Motilitätsstörungen	Ösophagusspasmen, hyperkontraktiler Ösophagus (Jackhammer), fehlende Peristaltik

**Tab. 10.2** Dysphagie: Symptomatik, Leitfaden für Anamnese.

Ausprägung	fakultative zusätzliche Symptome/Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• akut vs. chronisch, allmählich zunehmend</li> <li>• intermittierend vs. ständig vorhanden</li> <li>• nur feste oder feste <i>und</i> flüssige Nahrung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzen (retrosternal oder andere Lokalisation, bei Boluspassage)</li> <li>• Sodbrennen, Aufstoßen</li> <li>• Regurgitation, Würgereiz, Erbrechen</li> <li>• Husten, Pneumonien</li> <li>• Fieber</li> <li>• bestehende Immunsuppression</li> <li>• bestehende neurologische Erkrankung</li> <li>• frühere Säure- oder Laugenverätzungen</li> <li>• bekannte Kollagenose oder dermatologische Erkrankung</li> <li>• Asthma, Allergien (Kratzen im Hals, retrosternaler Druck bei bestimmten Früchten/Nahrungsmittel)</li> <li>• Halitosis</li> </ul>

## 10.2 Differenzialdiagnostisches Management: Dysphagie

► **Anamnese.** Die Anamnese liefert wichtige Hinweise für die Abgrenzung der unterschiedlichen Formen von Schluckstörungen und hinsichtlich der vermutlichen Ursache bei Vorliegen einer ösophagealen Dysphagie. Die für die vorläufige Klassifikation entscheidenden Fragen sind in ► Abb. 10.1 zusammengestellt.

• Eine stetig über wenige Wochen zunehmende schmerzlose Schluckbehinderung, die zuerst feste und im weiteren Verlauf auch flüssige Nahrung betrifft, ist stets verdächtig auf ein **Ösophaguskarzinom**.

• **Peptische Strukturen**, die ebenfalls zunehmenden Charakter zeigen, sind dagegen typischerweise mit bereits länger bestehendem Sodbrennen und retrosternalen

Schmerzen verbunden und die Dysphagie zeigt in der Regel einen sehr langsamem Verlauf, oft über 1–2 Jahre.

- **Ösophagusspasmen** verursachen intermittierende, z. T. sehr schmerzhafte Schluckstörungen für feste und flüssige Speisen und können auch ohne Nahrungsaufnahme auftreten. Im Intervall sind die Patienten beschwerdefrei. Ursächlich ist in den meisten Fällen eine gastro-ösophageale Refluxerkrankung.
- Die **Achalasie** ist gekennzeichnet durch eine zunehmende Schluckstörung für feste und flüssige Nahrung, wobei es im Verlauf auch zu retrosternalen Schmerzen und Regurgitation unverdauter Nahrung kommen kann.

Allerdings hat keine der erwähnten anamnestischen Angaben eine genügende Spezifität. Deshalb ist auf jeden Fall eine weitere Abklärung notwendig.



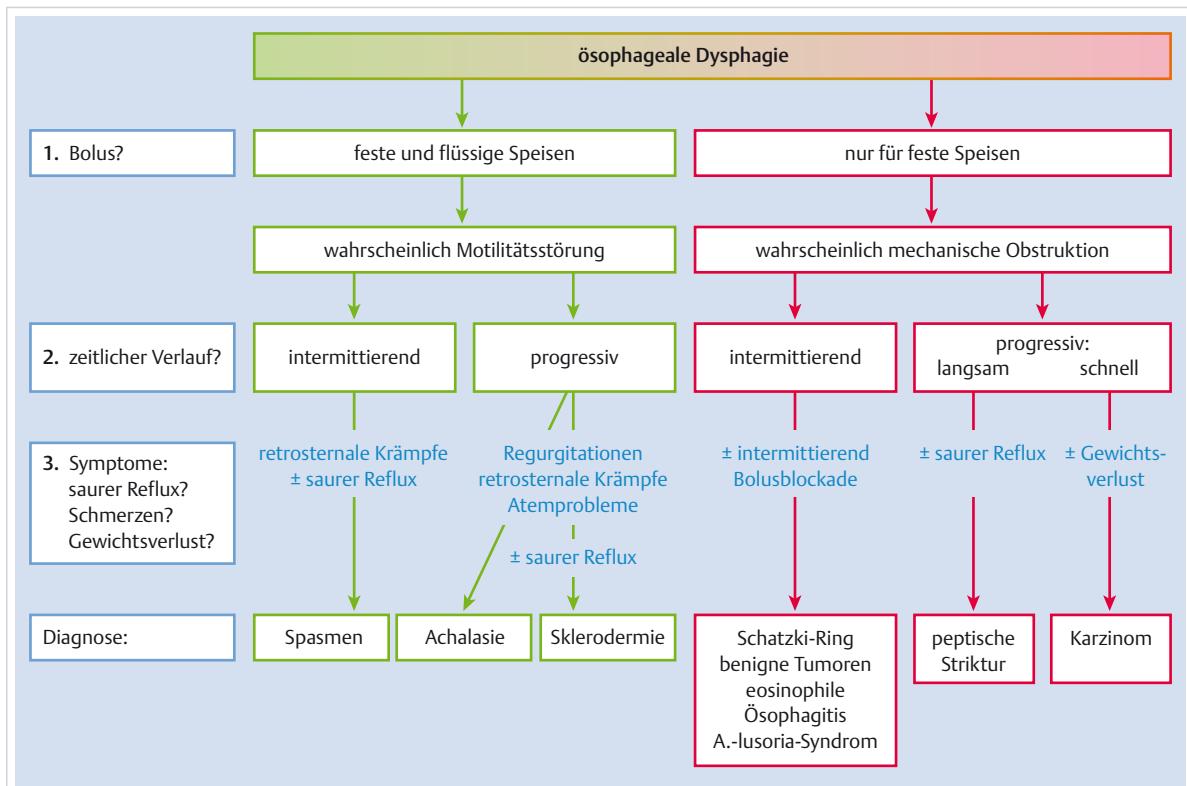


Abb. 10.1 Differenzialdiagnose bei Dysphagie: 3 anamnestische Kardinalfragen.

Tab. 10.3 Diagnostik bei ösophagealer Dysphagie.

diagnostische Maßnahmen	Erläuterungen
Anamnese	Bolus, zeitlicher Ablauf, Sodbrennen, Schmerzen, feste und/oder flüssige Nahrung, s. ► Abb. 10.1
körperliche Untersuchung	Halslymphknoten, Inspektion Mund-Rachen-Raum
Ösophagogastroskopie	Entnahme von Gewebeproben
hochauflösende Ösophagusmanometrie, ggf. Ösophagusbreischluck	bei V. a. eine Motilitätsstörung
CT	bei V. a. Obstruktion des Ösophagus von außen

► **Diagnostik.** Die **Ösophagogastroskopie** mit Entnahme von Gewebeproben für die Histologie ist zum Nachweis von obstruierenden, entzündlichen oder tumorösen Veränderungen obligat. Ist sie unauffällig bzw. bestehen Hinweise auf eine Motilitätsstörung sollte eine hochauflösende **Ösophagusmanometrie** (HRM) durchgeführt werden. Ein Ösophagusbreischluck wird ggf. nur als ergänzende Untersuchung in speziellen Situationen durchgeführt. Bei Verdacht auf eine Obstruktion von außen erbringt die CT den Nachweis raumfordernder Prozesse.

► Tab. 10.3 fasst die Basisdiagnostik bei Dysphagie zusammen. ► Tab. 10.4 zeigt das diagnostische Vorgehen

Tab. 10.4 Diagnostisches Vorgehen bei akuter und chronischer Dysphagie.

Verlauf	Verdachtsdiagnose	Diagnostik
<b>oropharyngeale Dysphagie</b>		
akut	neuromuskuläre Dysfunktion (zerebrale Ischämie, Hirntumor, Enzephalopathie etc.)	CT Schädel
	metabolisch/infektiös	spezielle Laboruntersuchungen
	Bolusobstruktion	Endoskopie
chronisch	neuromuskuläre Dysfunktion	neurologische Abklärung
	keine Evidenz für systemischen Prozess	Endoskopie, Videofluoroskopie, hochauflösende Manometrie
<b>ösophageale Dysphagie</b>		
akut	Bolusobstruktion, infektiös (Candida, Zytomegalievirus, Herpes)	Endoskopie, evtl. Bariumumschluck
chronisch	übrige Ursachen, s. ► Tab. 10.1	Endoskopie, evtl. Bariumschluck, hochauflösende Manometrie etc.

bei den verschiedenen Verdachtsdiagnosen bei akuten und chronischen Formen der oropharyngealen und ösophagealen Dysphagie. Die Wahl der Versorgungs-

Tab. 10.5 Triage bei Dysphagie.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
Indikation zur Notfalltherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atemnot</li> <li>Gefährdung der Vitalfunktionen</li> <li>Suizidversuch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aspiration bei Steckenbleiben von Nahrung</li> <li>Trinken von Lauge oder Säure (Unfall/suizidal)</li> </ul>
Hospitalisation mit raschem therapeutischem Vorgehen	<ul style="list-style-type: none"> <li>starke Beeinträchtigung bei akut aufgetretenen Symptomen</li> <li>rapide Verschlechterung des Allgemeinzustandes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>schwere retrosternale Krämpfe</li> <li>Unfähigkeit zu essen und trinken</li> <li>anhaltende Regurgitation von Speichel</li> </ul>
ambulante Abklärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>chronische Symptomatik mit geringer bis mäßiger Beeinträchtigung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>intermittierende Dysphagie</li> <li>intermittierendes Steckenbleiben von Essen (löst sich durch Hochwürgen oder Trinken)</li> <li>Odynophagie</li> </ul>

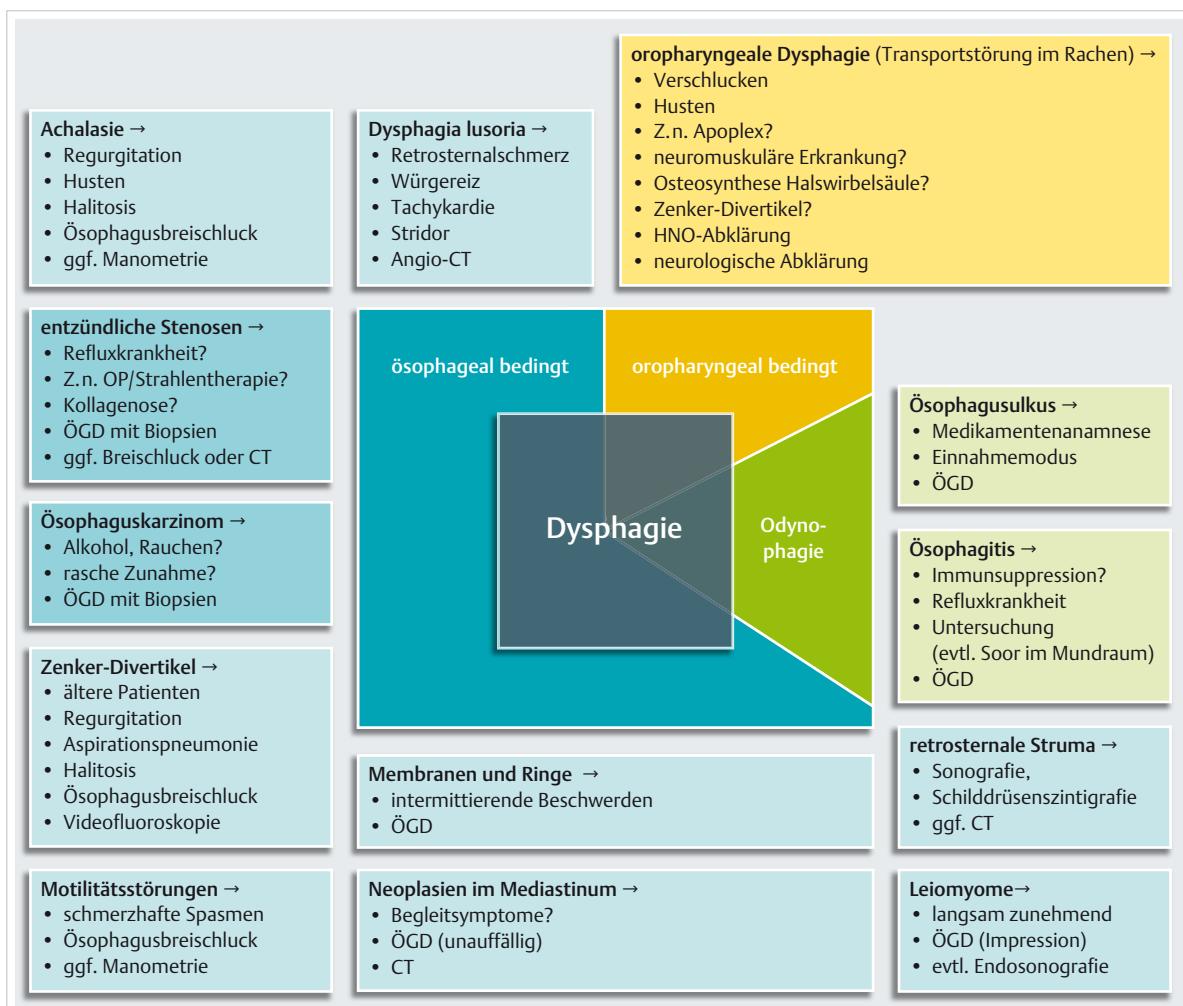


Abb. 10.2 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Dysphagie. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen. ÖGD: Ösophagogastroduodenoskopie. CT: Computertomografie.

umgebung bei akuter und chronischer Dysphagie entsprechend der Gefährdungslage ist in ► Tab. 10.5 dargestellt. ► Abb. 10.2 zeigt eine Synopse häufiger und sel-

tener Differenzialdiagnosen bei Dysphagie mit wegweisenden Symptomkonstellationen und den zielführenden diagnostischen Maßnahmen.



## 10.3 Erkrankungen mit Dysphagie

### 10.3.1 Mechanische Läsionen

#### Ösophagustumoren

► **Ösophaguskarzinom.** Die häufigsten Ösophaguskarzinome sind Plattenepithel- oder Adenokarzinome und werden in vielen Fällen aufgrund der typischen *Anamnese* (schnell zunehmende Schluckbehinderung, zuerst feste Speisen, dann Flüssigkeiten; Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Anämie) erkannt. Das Plattenepithelkarzinom tritt bei uns vorwiegend bei Alkoholikern auf, während das Adenokarzinom überwiegend bei älteren Männern (>60 Jahre) mit einer langjährigen gastroösophagealen Refluxkrankheit beobachtet wird. Rauchen ist ein Risikofaktor für beide Tumorerkrankungen. Die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms sinkt in der westlichen Welt deutlich, dagegen steigt das Risiko an einem Adenokarzinom zu erkranken stark an wegen der Zunahme von Übergewicht und Adipositas in der Bevölkerung. Das Adenokarzinom entwickelt sich meist auf der Basis einer Barrett-Mukosa, die eine Präkanzerose darstellt. Das Kardia-Karzinom kann bei Übergreifen auf den unteren Ösophagus (histologisch Adenokarzinom) ähnliche Beschwerden verursachen wie das Ösophaguskarzinom. Das Plattenepithelkarzinom wird häufig im proximalen Ösophagus gefunden, während das Adenokarzinom vor allem den distalen Ösophagus befällt.

#### Merke



Jede neu aufgetretene Dysphagie ist primär auf ein Karzinom verdächtig und sollte immer durch eine Endoskopie abgeklärt werden.

Die diagnostisch wichtigste Methode ist die *Endoskopie* (► Abb. 10.3) mit Biopsieentnahme, welche die Diagnose histologisch sichert. Die Röntgenuntersuchung ist vor allem bei Frühformen wenig sensitiv. Erst im Spätstadium treten durch Schädigung der Nachbarorgane weitere Symptome hinzu:

- **Heiserkeit und Aphonie** (Rekurrensschädigung)
- **Horner-Syndrom** (Sympathikusschädigung)
- **Dyspnoe** (Kompression der Trachea, ösophagotracheale Fisteln)

► **Leiomyome.** Die seltenen Leiomyome können ebenfalls Schluckbeschwerden verursachen, die im Gegensatz zum Ösophaguskarzinom allmählich (Jahre) zunehmen. Das Allgemeinbefinden ist aber meist nicht gestört. Endoskopisch findet sich eine Impression, im Allgemeinen keine Schleimhautläsion, weil der Tumor submukös liegt.

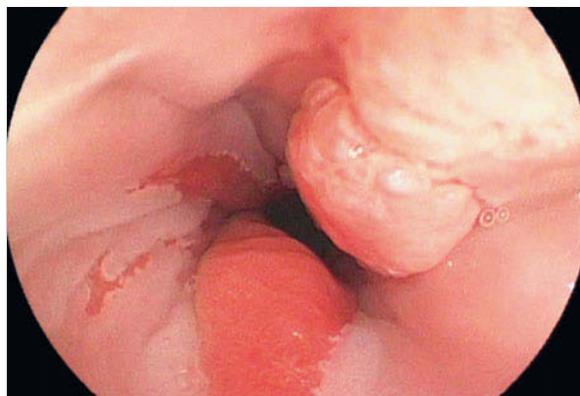


Abb. 10.3 Adenokarzinom des Ösophagus mit Lumeneingang. 62-jähriger Patient mit Anamnese einer jahrzehntelangen Refluxerkrankung.

#### Mediastinale Prozesse

Mediastinale Prozesse, vor allem *Neoplasien* bzw. *Gefäßanomalien* (z.B. Aortenaneurysma oder sog. *Dysphagia lusoria*), sind seltene Ursachen für Dysphagie. Dysphagie bei Struma ist verdächtig auf Malignität bzw. massive retrosternale Verlagerung.

#### Entzündliche Stenosen

► **Refluxösophagitis.** Die entzündliche Stenose (peptische Stenose) ist eine Komplikation der *gastroösophagealen Refluxkrankheit* (GERD = gastroesophageal reflux disease). Der entzündlichen Stenose gehen typischerweise Sodbrennen, saures Aufstoßen und epigastrisch-retrosternale Schmerzen oft um Jahre voraus. Die peptische Stenose tritt häufiger im Alter und bei Männern auf. Nur etwa 30–40 % der Patienten mit einer chronischen Refluxkrankheit entwickeln eine Ösophagitis, die Mehrheit leidet an der nicht erosiven Form (NERD = non erosive reflux disease). Die Refluxkrankheit ist häufig kombiniert mit einer axialen Hiatusleithernie. Nur die chronische, schwere ulzeröse Refluxösophagitis kann bei ungenügender Therapie zur narbigen Stenose im Bereich des gastroösophagealen Übergangs mit Dysphagie führen.

► **Barrett-Ösophagus.** Die Zylinderzellmetaplasie im Bereich des unteren Ösophagus (Barrett-Epithel, Barrett-Ösophagus) ist eine Komplikation der Refluxkrankheit (► Abb. 10.4). Die Zellmetaplasie (Plattenepithel wird durch Zylinderepithel ersetzt) ist Folge der chronischen Entzündung durch den gastroösophagealen Reflux von Säure, Galle und anderen schädlichen Substanzen. Warum sich bei einer Minderheit von GERD-Patienten (< 10 %) das Plattenepithel in ein metaplastisches Zylinderepithel umwandelt, ist unklar, tritt jedoch häufiger bei Männern, Übergewichtigen und Patienten mit übermäßigem Gebrauch von Tabak und Alkohol auf.

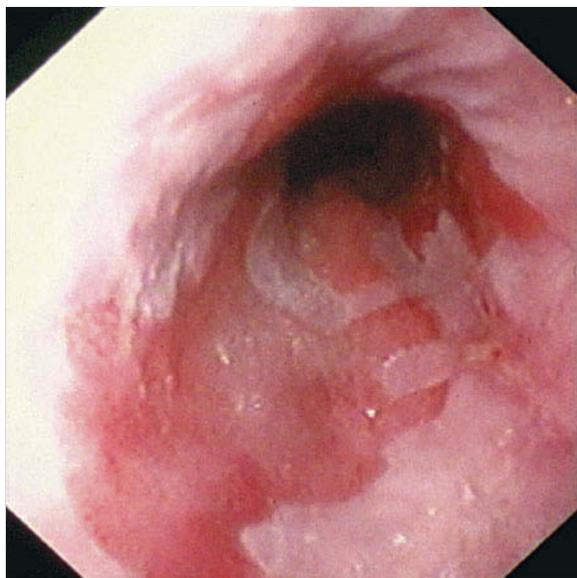


Abb. 10.4 Barrett-Ösophagus. Lachsfarbenes Epithel im unteren Ösophagus bei einem 64-jährigen Patienten.

Der Barrett-Ösophagus ist eine *Präkanzerose*. Die Inzidenzrate für die Entwicklung eines Adenokarzinoms beträgt etwa 5 pro 1000 Personenjahre, Männer sind etwas häufiger betroffen (ca. 65 %). Beobachtungs- und In-vitro-Studien geben Hinweise darauf, dass dieses Risiko durch eine effiziente Säuresuppression mit PPI deutlich reduziert werden kann, und epidemiologische Studien lassen auch einen protektiven Schutz durch nichtsteroidale Antirheumatika vermuten. Eine endoskopische Überwachung des unkomplizierten Barrett-Ösophagus (keine Ulzeration, Struktur oder Dysplasie bei Diagnosestellung) sollte unter PPI-Behandlung nach einem Jahr erfolgen. Danach sollte alle 3–4 Jahre eine Überwachungsgastroskopie durchgeführt werden, um frühzeitig eine Dysplasie oder Neoplasie zu entdecken.

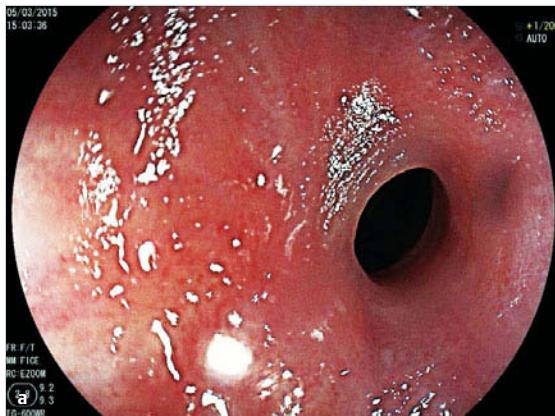


Abb. 10.5 Eosinophile Ösophagitis. 92-jähriger Patient mit Schluckstörung.

- a Hochgradige Stenose im proximalen Ösophagus.
- b Nach Bougierung der Stenose.

► **Eosinophile Ösophagitis.** Intermittierende Dysphagie und Steckenbleiben von Nahrung (Food Impaction) sind die Hauptsymptome. Häufig bestehen auch ein Asthma bronchiale sowie Allergien. Luft- und Nahrungsallergene lösen eine spezifische IgE- und nicht-IgE-vermittelte ösophageale entzündliche Reaktion aus. Männer sind etwas häufiger betroffen, meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, wobei die Diagnose häufig erst verspätet nach vielen Jahren gestellt wird. Eine persistierende, isolierte *Ösophagus-Eosinophilie* (> 15/HPF) sowohl in den distalen als auch den proximalen Ösophagusbiopsien nach einer PPI-Behandlung ist beweisend für die Diagnose. Typischerweise zeigen sich endoskopisch feine Ringbildungen und/oder rinnenähnliche Veränderungen im Ösophagus. Spätfolge kann eine subepitheliale Fibrosierung mit Lumeneinengung sein (► Abb. 10.5).

► **Seltene Ursachen.** Seltene Ursachen für entzündliche Stenosen sind:

- *Trauma*, z. B. Verätzung, vor allem durch Laugen, im Ösophagus impaktierte Tabletten, Strahlentherapie
- *Operationen*, z. B. Heller-Operation (Myotomie) ohne Fundoplicatio bei Achalasie, gastroösophageale Anastomosen
- *dermatologische Erkrankungen*, z. B. Pemphigus vulgaris, Epidermolysis bullosa hereditaria
- *Sklerodermie* mit Befall des Ösophagus (hier sind Motilitätsstörungen und eine Refluxösophagitis für die Dysphagie verantwortlich, es können sich auch narbige Stenosen entwickeln)

► **Diagnostik.** Endoskopische und röntgenologische Untersuchungen sind zur Objektivierung von Lage, Ausmaß und Ursache der Stenose einzusetzen.



## Membranen und Ringe

Ösophagusringe sind zirkuläre Mukosastenosen auf Höhe des gastroösophagealen Überganges von wenigen Millimetern Dicke (Schatzki-Ring) oder elastische Muskelringe im distalen Ösophagus. Membranen (Webs) sind meist semizirkulär, exzentrisch und werden häufiger im oberen Ösophagus beobachtet. Ösophagusringe verursachen eine intermittierende Dysphagie für feste Speisen, während Patienten mit einer Membran häufig asymptomatisch sind. Die Genese dieser Strukturen ist vielfältig. Sie können kongenital (Muskelringe) oder Folge einer eosinophilen Ösophagitis, von Reflux oder anderen seltenen Erkrankungen sein.

## Zenker-Divertikel

Das Zenker-Divertikel entsteht an einer präformierten Schwachstelle in der Muskelwand des Hypopharynx im sog. Killian-Dreieck und ist begrenzt durch den M. crico-pharyngeus im posterioren Halsbereich und den M. constrictor pharyngis inferior. Es kommt meist bei älteren Patienten vor. Die Diagnose erfolgt radiologisch anhand des typischen Befundes (► Abb. 10.6) sowie mittels der Videofluoroskopie. Kleine Zenker-Divertikel verursachen dysphagiatische Beschwerden, während es bei größeren Divertikeln zu Regurgitation von Nahrung, Gurgeln im Hals oder Aspirationspneumonien kommen kann. Im Gegensatz zum Pulsionsdivertikel (Zenker) führen kleine Traktionsdivertikel im mittleren und unteren Ösophagus selbst kaum zu Beschwerden, sind aber oft mit spastischen Motilitätsstörungen assoziiert.

### 10.3.2 Neuromuskuläre Motilitätsstörungen

#### Achalasie

► **Epidemiologie.** Die Achalasie (Inzidenz 1 : 100 000) führt unbehandelt sekundär zu einem Megaösophagus (Ausnahme: vigoröse Achalasie), tritt gehäuft im 3.–6. Dekennium auf und befällt Männer und Frauen mit gleicher Frequenz.

► **Pathophysiologie.** Die Ursache der Erkrankung ist unbekannt. Der Achalasie liegt eine funktionelle Obstruktion im Bereich des unteren Ösophagussphinkters zugrunde, beim Schluckakt bleibt eine physiologische Relaxation des Sphinkters aus. Dies beruht vor allem auf einer *entzündlichen Degeneration der inhibitorischen (NO) Neurone* in der Ösophaguswand, selten assoziiert mit einer Störung der vagalen Innervation. Bei der Chagas-Krankheit (Lateinamerika, Erreger: *Trypanosoma cruzi*), die zu Megaösophagus führen kann, fehlen die intramuralen Ganglienzellen vollständig.

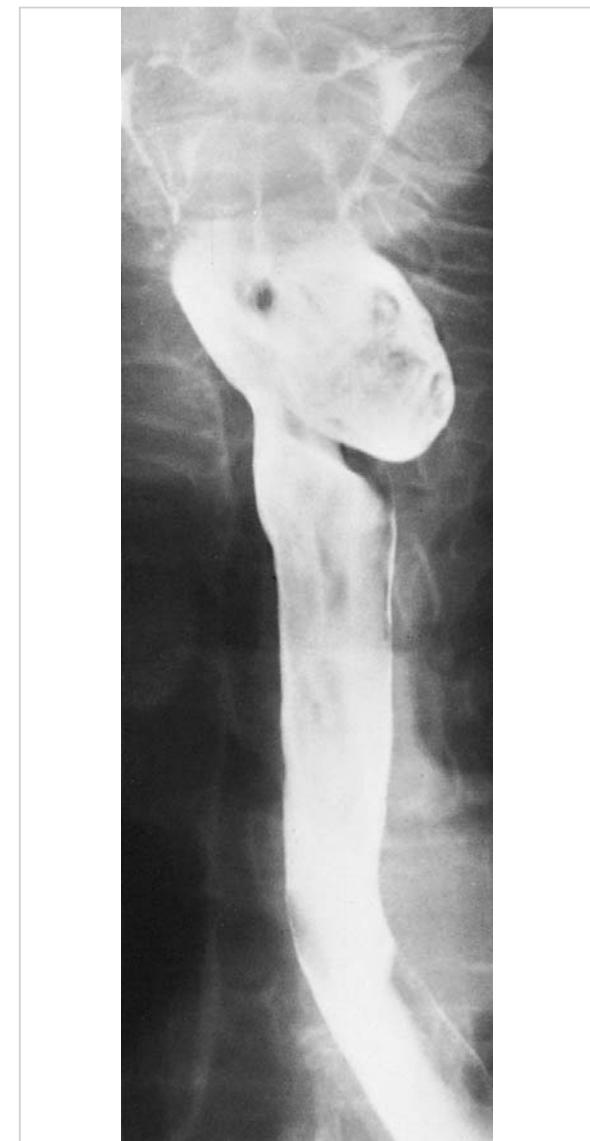


Abb. 10.6 Großes Zenker-Divertikel im Bereich des zervikalen Ösophagus. 73-jähriger Patient.

► **Klinik und Diagnostik.** Dysphagie für feste Speisen und Flüssigkeiten ist das Hauptsymptom. Daneben kommt es häufig zu Gewichtsverlust, Husten, retrosternalen Schmerzen und Regurgitation von unverdauter Nahrung. Auch Magenbrennen ist nicht selten! Die Diagnose beruht auf typischer Klinik, radiologischem Befund, Endoskopie (Ausschluss einer organischen Läsion) und insbesondere der hochauflösenden *Ösophagusmanometrie* (► Abb. 10.7) mit dem Nachweis einer Hochdruckzone, fehlender Relaxation des unteren Ösophagussphinkters sowie

- Aperistalsis (Typ I) oder
- simultaner Druckerhöhung im Ösophagus (Typ II) oder
- spastischer Ösophaguskontraktionen (Typ III, früher vigoröse Achalasie).

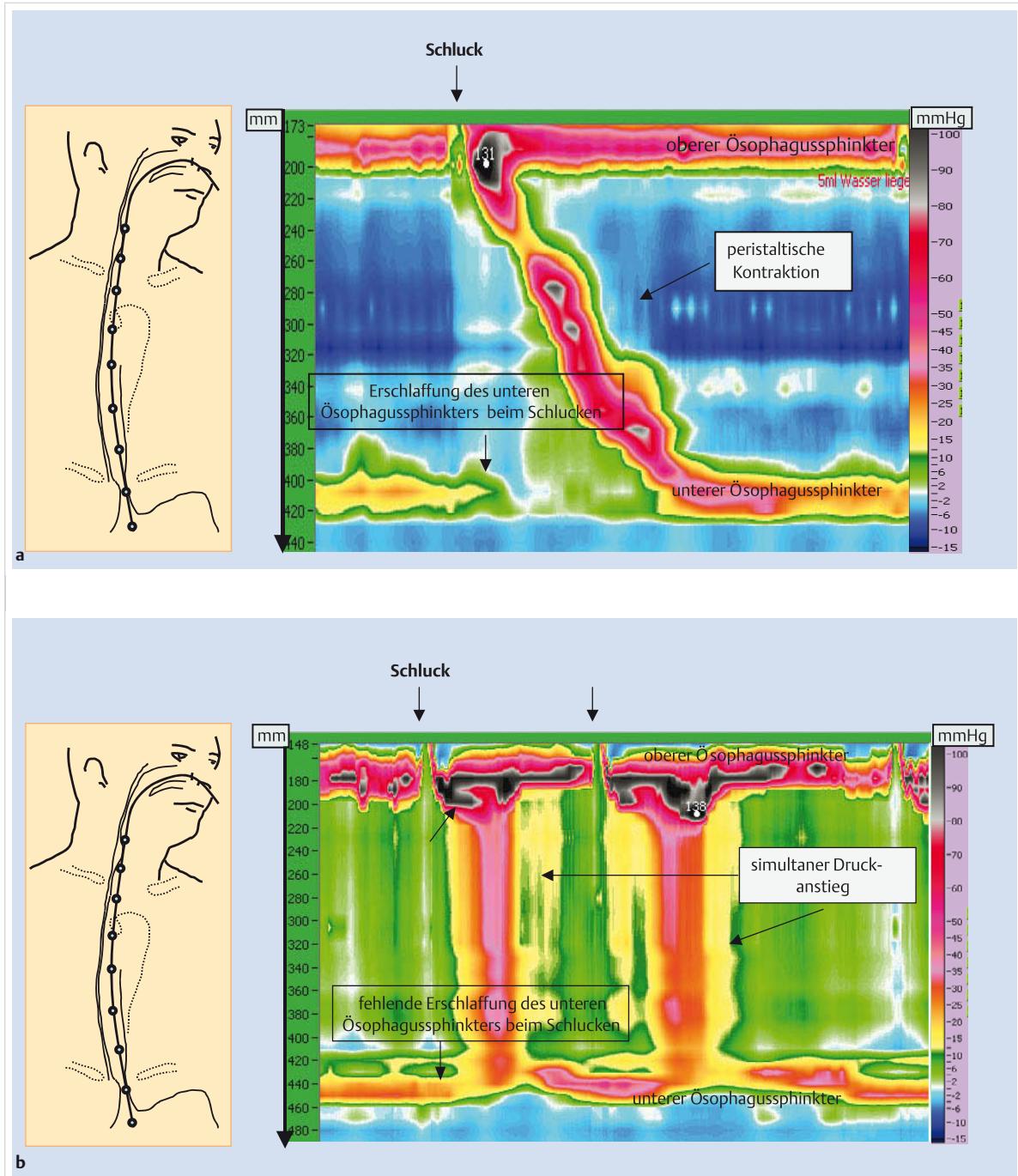


Abb. 10.7 Manometrisches Bild eines normalen Schluckaktes und bei Achalasie Typ II.

- a Farbkodierte Isobar-Darstellung eines normalen Schluckaktes (hohe Drücke rot und schwarz, tiefe Drücke blau und gelb). Beim Schlucken öffnen sich gleichzeitig der obere und untere Ösophagussphinkter. Der Bolus wird widerstandslos durch die peristaltische Kontraktion durch den Ösophagus in den Magen transportiert.
- b Farbkodierte Isobar-Darstellung eines Schluckaktes bei Achalasie Typ II. 35-jähriger Patient mit Dysphagie seit 18 Monaten. Beim Schlucken öffnet sich nur der obere Ösophagussphinkter, der untere Ösophagussphinkter ist geschlossen. Der Bolus bleibt im Ösophagus und führt zu einem simultanen Druckanstieg im tubulären Ösophagus.



### Merke

Die Diagnosesicherung muss bei der Achalasie immer mittels der hochauflösenden Manometrie erfolgen!

Die Passage des Endoskops in den Magen ist bei der Achalasie oft unbehindert, der endoskopische Befund zeigt häufig einen erweiterten Ösophagus, ist sonst aber meistens normal. Eine medikamentöse Therapie der Achalasie ist nicht effizient. Eine Besserung der Symptome wird durch Schwächung des Sphinkters mittels pneumatischer Dilatation oder laparoskopischer Myotomie erreicht. Eine noch experimentelle neue Behandlungsmethode ist die perorale endoskopische Myotomie (POEM). Botulinumtoxin wird gelegentlich bei der Behandlung der vigorösen Achalasie (Typ III) eingesetzt, wirkt aber nur kurzfristig.

## Motilitätsstörungen des Ösophagus

► **Klinik.** Eine Dysphagie für feste und flüssige Mahlzeiten kann durch Störungen der Ösophagussmotilität (fehlende Peristaltik, diffuse Ösophagusspasmen, hyperkontraktile Ösophagus, hypertensiver unterer Ösophagussphinkter) verursacht werden. Eine Achalasie mit Leitsymptom Dysphagie kann kombiniert sein mit diffusem Ösophagusspasmodus (zusätzlich krampfartige retrosternale Schmerzen: „vigorous achalasia“, Typ III). Ösophagusspasmen können auch ohne Nahrungsaufnahme, zeitweise nachts, auftreten und sind differenzialdiagnostisch abzugrenzen von einer Angina pectoris (kein Belastungsschmerz, EKG). Ösophagusspasmen und Koronarspasmen können aber auch simultan auftreten. Spasmen können durch verschiedene Stimuli ausgelöst werden (Säurereflux, Stress, heiße oder kalte Speisen).

► **Diagnostik.** Manometrisch findet man bei diffusen Spasmen einen simultanen segmentalen intraösophagealen Druckanstieg, während beim hyperkontraktilen Ösophagus eine Peristaltik mit sehr hohen Amplituden beobachtet wird. Typischer radiologischer Befund des diffusen Ösophagusspasmodus sind tertiäre Kontraktionen mit Pseudodivertikelbildung zwischen den Kontraktionsringen (► Abb. 10.8). Die tertiären Kontraktionen sind oft nur intermittierend kurzfristig sichtbar.

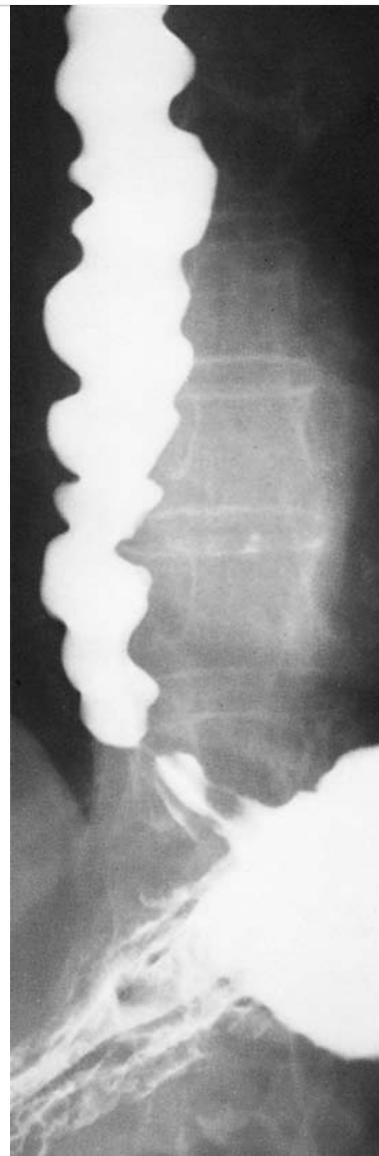


Abb. 10.8 Tertiäre Kontraktionen des Ösophagus mit Pseudodivertikelbildung (Korkenzieherösophagus). 75-jähriger Patient.

### 10.3.3 Schleimhautläsionen (Odynophagie)

#### Nicht peptische Ösophagusulzera

Plötzlich einsetzende Odynophagie ist verdächtig auf ein *medikamentös induziertes Ösophagusulkus* (vor allem nach Tetrazyklinen, nichtsteroidalen Antirheumatika, Eisen- und Kaliumchloridpräparaten, Bisphosphonaten).

##### Merke



Einnahme der Medikamente vor dem Schlafengehen ohne Flüssigkeit begünstigt lange Verweildauer der Medikamente im Ösophagus und lokale Schleimhautschädigung.

Die Diagnose wird endoskopisch gestellt. Die Abheilung unter antisekretorischer Therapie erfolgt meist prompt innerhalb einer Woche.

► **Weitere mechanische Ursachen.** Verletzungen des Ösophagus nach Schlucken von Fremdkörpern (z.B. Hühnerknochen) können zu einer Odynophagie führen. Ebenfalls kann eine vorübergehende Odynophagie nach einer endoskopischen Behandlung (besonders Sklerotherapie) von Ösophagusvarizen auftreten.

#### Nicht peptische Ösophagitiden

Weitere Ursachen für Odynophagie (mit oder ohne Dysphagie) sind Ösophagitiden bei *Candidiasis* (vor allem bei immunkompromittierten Patienten, z.B. HIV-Infektion), *Herpesviren* und *Zytomegalie*. Eine Ösophagitis mit schmerhaftem Schluckvorgang kann auch Folge einer Radiotherapie oder einer Chemotherapie sein.

## 10.4 Singultus



##### Kernpunkte

- Singultus (Schluckauf) entsteht durch eine unwillkürliche, krampfartige Kontraktion des Zwerchfells und der interkostalen Muskulatur.
- Singultus wird eingeteilt in: kurzdauernd (<48 h), persistierend (>48 h bis 1 Monat), chronisch (>1 Monat).
- Sporadischer Singultus ist harmlos und oft durch Reflux ausgelöst.
- Bei persistierendem/chronischem Singultus muss ein Tumor im „Reflexbogen“ ausgeschlossen werden.

► **Definition und Pathophysiologie.** Der Singultus oder Schluckauf entsteht durch eine unwillkürliche, krampfartige Kontraktion des Zwerchfells und der interkostalen Muskulatur. Die dadurch sehr schnell einströmende Luft wird 0,25 s später durch den plötzlichen Verschluss der Glottis gestoppt, was zum bekannten Schluckauf Geräusch („hick“) führt.

Der Singultus involviert einen Reflexbogen mit afferenten, zentralen und efferenten Anteilen. Afferente Signale aus proximalen Magen und Ösophagus gelangen über die N. vagus und den N. phrenicus in den Hirnstamm (Medulla oblongata) nahe dem Atemzentrum und führen dann – meist unilateral – über efferente Fasern des N. phrenicus mit gleichzeitiger Aktivierung akzessorischer Nerven zu Kontraktionen des Diaphragmas und der interkostalen Muskeln. Eine physiologische Bedeutung des Schluckaufs ist beim Erwachsenen nicht bekannt, im Gegensatz zu Würgen, Erbrechen und Husten, die protektive Reflexe des Magen-Darm-Traktes und der Luftwege sind. Nach der perinatalen Periode, in welcher der Schluckauf eine protektive Funktion ausübt, ist er nur noch ein „verkümmter“ Reflex der durch viele unterschiedliche autonome Stimuli ausgelöst wird.

Der Singultus wird nach seiner Dauer eingeteilt in

- kurzdauernd (<48 h),
- persistierend (>48 h bis 1 Monat) und
- chronisch (>1 Monat).

► **Epidemiologie und Ursachen.** Über die Epidemiologie des Singultus ist kaum etwas bekannt. Ein Einfluss von Rasse, geografischer Region oder sozialen Faktoren konnte nicht nachgewiesen werden. Der Singultus ist meist von sehr kurzer Dauer, selbstlimitierend und kann oft auch durch physikalische Maßnahmen wie das Anhalten des Atems oder Valsalva-Manöver unterbrochen werden. Sporadischer, kurzdauernder Singultus ist häufig und meist durch Reflux (Dehnung Ösophagus/Kardia) ausgelöst. Singultus wird häufiger bei älteren Männern (> 60 Jahre) mit Komorbiditäten beobachtet, führt aber selten zu einer Hospitalisation (50/100 000). Dauert der Singultus > 2 Tage muss eine zugrunde liegende Ursache gesucht werden (► Tab. 10.6).

► **Diagnostik.** Das Vorgehen bei persistierendem oder chronischem Singultus zeigt ► Abb. 10.9. Bleibt die Ätiologie des Singultus unklar und ist eine probatorische Behandlung mit PPI erfolglos, sollte eine empirische Behandlung mit Baclofen und Metoclopramid versucht werden, bei ZNS-Erkrankungen auch mit Gabapentin.

► Abb. 10.10 fasst die Differenzialdiagnosen des Singultus und die richtungsweisenden diagnostischen Maßnahmen zusammen.



Tab. 10.6 Häufige Ursachen von Singultus.

Kategorien	Ursachen
ZNS/peripheres Nervensystem	Trauma, Tumor, CVI, Morbus Parkinson, multiple Sklerose, Meningitis/Enzephalitis, Entzündung/Trauma Hirnstamm
Kopf und Hals	Fremdkörper (Hals/Ohr), Pharyngitis, Herpes zoster, Otitis
Thorax/Herz	Bronchialkarzinom, Aneurysma, Perikarditis, Pneumonie
Gastrointestinaltrakt	gastroösophagealer Reflux, Hiatushernie, Ösophaguskarzinom, Gastroparese, Oberbauchtumoren, Pankreatitis
metabolische/infektiöse Ursache	Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Alkohol, Diabetes
Medikamente	Steroide i.v., Dopaminagonisten, Barbiturate, Chemotherapie (platinhaltig), Benzodiazepine
psychogen	Angst, Stress, Aufregung
postoperativ	Anästhetika, Reflux (langes Liegen), Magendistension
idiopathisch	

CVI: cerebrovaskuläre Insuffizienz

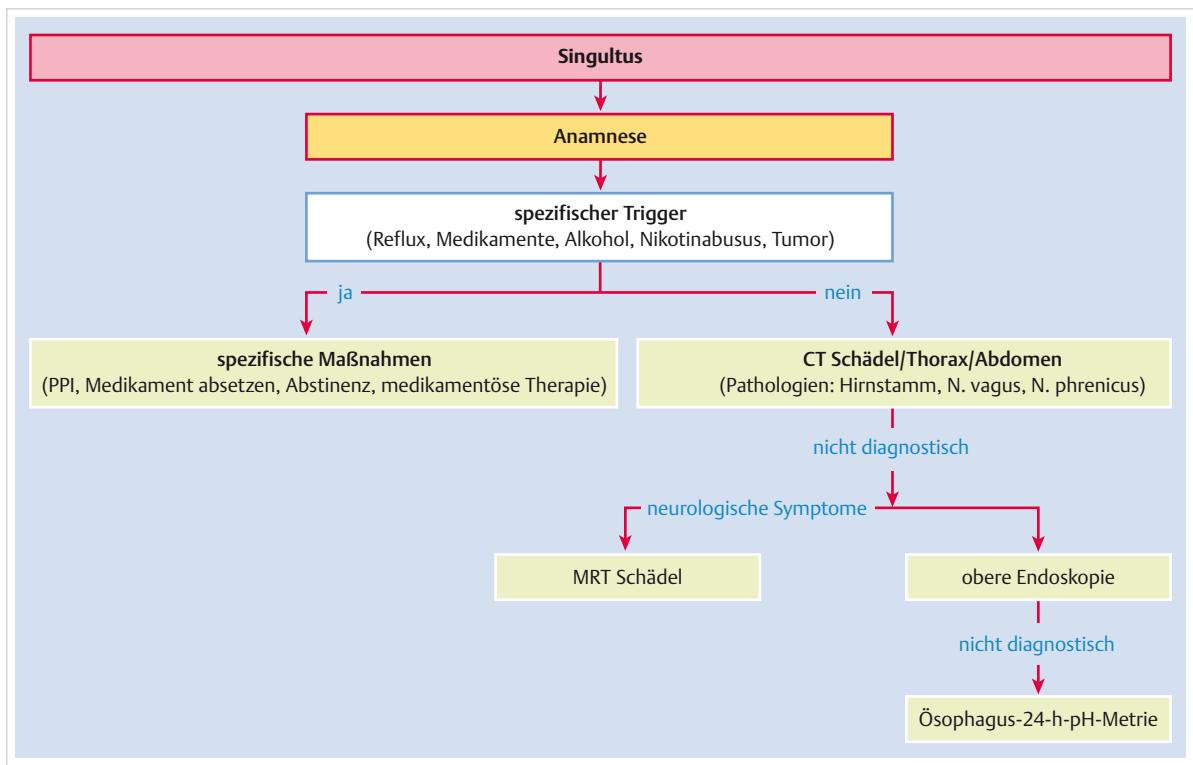


Abb. 10.9 Abklärung des persistierenden oder chronischen Singultus. CT: Computertomografie, MRT: Magnetresonanztomografie, PPI: Protonenpumpeninhibitor.

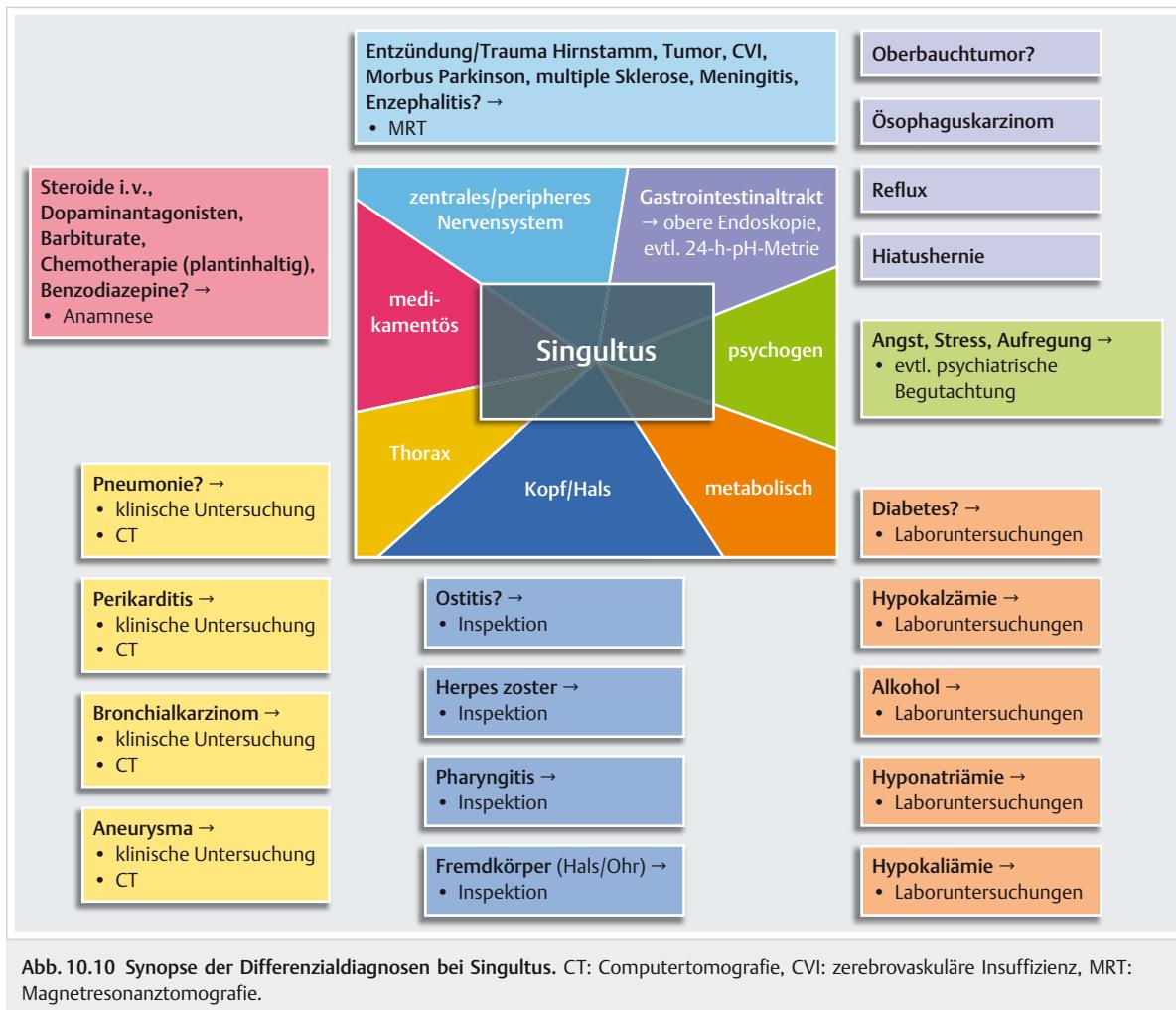


Abb. 10.10 Synopse der Differenzialdiagnosen bei Singultus. CT: Computertomografie, CVI: zerebrovaskuläre Insuffizienz, MRT: Magnetresonanztomografie.

## Literatur

Allgemeine Werke der Gastroenterologie s. auch Kap. 33 „Schmerzen im Bereich des Abdomens“.

- [1] American Gastroenterological Association. Medical position statement on management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology* 1999; 116: 452–454
- [2] Fox M, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Zerbib F. Manual of High Resolution Esophageal Manometry. UNI-MED Science; 2014
- [3] Jankowski J, Barr H, Wang K et al. Diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *BMJ* 2010; 341: c4551
- [4] Pandolfino Ej, Kahrilas PJ. Esophageal Neuromuscular Function and Motility Disorders. In: Feldmann M, Friedmann LS, Sleisenger MH, eds. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2015: 733–755
- [5] Richter JE, Friedenberg FK. Gastroesophageal Reflux Disease. In: Feldmann M, Friedmann LS, Sleisenger MH, eds. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2015: 733–755
- [6] Steger M, Schneemann M, Fox M. Singultus. *Praxis* 2015; 104: 323–331
- [7] Straumann A, Hruz P. What's new in the diagnosis and therapy of eosinophilic esophagitis? *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 366–371



## Kapitel 11

### Diarrhöen

11.1	Überblick und Einteilung	362
11.2	Differenzialdiagnostisches Management	364
11.3	Akute Diarrhöen	368
11.4	Chronische Diarrhöen	370

# 11 Diarrhöen

M. Fried, P. Bauerfeind, B. Müllhaupt, G. Rogler

## 11.1 Überblick und Einteilung



### Kernpunkte

- Diarrhö ist definiert als mehr als 3 zu flüssige und zu voluminöse Stühle pro Tag (über 250–300 g täglich). Patienten bezeichnen jedoch auch ungeformte/zu flüssige, aber mengenmäßig normale oder zu häufige, aber normal geformte Stühle als Durchfall.
- Diarrhö kann anhand pathogenetischer Mechanismen eingeteilt werden. Wichtiger für die Praxis ist jedoch die Unterscheidung zwischen akuter (Tage bis Wochen dauernder) und chronischer bzw. chronisch rezidivierender Diarrhö (über 3 Wochen).
- Akute Diarrhöen sind häufig, meist selbstlimitierend und vor allem infektiös, toxisch oder medikamentös ausgelöst.
- Durchfälle, die Alarmzeichen aufweisen (blutige Stühle, schwere Allgemeinsymptome, vor allem Status febrilis, Exsikkose, Apathie, großvolumige Stuhlentleerungen), müssen – egal ob chronisch oder akut – stets sofort abgeklärt werden.
- Chronische Durchfälle, die auch nachts auftreten, mit Gewichtsverlust verbunden sind oder Blutbeimengungen aufweisen, lassen eine organische Ursache vermuten und erfordern eine rasche Abklärung.

on kombiniert oder im Wechsel auftritt (s. Kap. 12). Die letzte Gruppe stellt entweder eine Variation im physiologischen Rahmen dar oder weist auf einen krankhaften Prozess im Rektosigmoid hin. Eine Diarrhö muss von einer Inkontinenz (unkontrollierte Entleerung von Rektuminhalt) abgegrenzt werden, ein nicht selten unerkanntes Problem.

### Pathogenetische Einteilung

Die wichtigsten Mechanismen und Ursachen der Diarrhö sind in ► Tab. 11.1 aufgeführt. Pathophysiologisch lassen sich dabei 5 Hauptgruppen von Diarrhö unterscheiden. Bei zahlreichen Durchfalleiden spielen aber verschiedene pathogenetische Mechanismen gleichzeitig eine Rolle.

Diarrhö ist einerseits ein typisches Symptom von gewissen Kolonerkrankungen, die, sofern sie chronisch sind, diagnostisch einfach durch Endoskopie erfasst werden können, z. B. Kolitis, Morbus Crohn, Karzinom. Wesentlich schwieriger ist u.U. die Erfassung und Klassifikation von Diarrhö bei Dünndarmerkrankungen. Eine „Dünndarmdiarrhö“ kommt bei morphologisch intaktem Kolon nur zustande, wenn die physiologische Eindickungsfunktion des Kolons dem Flüssigkeitsanfall nicht genügt. Diese Störung entsteht entweder durch Flüssigkeitsexzess aus dem Ileum (vor allem sekretorische Pathogenese) oder durch ein Überangebot an osmotisch wirksamen Substanzen (z. B. Exzess an Gallensäuren, Laxanzien, Hydroxyfettsäuren, unverdaute Nahrungsstoffe, z. B. Laktose, osmotische Pathogenese) (► Tab. 11.1).

### 11.1.1 Definition, Einteilung, Ursachen



#### Definition

Bei der Diarrhö sind zu unterscheiden

- die „richtige Diarrhö“, d. h. zu häufig (mehr als 3 Stühle täglich), zu flüssig und mengenmäßig zu viel (über 250–300 g täglich),
- die „falsche Diarrhö“, d. h. zu häufige, flüssige, aber wenig voluminöse Stuhlentleerungen, vorwiegend bei stenosierenden Prozessen im distalen Kolon mit Koprostase und sekundärer Verflüssigung des Stuhles (meist überliegend, sog. „Gärungsstühle“),
- die gehäufte Entleerung von vorwiegend normal geformten Stuhlfaktionen (z. B. Colon irritabile, Proktitis).

Vom Laien werden alle 3 Formen als Diarrhö bezeichnet. Durch gezielte Anamnese muss der Arzt die 3 Formen differenzieren, da die „falsche Diarrhö“ pathogenetisch eine spezielle Gruppe darstellt und häufig mit Obstipati-

#### Klinische Einteilung

In der klinischen Praxis unterscheiden wir die akute (Tage bis Wochen) und die chronische bzw. chronisch rezidivierende Diarrhö (mehr als 3 Wochen), wobei die Zeitspanne von 3 Wochen arbiträr ist. Diese Unterscheidung hat sich für klinische Belange bewährt und soll als Basis für die folgenden Ausführungen dienen.

Bei *akuten Durchfallkrankheiten* ( $\leq 3$  Wochen) sind vor allem infektiöse, parasitäre, toxische, medikamentöse und allergische Ursachen in Betracht zu ziehen.

Eine Unterteilung der Ursachen *chronischer* ( $> 3$  Wochen bestehender) Durchfälle in größere Kategorien aufgrund praktischer klinischer Überlegungen ist aus ► Tab. 11.2 ersichtlich.

► Tab. 11.3 zeigt die im klinischen Alltag am häufigsten vorkommenden und einige seltene, aber folgenreiche Ursachen der Diarrhö.



**Tab. 11.1** Pathogenetische Einteilung der Diarrhö.

pathogenetische Mechanismen	Erkrankungen/Auslöser
osmotisch (Stopp der Diarrhö bei Nahrungskarenz/Fasten)	<ul style="list-style-type: none"> <li>intestinaler Disaccharidasemangel (z. B. Laktoseintoleranz)           <ul style="list-style-type: none"> <li>primär genetisch (Kinder)</li> <li>erworben idiopathisch (Erwachsene)</li> <li>sekundär, z. B. infektiös-entzündlich, bei Zöliakie, Postgastrektomie, Blindschlingensyndrom</li> </ul> </li> <li>Monosaccharidmalabsorption, z. B. Glukose-Galaktose-Malabsorption           <ul style="list-style-type: none"> <li>u. a. sekundär bei kindlich-infektiöser Diarrhö</li> </ul> </li> <li>künstliche Süßstoffe, z. B. Sorbitol, Mannitol</li> <li>Laxanzien, z. B. Laktulose, Mg-Salze, Phosphatsalze</li> <li>Zöliakie (Glutenintoleranz)</li> </ul>
sekretorisch (Diarrhö persistiert trotz Nahrungskarenz/Fasten)	<ul style="list-style-type: none"> <li>mikrobielle Enterotoxine, z. B. E. coli, Vibrio cholerae, Rota-, Norwalkviren, Kryptosporidien und Staphylokokken, Clostridium perfringens, Clostridium-difficile-Toxin A</li> <li>chemische Noxen, z. B. Koffein, Theophyllin, Diuretika, gewisse Laxanzien, Alkohol</li> <li>Hormone, z. B. Gastrin (Zollinger-Ellison), VIP (Verner-Morrison), Serotonin (Karzinoid), Prostaglandin/Kalzitonin (medulläres Schilddrüsenkarzinom)</li> <li>endogene Noxen, z. B. Dihydrogallensäuren (Ileumausfall, -befall), Hydroxyfettsäuren (Sprue-syndrom)</li> <li>Tumor: sezernierende villöse Adenome</li> </ul>
exsudativ (Mukosaschaden)	<ul style="list-style-type: none"> <li>bakteriell-parasitär, z. B. Shigellen, Salmonellen, Amöben, Lamblien, AIDS, Clostridium-difficile-Toxin B</li> <li>entzündlich, z. B. antibiotikaassoziierte Diarrhö, Zöliakie, Morbus Crohn, Morbus Whipple, Colitis ulcerosa, Ischämie</li> <li>kongenital, z. B. Chloriddiarrhö</li> <li>chemische Noxen, z. B. Zytostatika</li> </ul>
motorisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>Colon irritabile</li> <li>Postvagotomiesyndrom</li> <li>Cholinergika</li> <li>Hyperthyreose</li> <li>diabetische Enteropathie</li> <li>Karzinoid</li> </ul>
Verschiedenes	<ul style="list-style-type: none"> <li>intestinale Obstruktion</li> <li>intestinale Distension</li> <li>Pfortaderhochdruck</li> </ul>

**Tab. 11.2** Ursachen der chronischen Diarrhö.

Hauptkategorien aus klinischer Sicht	Prävalenz/Inzidenz	Setting, in dem sich die Patienten vorstellen
<b>funktionelle Störungen</b>		
vor allem Colon irritabile	Prävalenz 3–22 %	ambulant
<b>organische Ursachen</b>		
entzündliche Prozesse (vor allem Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, ischämische Prozesse, intestinale Tuberkulose)	Prävalenz 0,5 %, Inzidenz 10–30 pro 100 000 [5]	ambulant/stationär bei schwerem Schub
Neoplasien (oft Diarrhö alternierend mit Obstipation, vor allem Kolonkarzinom)	Inzidenz kolorektales Karzinom: 40–50/100 000/Jahr [13]	ambulant
Malassimilationssyndrom (Malabsorption und Maldigestion)		ambulant
endokrin-humorale Ursachen (z. B. Hyperthyreose, Karzinoid, Inselzell-tumoren, Diabetes)		ambulant
diverse Ursachen (z. B. Parasiten, Laxanzien, Laktoseintoleranz, AIDS)		ambulant

**Tab. 11.3** Häufigste und seltene, folgenreiche Ursachen von Diarrhö (Auswahl).

Ursachen	Prävalenz/Inzidenz	Setting, in dem sich die Patienten vorstellen
<b>häufigste Ursachen</b>		
akute infektiöse und parasitäre Diarröh		meist stationär
Nahrungsmittelintoxikation	selten	ambulant/stationär
Nebenwirkung von Medikamenten	unklar	meist ambulant
diarrhödominantes Reizdarmdarmsyndrom	Prävalenz 3–15 %	ambulant
Laktasemangel	Prävalenz 70 % der Weltbevölkerung, in Mitteleuropa 10–30 %	ambulant
chronisch entzündliche Darmerkrankungen	Prävalenz 0,5 %, Inzidenz 10–30 pro 100 000 [5]	ambulant, bei schwerem Verlauf stationär
<b>seltere, folgenreiche Ursachen</b>		
Morbus Whipple (→ neurologische Symptome, Herz-/Lungenbefall)	Inzidenz 1 : 1 000 000	ambulant
ischämische Kolitis (→ Darmnekrosen)		stationär
pseudomembranöse Kolitis (→ schwere Verläufe mit Megakolon)	inzwischen selten	stationär

**Tab. 11.4** Stuhlveränderungen und begleitende Symptome bei Diarrhö (Leitfaden für Anamnese).

Stuhlbeschaffenheit	Begleitsymptome
<ul style="list-style-type: none"> <li>• breiig</li> <li>• wässrig</li> <li>• voluminös, fettig</li> <li>• übelriechend</li> <li>• grünlich</li> <li>• entfärbt</li> <li>• Blutaufslagerungen/-beimengung</li> <li>• Schleim</li> <li>• Eiter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krämpfe</li> <li>• Schmerzen (mit oder ohne Besserung nach Stuhlgang)</li> <li>• Meteorismus/Flatulenz</li> <li>• verstärkte Darmgeräusche</li> <li>• Obstipation im Wechsel mit Diarrhö</li> <li>• Fieber, Exsikkose</li> <li>• Ikterus</li> <li>• Gewichtsverlust, Schwäche</li> <li>• Hypotonie</li> <li>• Hautveränderungen</li> <li>• Augensymptome</li> <li>• Arthralgien, Arthritiden</li> </ul>

**Tab. 11.5** Anamnestische Angaben und daraus resultierende Verdachtsdiagnosen.

anamnestische Angaben und Befunde	Bedeutung/Verdachtsdiagnose
große Stuhlvolumina	Dünndarmerkrankungen
kleine Stuhlvolumina, hohe Stuhlfrequenz, Tenesmen	Dickdarmerkrankungen
Wechsel Diarrhö/Obstipation, Auftreten bei Stress, z. B. im Rahmen der beruflichen Tätigkeit, nachts Ruhe	Reizdarm
plötzlicher Beginn, Fieber, Bauchschmerzen, Reisen	Infektion
Umgebungserkrankungen	Infektion, Intoxikation
Fieber, Durst, Adynamie, Orthostase	Flüssigkeits- und Elektrolytverlust
vorausgegangene Bauchoperation	Operationsfolge
Medikamentengebrauch	Nebenwirkung
Fetstühle, Steatorrhö	Maldigestion, Malabsorption
Meteorismus und Flatulenz	vermehrter Abbau von Kalorienträgern durch Dickdarmflora

**Tab. 11.6** Typische Konstellationen dringender Notfälle mit Leitsymptom Diarrhö.

Konstellation/Red Flags	Notfall
Diarrhö und massiver Blutabgang ab ano	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Divertikelblutung</li> <li>• schwere Kolitis</li> </ul>
massive übelriechende Durchfälle Bauchschmerzen Fieber	<ul style="list-style-type: none"> <li>• toxisches Megakolon bei Clostridien</li> <li>• pseudomembranöse Kolitis</li> </ul>
wässrige Durchfälle Exsikkose Kreislaufinstabilität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute infektiöse Kolitis (z. B. Shigellen, Salmonellen, Vibrio cholerae)</li> </ul>
stärkster Bauschmerz blutige Diarrhö oder Blut am Fingerling bei der rektalen Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Darminfarkt, mesenteriale Ischämie</li> </ul>

## 11.2 Differenzialdiagnostisches Management

### 11.2.1 Anamnese

Neben der Dauer der Diarrhö und der Stuhlfrequenz geben die Stuhlbeschaffenheit und Begleitsymptome (► Tab. 11.4) wichtige differenzialdiagnostische Hinweise. Eine genaue Anamnese ist hier oft wegweisend für die weitere Diagnostik und erlaubt häufig schon eine erste Verdachtsdiagnose, wie ► Tab. 11.5 zeigt.

Mittels Anamnese und körperlicher Untersuchung müssen auch bereits typische Konstellationen identifiziert werden, die dringende *Notfälle* mit dem Leitsymptom Diarrhö kennzeichnen (► Tab. 11.6).

### 11.2.2 Weiteres Vorgehen bei akuter Diarrhö

► **Symptomatische Therapie.** Akute Diarrhöen sind häufig und mehrheitlich banal bzw. selbstlimitierend. Dahin-

**Tab. 11.7** Unterteilung der chronischen Diarrhöen aufgrund der Anamnese.

Anamnese	funktionelle Diarröh	organische Diarröh
Dauer	jahrelang, oft intermittierend	im Allgemeinen Wochen bis Monate
Rhythmus	vor allem morgens und postprandial	Tag und Nacht
Gewicht	stabil	absinkend
Stuhlbeschaffenheit	breiig, flüssig, oft mit zähem Schleim	evtl. blutig-eitrig oder massig-fettig
extraintestinale Symptome (Arthritiden)	nicht vorhanden	vorhanden
begleitende Depression	häufiger	selten

ter versteckt sich eine Vielzahl verschiedener Ursachen (► Tab. 11.1), insbesondere infektiöser, parasitärer, toxischer, medikamentöser und allergischer Art. Bei akuter Diarröh stellt sich in erster Linie die Frage, ob eine Abklärung durchzuführen ist oder ob es nicht sinnvoller ist, primär symptomatisch zu behandeln und nur bei Persistenz oder schwerem Krankheitsverlauf eine Abklärung sekundär durchzuführen: Ausmaß, Art, Dauer und Epidemiologie der Durchfälle sowie Allgemeinsymptome sind dabei zu berücksichtigen.

► **Primäre Abklärung.** Eine primäre Abklärung bei akuter Diarröh ist nur *ausnahmsweise* indiziert, vor allem bei:

- blutigen Stühlen
- schweren Allgemeinsymptomen, vor allem Status febrilis, Exsikkose, Apathie
- großvolumigen Stuhlentleerungen
- schweren anderen Grundleiden
- Tropenrückkehrern
- Berufstätigen in der Nahrungsmittelbranche
- Durchfallerkrankungen von Kollektiven
- Säuglingen und Kleinkindern
- Verdacht auf antibiotikaassoziierte Kolitis (infektiose und parasitäre Diarrhöen, s. Kap. 22.4.11).

Die erstgenannten Symptome sind sog. „Alarmzeichen“, die auf eine schwerere Erkrankung hindeuten.

## 11.2.3 Weiteres Vorgehen bei chronischer Diarröh

► **Gezielte Anamnese.** Chronische Durchfälle (>3 Wochen) sind nur selten infektiös-bakteriell bedingt. Die gezielte Anamnese gestattet in der Regel eine erste grobe Orientierung und vorläufige Unterteilung des Kollektivs in funktionelle (häufig) und organische Diarröh (relativ selten) (► Tab. 11.7).

► **Weitere Abklärung.** Durchfälle, die auch nachts auftreten, mit Gewichtsverlust einhergehen oder Blutbeimengungen aufweisen, bedürfen in allen Fällen einer raschen, eingehenden Abklärung („Alarmzeichen“, s. Kap. 11.2.2). Die Vermutungsdiagnose von funktioneller Diarröh ist andererseits sehr wahrscheinlich, falls es sich um jugendliche Patienten (unter 40 Jahren) mit sehr langer Vorgesichte in gutem Allgemein- und Ernährungszustand handelt und die klinische Abklärung inklusive Koloskopie und Laborroutineuntersuchung (CRP, Hämoglobin, Leukozyten, Stuhluntersuchung auf Calprotectin, Darmparasiten) normal ausfällt.

## 11.2.4 Diagnostische Maßnahmen und Setting

► Tab. 11.8 fasst die diagnostischen Möglichkeiten bei akuter und chronischer Diarröh und ihre Wertigkeit zu-

**Tab. 11.8** Diagnostik bei Diarröh.

Untersuchungen	Wertung/Bemerkungen
Anamnese (Dauer, Stuhlfrequenz, Stuhlbeschaffenheit, Begleitsymptome, s. ► Tab. 11.4 und ► Tab. 11.5)	äußerst wichtig und in > 50 % der Fälle richtungsweisend
körperliche Untersuchung (Palpation Abdomen, Darmgeräusche, Perianalregion: Fisteln, Abszesse?; rektale Untersuchung: Blut am Handschuh, Schleim, Eiter?)	rektale Untersuchung ist essenziell!
Labor: Blutbild, CRP, Albumin, Bilirubin, Transaminasen, Pankreasenzyme, Elektrolyte, Glukose, Urinstatus	
Stuhluntersuchung: ggf. pathogene Keime und Parasiten, Calprotectin	Calprotectin zeigt unspezifische Entzündung, sensitiver als CRP bei Entzündung der Darmwand
bei Verdacht auf Malabsorption: „Dünndarmprofil“: Serumweiß, Kalzium, Phosphat, Eisen, Cholesterin, Prothrombin, alkalische Phosphatase	
ggf. Koloskopie (v. a. bei Vorliegen von „Alarmzeichen“)	Goldstandard zum Ausschluss organischer Erkrankungen
ggf. spezielle Untersuchungen (z. B. Atemtest) und weiterführende Laboruntersuchungen (Serologie, PCR)	
CRP: C-reaktives Protein, PCR: Polymerasekettenreaktion	



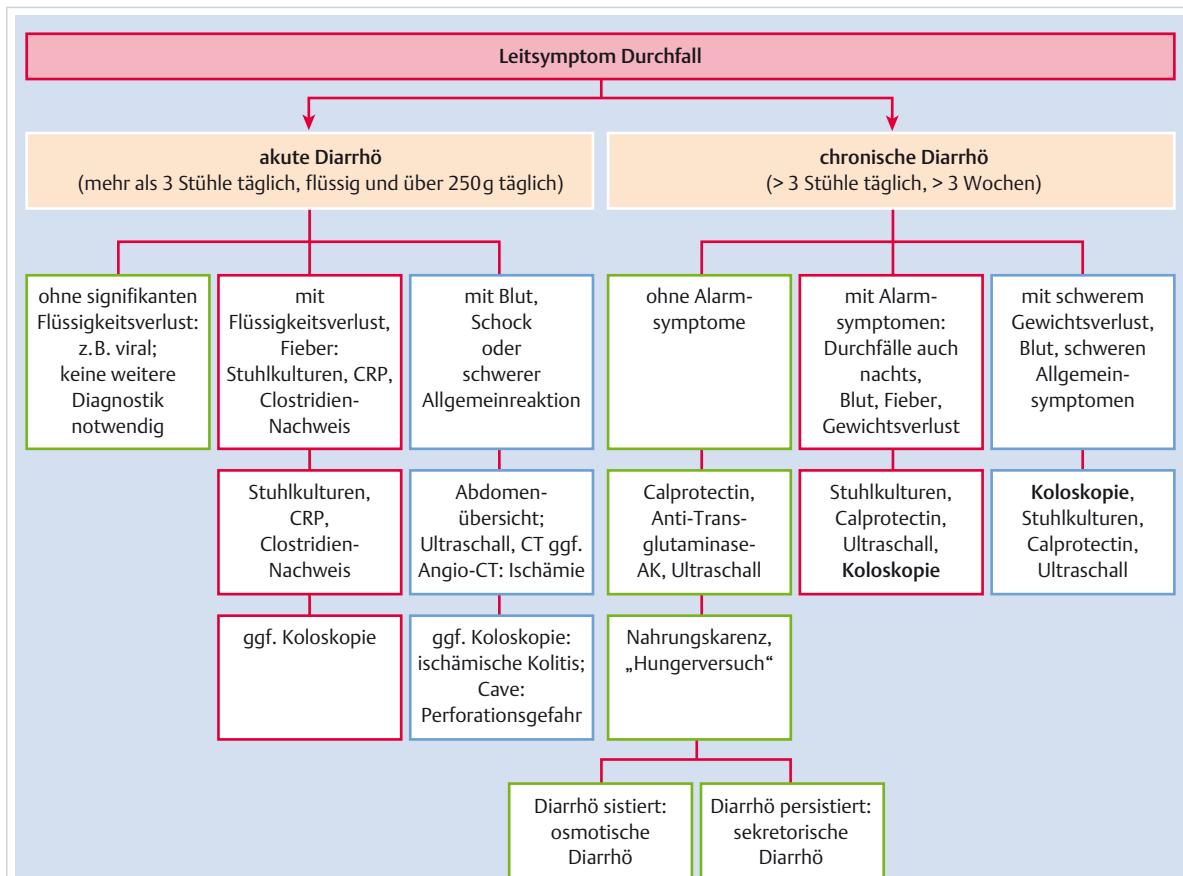


Abb. 11.1 Clinical Pathway beim Leitsymptom Diarröh. AK: Antikörper, CRP: C-reaktives Protein, CT: Computertomografie.

Tab. 11.9 Triage bei Diarröh.

Vorgehen	allgemeine Zustandsbeschreibung	speziell (Beispiele)
Aufnahme Intensivstation (und Indikation zur Notfalltherapie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kreislaufinstabiler Patient</li> <li>• Schock, Tachykardie</li> <li>• hohes Fieber</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• massiver Flüssigkeitsverlust</li> <li>• ischämische Kolitis mit Durchwanderung</li> <li>• toxisches Megakolon</li> <li>• (ggf. Perforation)</li> </ul>
Hospitalisation (und rasches therapeutisches Vorgehen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient mit deutlichem Flüssigkeitsverlust</li> <li>• massive blutige Diarröhöen</li> <li>• Fieber</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schwere chronisch entzündliche Darmerkrankung</li> <li>• schwere infektiöse Kolitis</li> <li>• Divertikulitis mit Blutung</li> </ul>
ambulante Abklärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gering beeinträchtigter Patient</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IBS/Reizdarm</li> <li>• leichtere Form der CED</li> <li>• Nahrungsmittelunverträglichkeiten</li> <li>• Tumoren</li> <li>• endokrine Störungen</li> </ul>

CED: chronisch entzündliche Darmerkrankung, IBS: Irritable Bowel Syndrome

sammen. ► Abb. 11.1 zeigt, bei welchen Symptomkonstellationen sie sinnvoll eingesetzt werden. Die Triage bei Diarröh ist in ► Tab. 11.9 dargestellt.

► Abb. 11.2 zeigt eine Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Diarröh und die wegweisenden Befunde bei der Diagnostik.

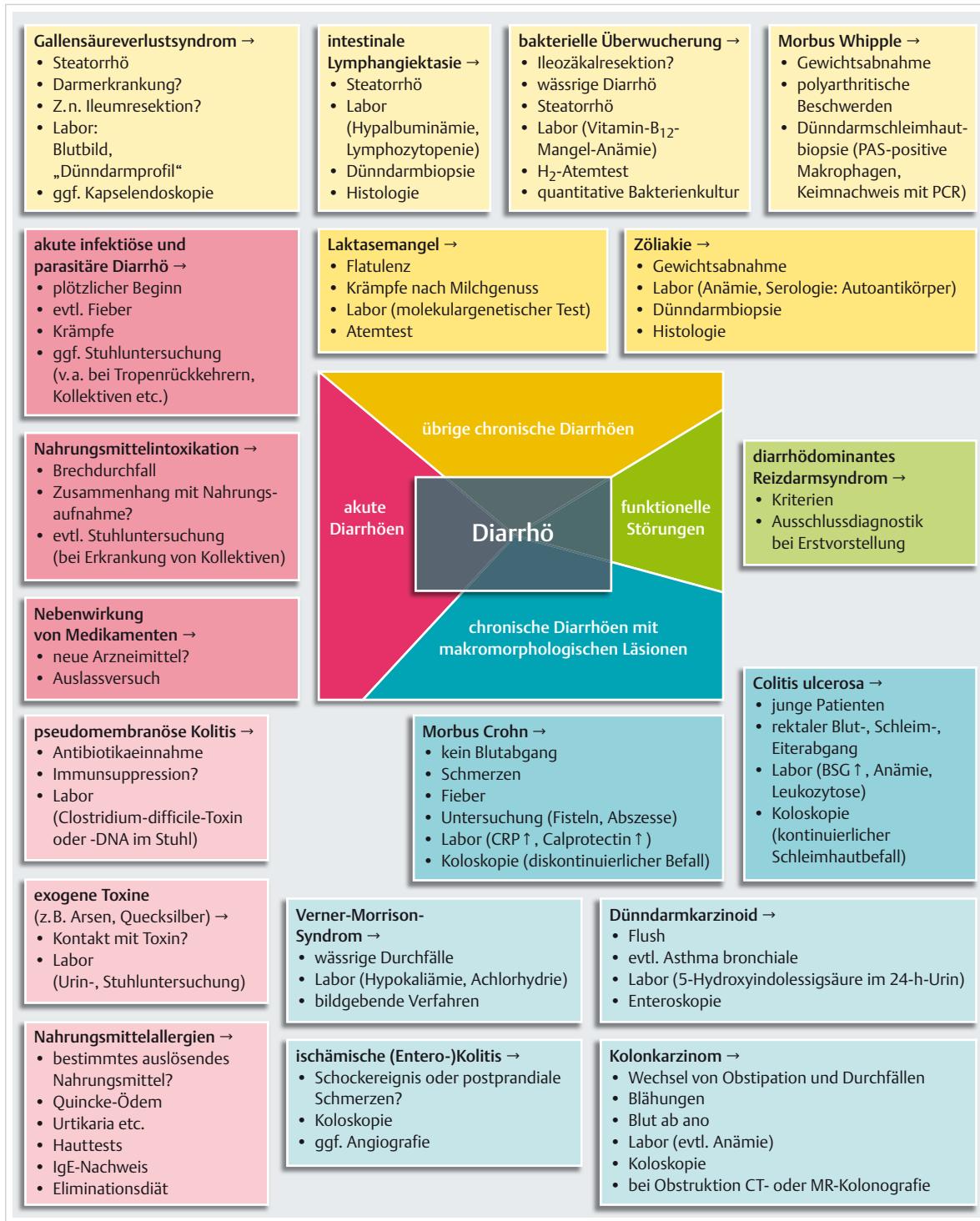


Abb. 11.2 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Diarröh. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen. BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, CT: Computertomografie, PCR: Polymerasekettenreaktion.



## 11.3 Akute Diarrhöen

### 11.3.1 Infektiöse und parasitäre Durchfälle

► **Einteilung.** Bei akuter *infektiöser* Diarröh unterscheidet man 2 Hauptgruppen:

- die nicht entzündlichen (v. a. toxininduzierten) Formen vom „Choleratyp“ und
- die entzündlich invasiven Formen vom „Dysenterietyp“.

► **Nicht entzündliche Formen.** Befallen ist meist der *Dünndarm*. Typische Merkmale der nicht entzündlichen Formen sind häufige, wässrige Durchfälle, die rasch zu Hypotonie und Schock führen und in der Regel nicht mit Fieber einhergehen. Hauptsächliche Erreger sind *Vibrio cholerae*, enterotoxische *E. coli* (ETEC), Rota- und Norwalkviren. Rotavirusinduzierte Durchfälle sind fast ausschließlich im Kleinkindalter oder im höheren Alter zu beobachten.

*Giardia* und *Kryptosporidien* sind die häufigsten Parasiten, die ein ähnliches, mehrheitlich weniger akutes Krankheitsbild hervorrufen.

#### Merke



Bei allen diesen Erregern nicht entzündlicher Diarrhöen sind keine Leukozyten oder andere Entzündungsmarker im Stuhl nachzuweisen. Der Calprotectin-Wert aus dem Stuhl ist normal oder allenfalls leicht erhöht.

► **Entzündliche Formen.** Hier ist meist das *Kolon* befallen. Bei den entzündlich invasiven Formen sind die Stühle weniger voluminös, vorwiegend eitrig-blutig, und im Stuhl sind *reichlich Leukozyten* zu finden; die Stuhlanalyse fällt auch positiv für *Stuhl-Entzündungsmarker* wie Calprotectin (oder Laktoferrin und Neopterin) aus. Bauchschmerzen und Fieber sind häufige Begleitsymptome.

Haupterreger sind *Shigellen*, *Campylobacter jejuni*, enteritische *Salmonellen*, *Yersinia enterocolitica*, entero invasive *E. coli* und *Clostridium difficile* (besonders nach Antibiotikatherapie!). Bei Tropenrückkehrern ist auch an *Entamoeba histolytica* zu denken.

Durchfälle, verbunden mit Fieber, Arthritiden und Erythema nodosum, sind typisch für die *Yersiniose*. Eine reaktive Arthritis ist aber nicht spezifisch für Yersinien und kann bei einer Vielzahl von Erregern auftreten, z. B. *Salmonellen*, *Campylobacter* und *Shigellen*, meist zwischen der ersten und vierten Woche nach Durchfallbeginn.

► **Erreger und Epidemiologie.** Bei infektiösen Diarrhöen gelingt der Erregernachweis nur in weniger als 40–60 % der Fälle. Das Erregerspektrum ist unterschiedlich je nach Region, Entwicklungsstand des Landes und Vorliegen

- einer ambulant erworbenen Diarröh,
- einer ambulant erworbenen Diarröh, die zu einer Hospitalisation geführt hat, oder
- einer Diarröh, die im Krankenhaus auftritt.

Entsprechend sind Zahlen zu Erregerhäufigkeiten nur für die jeweilige epidemiologische Situation gültig.

Bei hospitalisierten Patienten aus Choleraendemiegebieten fanden sich am häufigsten ETEC und Vibrio. Bei ambulanten Patienten wurden am häufigsten *Salmonella* spp., *Shigella* spp. und *Entamoeba histolytica* isoliert. Norwalkviren und Rotaviren sind in Europa und den USA die weitaus häufigsten Ursachen für eine akute Diarröh.

Bei *Tropenrückkehrern* sind ebenfalls ETEC, entero invasive *E. coli* (EIEC), *Campylobacter*, *Salmonellen* und *Shigellen* die häufigsten Durchfallerreger. Viren und Parasiten treten seltener auf. Ein Befall mit pathogenen Protozoen wird bei Tropenrückkehrern wesentlich häufiger gesehen als bei der restlichen Bevölkerung. Speziell bei Durchfällen mit einer Dauer von mehr als 2 Wochen muss bei dieser Population an Protozoen, wie u. a. *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* und *Cyclospora cayetensis* gedacht werden.

Durchfälle mit pathogenen Protozoen werden auch gehäuft bei AIDS- bzw. *immuninkompetenten Patienten* gesehen und führen bei ihnen meist zu einem chronischen Durchfall. Eine Übersicht der Parasiten, die mit Diarröh einhergehen können, zeigt ► Tab. 11.10.

Tab. 11.10 Diarröh bei parasitären Erkrankungen.

Erreger	Vorkommen	Infektionsweg
<b>Parasiten, die häufig Diarröh hervorrufen</b>		
<i>Protozoen</i>		
<i>Entamoeba histolytica</i>	v. a. Tropen	fäkal-oral
<i>Giardia duodenalis</i>	ubiquitär	fäkal-oral
<i>Isospora belli</i>	Tropen	fäkal-oral
<i>Balantidium coli</i>	weltweit	fäkal-oral
<i>Trematoden</i>		
<i>Schistosoma mansoni</i>	v. a. Afrika, Südamerika	perkutan
<i>Schistosoma japonicum</i>	Ferner Osten	perkutan
<i>Nematoden</i>		
<i>Trichuris trichiura</i>	ubiquitär	fäkal-oral
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Tropen, Subtropen	perkutan
<i>Parasiten, die besonders bei AIDS-Patienten Diarröh hervorrufen</i>		
<i>Cyclospora</i> (blaugrüne Alge)	ubiquitär	fäkal-oral
<i>Kryptosporidien</i>	ubiquitär	fäkal-oral
<i>Mikrosporidien</i>	ubiquitär	fäkal-oral
<i>Parasiten, die gelegentlich Diarröh hervorrufen</i>		
Protozoen (Kokzidiose), <i>Plasmodium falciparum</i> ( <i>Malaria tropica</i> )		
Trematoden (fernöstliche Distomosen, Bandwürmer, v. a. <i>Hymenolepis nana</i> , <i>Taenia saginata</i> , <i>Taenia solium</i> , <i>Diphyllobothrium latum</i> )		
Nematoden ( <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Ankylostoma duodenale</i> , <i>Trichinella spiralis</i> )		

## 11.3.2 Antibiotikaassoziierte Kolitis (pseudomembranöse Kolitis)

Etwa 5–25 % der Individuen, die mit Antibiotika behandelt werden, entwickeln eine Diarröh innerhalb von 2–20 Tagen. Die meisten antibiotikaassoziierten Durchfälle sind lästig, aber nicht von klinischer Bedeutung („nuisance diarrhea“).

► **Clostridium difficile.** In 10–20 % aller antibiotikaassoziierten Durchfälle liegt jedoch eine Kolitis vor, die durch die Toxine A und B von *Clostridium difficile* verursacht ist. *Clostridium difficile* ist ein Bakterium, das sich bei Suppression der normalen Darmflora aus vorhandenen Sporen entwickelt, proliferiert und die oben erwähnten Toxine einzeln oder kombiniert produzieren kann.

### Merke



Clindamycin, Breitspektrum-Cephalosporine und Fluorochinolone sind die Antibiotika, die am häufigsten mit einer *Clostridium-difficile*-assoziierten Kolitis vergesellschaftet sind – jedes Antibiotikum kann jedoch zu diesem Krankheitsbild führen.

Insbesondere bei immunsupprimierten Patienten treten in den letzten Jahren vermehrt pseudomembranöse Kolitiden auch ohne vorhergehende Antibiotikatherapie auf.

Der *Schweregrad* des klinischen Krankheitsbildes und der Diarröh ist sehr unterschiedlich; schwere Verläufe bis zur Ausbildung eines Megakolons mit tödlichem Ausgang kommen vor, sind jedoch selten geworden. Der Endoskopiebefund (in etwa 80 % im linken Hemikolon) variiert von diffuser Schleimhautrötung bis zu schweren pseudomembranös-erosiven Läsionen. Die Diagnose wird durch den Nachweis des *Clostridium-difficile*-Toxins oder von *Clostridien*-DNA im Stuhl bestätigt. Insbesondere bei immunsupprimierten Patienten und Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen fehlt der typische endoskopische Befund der Pseudomembranen.

## 11.3.3 Toxisch bedingte Durchfälle

► **Nahrungsmittelintoxikation.** Akuter Brechdurchfall (in der Regel innerhalb von 6 h nach Nahrungszufuhr, Erkrankung der „Tischgemeinschaft“) deutet auf eine Nahrungsmittelvergiftung hin, bedingt durch Toxine in *bakteriell kontaminierte Nahrung* (u.a. *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*). Der Erreger-nachweis ist in kontaminierten Nahrungsmitteln möglich.

► **Exogene Toxine.** Von den exogenen Giften sind die Arsen- und Quecksilberintoxikationen am häufigsten Ursache von massiven Durchfällen.

Wenn man an die Möglichkeit einer *Arsenintoxikation* bei unklaren Durchfällen denkt, ist die Diagnose am besten durch den Arsennachweis im Urin zu erbringen, daneben kann Arsen auch in Haaren und Nägeln nachgewiesen werden. Bei akuten Fällen weisen manchmal der grüne Farbstoff im Erbrochenen und Knoblauchgeruch die Richtung.

Bei der *Quecksilberintoxikation* geht vor allem die akute Vergiftung mit häufigen und oft blutigen, durch HgS schwarz gefärbten, diarrhöischen Stühlen einher.

► **Pilzvergiftungen.** Pilzvergiftungen sind bei akutem Brechdurchfall in Betracht zu ziehen. Treten die Symptome innerhalb von 1–3 h nach Pilzgenuss auf, handelt es sich meist um eine harmlose Intoxikation durch Toxine bakteriell kontaminiierter Pilze oder die seltene Trehalose-Intoleranz. Lebensgefährlich ist jedoch die Vergiftung mit *Amanita phalloides* (Knollenblätterpilz), die 6–10 h nach Pilzgenuss einsetzt, mit Abdominalkoliken und Brechdurchfall einhergeht und häufig nach einer symptomlosen Phase zu einer akuten, oft tödlichen Lebernekrose führt.

► **Medikamente.** Auch viele Medikamente führen zu Durchfällen (z.B. Eisenpräparate, Mg-haltige Antazida, Colchizin, Zytostatika, Biguanide, Ganglienblocker).

### Merke



Nie sollte unterlassen werden, eingehend nach Einnahme von Abführmitteln zu fahnden. Abführmittel sind, so paradox es klingt, eine häufige Ursache von Diarröh bei Menschen, die wegen ihrer Durchfälle den Arzt aufsuchen.

Auch an eine vom Patienten vorgetäuschte Diarröh durch Zugabe von Wasser oder Urin zum Stuhl kommt in Einzelfällen vor.

► **Nahrungsmittelallergien.** Wie andere Organe ist auch der Darm von Allergien betroffen, was aber selten vorkommt (<5 % der nahrungsmittelbedingten Diarrhöen). Abruptes Einsetzen, kurze Dauer der Diarröh und wiederholtes, zeitlich eng gekoppeltes Auftreten der Diarröh mit Exposition auf ein bestimmtes Nahrungsmittel (z.B. Meeresfrüchte, Eier, roher Apfel, Haselnuss, Sellerie) sind typisch. Oft bestehen zusätzliche Manifestationen an anderen Organen, vor allem der Haut (Erythem, Quincke-Ödem, Urtikaria, selten Asthma, anaphylaktischer Schock). Typisch sind oraler Pruritus oder Brennen beim Genuss von allergenen Nahrungsmitteln (sog. orales Allergiesyndrom). Die Diagnose basiert auf der typischen Anamnese, Hauttests, Nachweis von spezifischem IgE im Serum, Eliminationsdiät und evtl. Expositionsversuch.

Bei der *eosinophilen Gastroenteritis* wird eine allergische Genese diskutiert. Abdominalschmerzen, verbunden mit blutigen Durchfällen, werden gelegentlich bei der *Purpura Schoenlein-Henoch* beobachtet.

## 11.4 Chronische Diarrhöen

Chronische Durchfälle (>3 Wochen) sind nur selten infektiös-bakteriell bedingt. Chronische Diarrhö ist ein relativ häufiges Symptom, dem eine Vielzahl von Ursachen zugrunde liegen kann.

Durch eine gezielte Anamnese ist meist eine grobe Orientierung möglich, ob es sich um eine funktionelle oder eine organische Diarrhö handelt (s. ▶ Tab. 11.2 und ▶ Tab. 11.7). Durchfälle, die auch nachts auftreten, mit Gewichtsverlust einhergehen oder Blutbeimengungen aufweisen („Alarmzeichen“) lassen auf eine organische Ursache schließen und müssen rasch und eingehend abgeklärt werden (s. Kap. 11.2.3).

### 11.4.1 Leiden mit makromorphologischen Läsionen, vor allem im Kolon

#### Colitis ulcerosa

► **Klinik.** Die Colitis ulcerosa kann in Frühstadien gegenüber verschiedenen infektiösen Enterokolitiden, z.B. bei *Campylobacter jejuni*, *E. coli*, *Salmonellose*, *Shigellen*, *Clostridium difficile*, *Entamoeba histolytica*, schwierig abzgrenzen sein, da Durchfälle von blutig-schleimigem Charakter und intermittierende Temperaturen die führenden Symptome sein können (mehrfache Suche nach pathogenen Keimen und Parasiten). Später bietet die Differenzierung kaum Schwierigkeiten.

Betroffen sind vor allem Patienten zwischen dem 15. und 50. Lebensjahr, Frauen etwas häufiger als Männer, meist beginnt die Erkrankung im Jugendalter. Die Diarrhö ist oft schmerzlos, kann aber gelegentlich mit Tenesmen einhergehen. *Rektaler Blutabgang* ist ein häufiges Symptom, *Schleim und Eiter* werden häufig mit Blut vermischt – oft auch ohne Stuhlbeimengung – ausgeschieden. Bei ausschließlichem Befall des Rektums besteht häufig keine Diarrhö. In diesen Fällen wird geformter Stuhl mit Blutauflagerungen entleert (cave: Verwechslung mit Hämorrhoiden!). In den meisten Fällen bestehen eine Anämie von hypochromem Charakter, eine Senkungserhöhung, eine Leukozytose oder eine Linksverschiebung (außer bei ausschließlichem Rektumbefall).

#### Merke

Das Stuhl-Calprotectin ist bei aktiver Colitis ulcerosa immer erhöht.

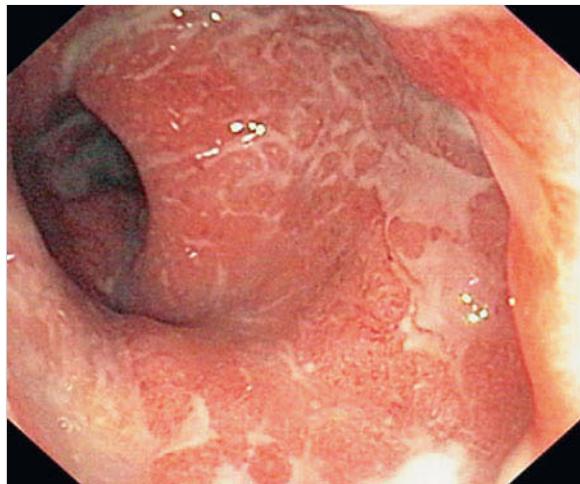


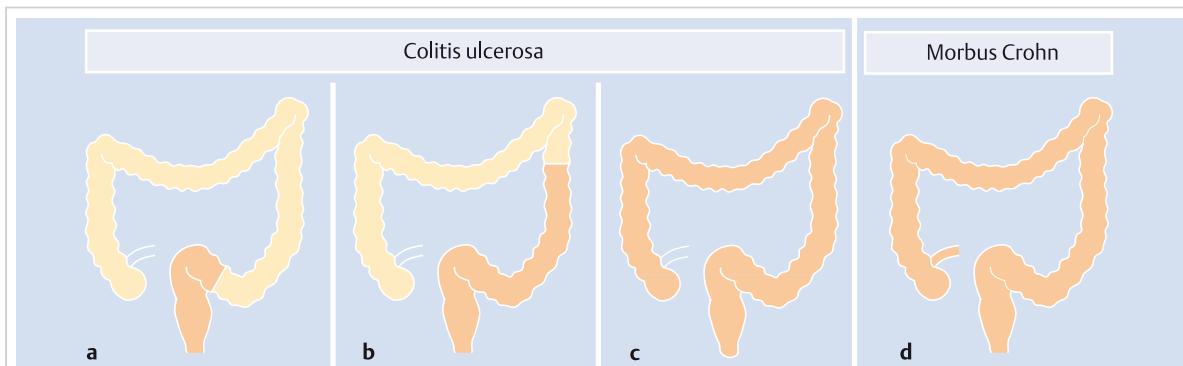
Abb. 11.3 Colitis ulcerosa. Multiple flache Ulzera im Rektum bei 73-jährigem Patienten.

► **Diagnostik.** Die wichtigste diagnostische Methode zur Feststellung einer Colitis ulcerosa ist die *Koloskopie* insbesondere von Rektum und Sigma (Rektum im Gegensatz zum Morbus Crohn immer primär befallen). Die Endoskopie zeigt eine tiefrote, feingranulierte, glanzlose Schleimhaut ohne Gefäßzeichnung, die schon bei geringster Be- rührung blutet. Größere Schleimhautdefekte (Ulzera bzw. Erosionen) lassen sich endoskopisch vor allem in höheren Kolonabschnitten (exklusive Rektum) beobachten (▶ Abb. 11.3). Im Gegensatz zum Morbus Crohn sind die *Schleimhautveränderungen* im befallenen Abschnitt *kontinuierlich* und gleichmäßig verteilt. Die Ausdehnung des Prozesses wird in der Regel endoskopisch festgestellt. Mit zunehmender Dauer der Krankheit kommt es zu einer zunehmenden Schrumpfung des Organs mit Verschmälerung und Verkürzung des befallenen Kolonteils.

► **Verlauf und Komplikationen.** Der Verlauf ist meist *schubweise*. Neben perakuten Fällen mit plötzlichem Beginn, hohen septischen Temperaturen und massiven Durchfällen werden verhältnismäßig mild verlaufende Formen beobachtet, bei denen ohne besondere Beschwerden abgesetzte, schleimig-blutige Stühle das einzige Symptom bilden.

Bei mehr als einem Drittel der Betroffenen bestehen *extraintestinale Manifestationen* der Erkrankung an den Augen (vor allem Iridozyklitis, Episkleritis), der Haut (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum) und den Gelenken (Polyarthralgien, Sakroiliitis). Seltener sind Stomatitis, Arteritis, Pericholangitis u.a.m.

Gefürchtete *Komplikationen* sind Perforation, massive Blutungen und das toxische Megakolon. Das *Risiko der Karzinomentwicklung* ist erhöht, vor allem bei Patienten mit diffusem Kolonbefall und über 10-jährigem Verlauf oder bei einer zusätzlich vorhandenen primär sklerosierenden Cholangitis (PSC).



**Abb. 11.4 Colitis ulcerosa und Morbus Crohn.** Verteilungsmuster der Läsionen und typische Klinik bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn.

- a Blut (aufgelagert) und geformter Stuhl.
- b Blut mit Stuhl vermischt und Diarröh.
- c Blut mit Stuhl vermischt und Diarröh, häufig mit Entzündungszeichen (hohe Senkung, Leukozytose, Linksverschiebung, gelegentlich Fieber).
- d „Skip Lesions“, Blut meistens fehlend und Diarröh, Entzündungszeichen (hohe Senkung, Leukozytose, Linksverschiebung, evtl. Fieber).

### Merke

M!

Bei langjährigem (mehr als 8–10 Jahre) diffusem Kolonbefall werden heute regelmäßige Koloskopiekontrollen und Stufenbiopsien zur Früherfassung eines Karzinoms und von Schleimhautdysplasien empfohlen.

► **Toxisches Megakolon.** Eine massive Dilatation des Kolons (über 6 cm Breite in Höhe des Transversums) in der Abdomenleeraufnahme weist auf ein toxisches Megakolon hin, das mit klinisch schwersten Krankheitszeichen, aufgetriebenem Abdomen und Subileuserscheinungen einhergeht und eine lebensbedrohliche Komplikation der Colitis ulcerosa darstellt. Perforation ist eine häufige Komplikation des Megakolons.

► **Differenzialdiagnose.** Die Diagnose Colitis ulcerosa basiert auf

- typischer Klinik,
- charakteristischem endoskopischem Befund,
- histologischen Hinweisen und
- Ausschluss von Krankheiten bekannter Ätiologie mit vergleichbaren klinisch-endoskopischen Befunden.

Differenzialdiagnostisch sind dabei vor allem folgende Affektionen auszuschließen:

- Ileocolitis Crohn
- bakteriell-parasitäre Entzündungen (Amöbenruhr, Tuberkulose)
- ischämische Kolitis
- Kolitis nach Radiotherapie
- pseudomembranöse Kolitis (s. Kap. 11.3.2 „Antibiotika-assoziierte Kolitis“)

- venerische Proktitis (Gonorrhö, Chlamydien, Herpes), Abgrenzung zur Proctitis ulcerosa ist schwierig
- Kollagenkolitis und mikroskopische Kolitis; hier ist die Endoskopie normal, jedoch eine typische Histologie vorhanden

Gelegentlich verursacht eine „banale“ infektiöse Enterokolitis, z. B. *Campylobacter jejuni*, vorübergehend das Bild einer hämorrhagischen Kolitis.

Für die Unterscheidung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn spielt neben der Klinik in erster Linie die Beurteilung der Art und des Verteilungsmusters der Schleimhautläsionen die entscheidende Rolle, die mittels Endoskopie (und Biopsie/Histologie) möglich ist (► Abb. 11.4). Gelegentlich ist die Abgrenzung beider Erkrankungen schwierig.

### Venerische Anorektalleiden

Geschlechtskrankheiten mit Primärmanifestationen im Anorektalbereich sind vor allem bei homosexuellen Männern und bei heterosexuellen Paaren mit häufigem Analverkehr anzutreffen. Die Mehrzahl der sexuell übertragbaren Erkrankungen sind *nichtspezifische Infektionen*, wie z. B. Herpes simplex, Condylomata accuminata, *Molluscum contagiosum*. Die *Lues* kann sich als Primäraffekt oder in Form von Condylomata lata perianal manifestieren. *Chlamydien* und *Gonorrhö* verursachen eine hämorrhagische Proktitis (Abstrich, Kultur), das *Lymphogranuloma venereum* eine ulzerogranulomatöse Proktitis. Bei homosexuellen Männern mit HIV-Erkrankung sind auch sexuell übertragbare „banale“ Erreger wie Protozoen und Pilze (z. B. Amöben, Kryptosporidien, *Candida*) in Betracht zu ziehen.

Die Entzündung bei *Lymphogranuloma venereum* bleibt im Allgemeinen auf das Rektum limitiert und zeigt, falls nicht adäquat behandelt, ausgesprochene Neigung zu Schrumpfung mit Ausbildung von Strikturen 4–5 cm oberhalb des Analrings. Die Schleimhautbiopsie ergibt unspezifische granulomatös-entzündliche Veränderungen.

Differenzialdiagnostisch sind vor allem Karzinom, Morbus Crohn und Tuberkulose auszuschließen. Diagnostisch wichtig ist der kulturelle und serologische Nachweis einer Chlamydieninfektion.

## Ischämische (Entero-)Kolitis

► **Pathogenese.** Durchfälle mit Blut werden auch bei ischämischer (Entero-)Kolitis beobachtet (► Abb. 11.5), die die Folge einer *obliterierenden Angiopathie* der den Darm versorgenden Gefäße (Truncus coeliacus, A. mesenterica superior, A. mesenterica inferior) und deren Verbindung ist oder die trotz offener Gefäße infolge verminderter mesenterialer Perfusion auftreten kann, z. B. nach Herzinfarkt, Schock oder bei schwerer Herzinsuffizienz. Entsprechend der Gefäßversorgung des Kolons sind meist das Sigma, die linke Flexur und das Colon descendens betroffen.

### Merke

Die Diagnose einer ischämischen Kolitis ist wahrscheinlich, wenn die Symptomatologie während oder unmittelbar nach einem Schockereignis einsetzt oder wenn gleichzeitig postprandiale Schmerzen im Abdomen bestehen.



Nach *Graft-Operationen* wegen Aorten- bzw. A.-iliaca-Verschlüssen, bei denen die A. mesenterica inferior geopfert wird, sind ebenfalls Durchfälle beschrieben, wenn die verbleibenden Abdominalgefäße insuffizient werden. Auch beim *A.-iliaca-Steal-Syndrom* wurden entsprechende Beobachtungen gemacht. Ischämische Kolitiden werden ferner selten beobachtet bei Frauen unter Ovulationshemmern, bei Patienten mit Gerinnungsstörungen, bei einer Vaskulitis sowie proximal von stenosierenden Prozessen im Rektosigmoid, z.B. Karzinomen. Auch bei Langstreckenläufern wurde eine ischämische Kolitis („*Runner's Colitis*“) beobachtet.

### Merke

Isolierte Ulzera im Sigma, in der linken Flexur oder im Colon descendens können auf eine ischämische Kolitis hinweisen.

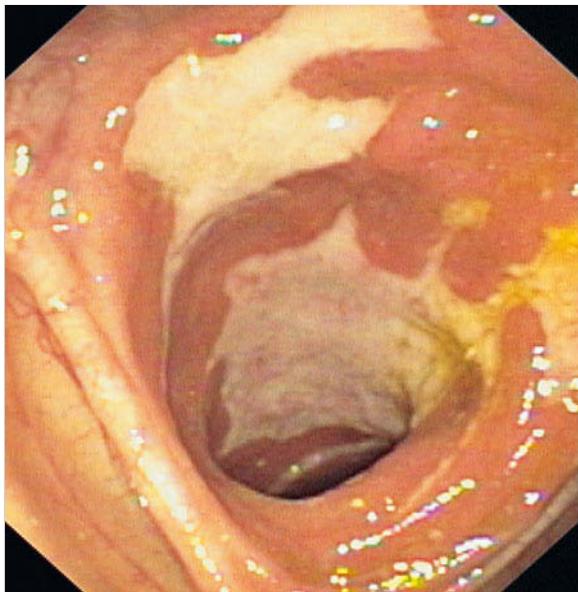


Abb. 11.5 Ischämische Kolitis. Tiefe, scharf abgegrenzte Kolonulzera bei 87-jähriger Patientin.

## Ileocolitis Crohn (segmentäre ulzero-granulomatöse Entzündung)

► **Befallsmuster.** Der ätiologisch ungeklärte chronische ulzerogranulomatöse, transmurale Entzündungsprozess (Morbus Crohn) befällt segmentär vor allem das terminale Ileum und die rechte Kolonhälfte, kann aber disseminiert kürzere und längere Segmente des Kolons, Dünndarms, Magens, Duodenum und Ösophagus mitbetreffen. Typisch ist das Auseinanderfolgen von makroskopisch normalen und entzündeten Bezirken („*Skip Lesions*“). In etwa 30–35 % ist nur der Dünndarm (Enteritis regionalis), in 40–45 % sind Ileum und rechtes Kolon und in etwa 15–20 % ist nur das Kolon befallen (► Abb. 11.4 und ► Abb. 11.6).

### Merke

Im Gegensatz zur Colitis ulcerosa bleibt das distale Kolon, vor allem das Rektum, mehrheitlich verschont (Rektoskopie normal!). Häufig ist die Analgegend befallen.



► **Klinik.** Das Krankheitsbild gleicht klinisch demjenigen der Colitis ulcerosa mit der wesentlichen Ausnahme, dass die Durchfälle mehrheitlich nicht blutig sind. *Abdominalschmerzen, Fieber, Gewichtsverlust* sind neben den Durchfällen die Kardinalsymptome. Perianale Komplikationen, vor allem Fisteln, werden in 30–50 % der Fälle beobachtet.



Abb. 11.6 Segmentärer Morbus Crohn der rechten Kolonhälfte unter Mitfall des terminalen Ileums. Tiefe intramurale Fissur im Colon transversum und pseudodivertikelartige Ausstülpungen gesunder Wandbezirke im Colon ascendens.

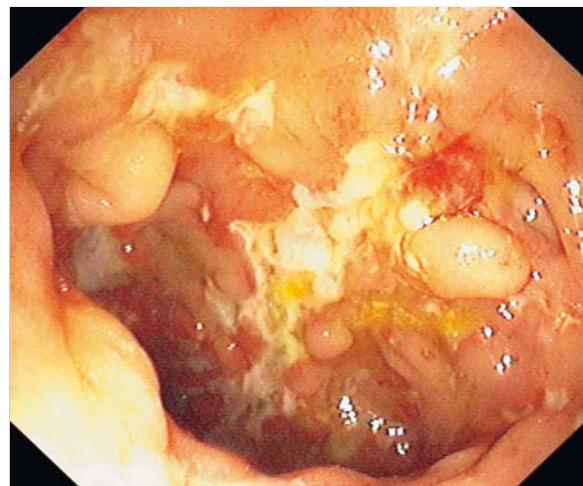


Abb. 11.7 Morbus Crohn. 17-jährige Patientin mit seit Jahren bestehenden krampfartigen Bauchschmerzen und rezidivierenden Diarröen. Längliche, tiefe, z. T. fissurale Ulzera im Transversum mit Deformation des Kolons.

vor allem bei Dünndarmbefall **Stenoseerscheinungen** mit Ileussymptomatik nicht selten; transmurale innere **Fisteln** und lokale Abszesse werden gelegentlich beobachtet.

► **Diagnostik.** Die Diagnose Morbus Crohn basiert auf dem Nachweis der typischen endoskopischen (► Abb. 11.7) und radiologischen Veränderungen (Verteilungsmuster s. ► Abb. 11.4; segmentärer, diskontinuierlicher Darmbefall; große, tiefe, lineare Ulzera; Pflastersteinaspekt der Läsionen; Fisteln).

► **Differenzialdiagnose.** Klinisch und endoskopisch bzw. radiologisch ähnliche Bilder wie bei Morbus Crohn können auftreten bei zur Chronizität neigenden bakteriellen Infekten, z. B. Aktinomykose, intestinale Tuberkulose, Yersinien, Campylobacter, nach Medikamenteneinnahme, z. B. nicht-steroidale Antirheumatika, bei malignen Lymphomen, Divertikulitis oder intestinaler Ischämie. Bei einem ersten (akuten) Schub ist daher der Morbus Crohn mit Zurückhaltung zu diagnostizieren. Postoperative Lokalrezidive im Anastomosenbereich treten bei Morbus Crohn – im Gegensatz zur Colitis ulcerosa – in über 50 % der Fälle auf.

## Darmtuberkulose

► **Klinik.** Bei der Darmtuberkulose, die vorzugsweise in der *Ileozäkalgegend* sitzt, sind *Durchfälle*, *Abdominalschmerzen* und *Gewichtsverlust* die Regel. Die Darmtuberkulose kommt im Westen seltener als isolierte Erkrankung und häufiger als Komplikation einer schweren Lungentuberkulose zur Beobachtung. Bei der Untersuchung lässt sich oft eine Resistenz im rechten Unterbauch palpieren. Anämie,-toxisches Blutbild und Blutabgang im Stuhl fehlen selten.

► **Systemmanifestationen.** Wie bei der Colitis ulcerosa treten bei mehr als einem Drittel der Betroffenen extraintestinale Manifestationen auf, vor allem Polyarthralgien und Polyarthritiden sowie Morbus Bechterew, Hautveränderungen, z. B. Erythema nodosum, und Augensymptome, z. B. Iridozyklitis. Die PSC ist bei Morbus Crohn wesentlich seltener als bei der Colitis ulcerosa.

► **Labor.** Häufig gefunden werden ein erhöhtes C-reaktives Protein, ein hohes Calprotectin im Stuhl, eine Linksverschiebung, toxische Granulationen bei leichter bis mäßiger Leukozytose, Thrombozytose und eine mäßige Infektanämie. Hypoproteinämie infolge exsudativer Enteropathie und Hinweise auf Malabsorption (Steatorrhö, Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel) sind bei ausgedehntem Ileumbefall zu beobachten.

► **Verlauf.** Typisch für den Morbus Crohn ist der *chronische Verlauf* über Jahre mit Exazerbationen und längeren oligosymptomatischen Intervallen. Akute lebensbedrohliche Komplikationen wie bei Colitis ulcerosa kommen kaum vor, Blutungen sind Ausnahmen. Dagegen sind

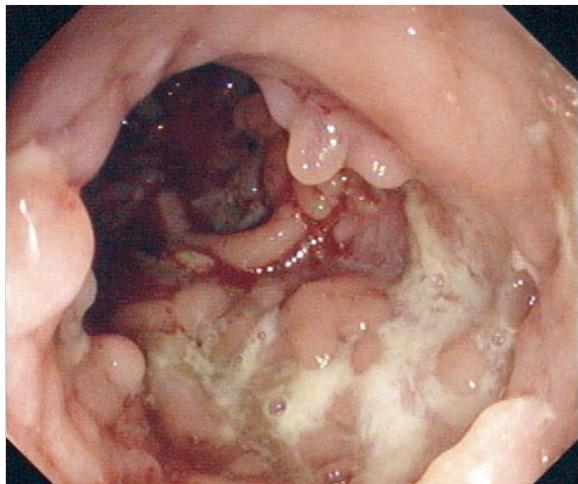


Abb. 11.8 Ileozäkaltuberkulose. Ulzera mit Eiter belegt und multiple Pseudopolypen im Ileum. 42-jähriger Patient aus Tibet, seit Jahren irrtümlich als Morbus Crohn diagnostiziert.

► **Diagnostik.** Für die Diagnose zu verwerten sind in erster Linie die Lungenveränderungen mit positivem Sputumbefund, endoskopische und radiologische Veränderungen mit Schrumpfung von Zäkum und Colon ascendens, Wandinfiltration, Ulzeration und Deformation des Schleimhautreliefs (► Abb. 11.8). Histologische Resultate der endoskopischen Biopsie und vor allem der kulturelle sowie der rascher verfügbare PCR-Nachweis von Tuberkelbazillen aus der Schleimhautbiopsie sind weitgehend diagnostisch. Differenzialdiagnostisch muss das Leiden vor allem von der Colitis ulcerosa und dem Morbus Crohn abgegrenzt werden.

## Dünndarmtumoren

► **Epidemiologie.** Über die Hälfte aller Dünndarmtumoren, wie *Adenome*, *Leiomyome*, *Lipome* und *Angiome*, sind gutartig. In den meisten Fällen sind diese Tumoren asymptomatisch und werden zufällig intraoperativ oder bei der Autopsie entdeckt. Symptomatisch werden sie nur dann, wenn ihre Größe zur Obstruktion des Dünndarms führt.

Maligne Tumoren des Dünndarms sind sehr selten. Karzinome kommen am häufigsten im Duodenum vor, etwas seltener in distalen Abschnitten. Im Gegensatz dazu entstehen maligne Lymphome eher in den distalen Abschnitten des Dünndarms. Karzinoide und gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind weitere Tumoren des Dünndarms. Auch endokrin aktive Tumoren wie Gastrinome und VIPome können in der Dünndarmwand sitzen.

► **Klinik.** Symptome können bei malignen und benignen Dünndarmtumoren entstehen, wenn die Tumoren durch ihre Größe und Lokalisation zur vollständigen oder teilweisen Obstruktion führen: Eine Obstruktion verursacht

*Ileussymptome* wie postprandiale Koliken, Nausea und Erbrechen. Bei malignen Dünndarmtumoren kann es zu Blutungen (Anämie) und Perforation kommen. Tumoren, die nicht zur Obstruktion führen, sind entweder asymptatisch oder verursachen unspezifische Bauchschmerzen, deren Assoziation zum Tumor oft unklar bleibt.

Eine Diarröh ist vor allem dann mit einem Dünndarmtumor assoziiert, wenn es sich um einen endokrin aktiven *neuroendokrinen Tumor* handelt (s. Kap. 11.4.4). Endokrin aktive Tumoren können eine Diarröh über die sezernierenden Peptide verursachen.

*Dünndarmlymphome* können vor Auftreten einer Obstruktion eine Diarröh und B-Symptomatik (Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß, Anämie, Blutbildveränderungen) verursachen.

Vor allem bei HIV-positiven Patienten muss auch an *Kaposi-Sarkome* gedacht werden (manifestieren sich oft durch Blutung, seltener durch Obstruktion).

► **Diagnostik.** Bei Obstruktion durch den Tumor zeigt die radiologische Untersuchung (CT oder Abdomenübersichtsaufnahme) *Zeichen des Ileus* oberhalb des Tumors (dilatierter Dünndarm, Flüssigkeitsspiegel). Mithilfe der Gastroskopie können lediglich Duodenaltumoren dargestellt und biopsiert werden.

Bei unspezifischen Bauchbeschwerden und/oder Verdacht auf Dünndarmtumor ohne Obstruktion (B-Symptomatik, Anämie bei negativer Gastroskopie und Koloskopie) können einige der folgenden weiteren diagnostischen Methoden eingesetzt werden:

- radiologische Dünndarmuntersuchungen (klassischer Dünndarmdoppelkontrast, CT- oder MR-Dünndarmuntersuchung),
- Enteroskopie und
- Kapselendoskopie.

Die *radiologischen Methoden* erlauben die Diagnose nur bei relativ großen Tumoren. Eine meist vollständige visuelle Darstellung des Dünndarms ist durch die moderne nichtinvasive *Kapselendoskopie* möglich. Radiologie und Kapselendoskopie lassen oft nur eine Verdachtsdiagnose zu, da eine Biopsie nicht möglich ist. Die kombinierte *Enteroskopie* von oben und unten ermöglicht eine Visualisierung und Biopsie des ganzen Dünndarms. Falls das nicht gelingt, erlaubt nur die *Chirurgie* eine Diagnose und häufig eine gleichzeitige Therapie.

## Kolorektale Karzinome

► **Epidemiologie.** Das kolorektale Karzinom ist die zweit- bis dritthäufigste maligne Erkrankung in der westlichen Welt. Das Risiko, an einem Kolonkarzinom zu erkranken, beträgt lebenslang etwa 5 %. Die Inzidenz steigt mit dem Alter.

► **Klinik.** Die meisten Kolonkarzinome sind bis zu einem späten Stadium asymptomatisch. Ein guter Allgemein-

zustand schließt ein Kolonkarzinom nicht aus. Von der Stuhlpassage unabhängige Bauchschmerzen sind fast nie zu beobachten. Sehr große Tumoren können gelegentlich palpatorisch erfasst werden.

Bei fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen kann es zur *Blutung* aus der Tumoroberfläche, zu *Anämie* oder Blutabgang ab ano kommen.

### Merke

**M!**

Ungeklärte Anämie und/oder rektaler Blutabgang sind immer suspekt auf ein kolorektales Karzinom und müssen endoskopisch abgeklärt werden.

Der okkulte Blutverlust kann vor Auftreten von Symptomen zur Erkennung von kolorektalen Karzinomen genutzt werden (Test auf okkultes Blut im Stuhl). Dieser Test darf nur als Screening-Test bei asymptomatischen Patienten verwendet werden. Patienten mit Anämie oder anamnestisch Blut im Stuhl müssen immer endoskopiert werden, ein Test auf okkultes Blut im Stuhl ist hier nicht sinnvoll.

Fortgeschrittene Karzinome führen gelegentlich zur teilweisen oder vollständigen *Obstruktion* des Dickdarmlumens. Die vollständige Obstruktion hat einen Dickdarmileus zur Folge (akutes Abdomen mit geblähten Dick- und Dünndarmschlingen oberhalb der Obstruktion, Erbrechen, Nausea, Bauchschmerzen).

Vor der vollständigen Obstruktion wird oft über *Veränderungen des Stuhlganges* mit Wechsel zwischen Obstipation und Durchfällen berichtet. Stuhlveränderungen können mit Blähungen, kollernden Darmgeräuschen und kolikartigen Beschwerden einhergehen. Beim Rektumkarzinom kann es zum „Symptom des falschen Freundes“ (ungewollter Stuhlabgang bei Wind) kommen. Dieses Symptom ist aber unspezifisch.

### Merke

**M!**

Jede – vor allem neu aufgetretene – Stuhlunregelmäßigkeit im Alter von über 40 Jahren muss, wenn keine anderen Ursachen vorliegen, den Verdacht auf ein Kolonkarzinom lenken.

In seltenen Fällen manifestiert sich ein Kolonkarzinom primär durch Metastasen der Leber (je nach Ausprägung vergrößerte Leber, Ikterus). In diesen Fällen führt die Bildgebung (Ultraschall, CT, MRT) meist zur Diagnose.

Ebenfalls selten sind Fieber und Sepsis Erstmanifestationen des Kolonkarzinoms, wahrscheinlich ausgelöst durch Darmbakterien, die durch den Tumor in die Blutbahn gelangen.

► **Diagnostik.** Bei Verdacht auf ein Kolonkarzinom (Alarmsymptome wie Anämie, Blut ab ano, Stuhlunregel-

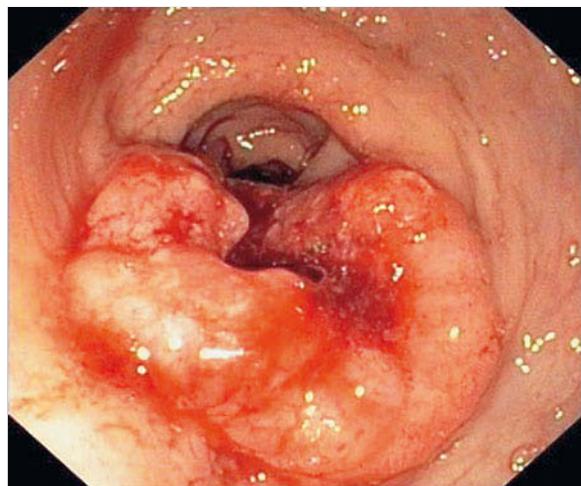


Abb. 11.9 Kolonkarzinom. Schüsselförmig wachsendes Kolonkarzinom im Sigma (pT3 N1). 58-jährige Patientin mit Blutabgang ab ano seit 3 Monaten.

mäßigkeiten) muss eine Koloskopie durchgeführt werden (► Abb. 11.9). Eine radiologische Diagnostik (Kontrasteinstau) ist nur noch als zusätzliche diagnostische Maßnahme bei vollständiger Obstruktion sinnvoll (Passage des Endoskops nicht möglich). Falls eine Koloskopie nicht möglich ist, steht heute die sog. virtuelle Koloskopie (CT- oder MR-Kolonografie) zur Verfügung. Nur sehr tief sitzende Rektumkarzinome können gelegentlich mittels digitaler Palpation erfasst werden. Als Screening-Methode ist dies allerdings ungeeignet, da nur sehr wenige Karzinome in diesem Bereich palpatorisch erreichbar sind.

### Merke

**M!**

Der serologische CEA-Test und der Test auf okkultes Blut im Stuhl (nur Screening-Methode bei asymptomatischen Patienten) sind für die Diagnose des Kolonkarzinoms ungeeignet.

11

## Dickdarmpolypen

► **Epidemiologie.** Fast 50 % der westlichen Bevölkerung entwickeln im Laufe des Lebens Polypen im Kolon oder Rektum (► Abb. 11.10). Histologisch lassen sich kolorektale Polypen in 2 Hauptgruppen einteilen:

- harmlose, nicht neoplastische, sog. hyperplastische Polypen, die in den allermeisten Fällen keine Entartungstendenz haben, und
- neoplastische adenomatöse Polypen (tubuläre, villöse oder tubulovillöse Adenome). Etwa 10 % dieser Polypen entwickeln sich im Verlauf von 5–10 Jahren zu kolorektalen Karzinomen und sind deshalb als *Präkanzerosen* zu betrachten.

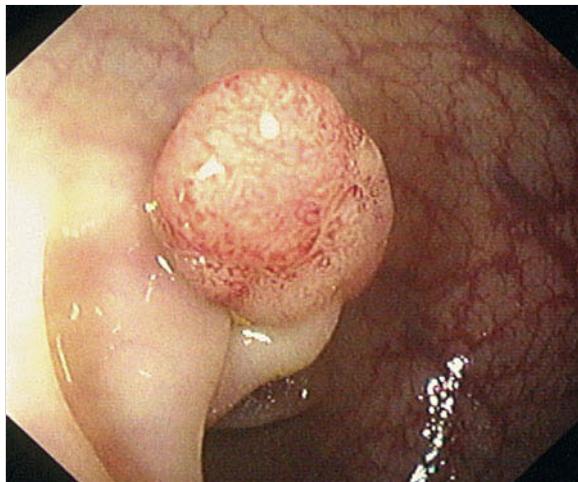


Abb. 11.10 Gestielter adenomatöser Sigmapoly.

Daneben können als Rarität hamartöse juvenile Polypen im Dickdarm auftreten.

► **Klinik.** Kolorektale Polypen sind asymptomatisch. Nur bei großen Polypen kann es – ähnlich wie bei einem kolorektalen Karzinom – zu Obstruktionserscheinungen (veränderte Stuhlgewohnheiten, kolikartige Beschwerden) oder Blutungen kommen. Villöse Adenome können sich selten durch schleimige Durchfälle und – als Rarität – in Form einer Hypokaliämie manifestieren.

► **Diagnostik.** Die Diagnose kolorektaler Polypen erfolgt üblicherweise durch die *Koloskopie*. Da die meisten Polypen asymptomatisch sind, werden sie häufig als Zufallsbefund bei einer Koloskopie entdeckt, die aufgrund von Beschwerden durchgeführt wird, die unabhängig von den Polypen aufgetreten sind, wie z.B. Reizdarmsymptome. Idealerweise kommt es zur Entdeckung der Polypen im Rahmen von Screening-Untersuchungen (asymptomatische Patienten). Screening-Untersuchungen werden heute in vielen Ländern bei asymptomatischen Personen ab 50 Jahren befürwortet.

Werden bei einer Koloskopie Polypen gefunden, können die meisten noch in der gleichen Untersuchung vollständig abgetragen werden. Dies erlaubt die histologische Diagnostik, die für die Prognose von Bedeutung ist. Patienten, bei denen einmal Kolonpolypen entdeckt wurden, neigen zur erneuten Bildung von Polypen und müssen deshalb koloskopisch nachkontrolliert werden.

### Merke

Kolorektale Adenome stellen Präkanzerosen dar, deren endoskopische Entfernung bis zu 80 % der kolorektalen Karzinome verhindern kann.

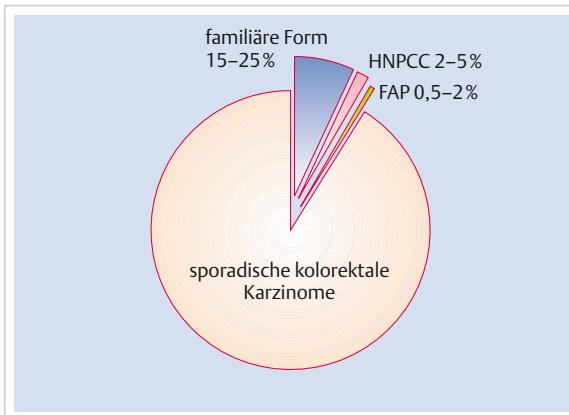


Abb. 11.11 Genetische Ursachen von Kolonkarzinomen.  
HNPCC: hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom,  
FAP: familiäre adenomatöse Polyposis.

## Hereditäre kolorektale Karzinome

Bei einer Reihe von genetischen Veränderungen kann es vermehrt zu Kolonpolypen und Kolonkarzinomen kommen (► Abb. 11.11). Die Symptome und deren Diagnostik entsprechen denen bei sporadisch auftretenden Polypen oder kolorektalen Karzinomen.

► **HNPCC.** Unter diesen seltenen Erkrankungen ist das Lynch-Syndrom oder das HNPCC (hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom) am häufigsten (3–5%). Es wird autosomal-dominant vererbt. Kolonkarzinome treten bei den betroffenen Patienten meistens im Alter von 45 Jahren auf. Andere Malignome (Endometrium, ableitende Harnwege, Ovar, Magen u.a.) können durch die gleiche Mutation hervorgerufen werden.

► **FAP.** Die zweithäufigste Form (0,5–1 %) hereditärer Kolonkarzinome ist die familiäre Polyposis (FAP). Die Ursache ist eine Mutation im APC-Gen auf dem Chromosom 5. Auch diese Veränderung wird autosomal-dominant vererbt. Die Patienten entwickeln nach der Pubertät Hunderte bis Tausende von Kolonpolypen, die in nahezu allen Fällen zum Karzinom führen. Deshalb sollte bei diesen Patienten die *prophylaktische totale Kolektomie* in jungen Jahren durchgeführt werden.

► **Gardner-Syndrom.** Eine Variante der familiären Polyposis ist das Gardner-Syndrom, das durch die Kombination von Kolonpolypen und mesenchymalen Tumoren, vor allem Fibrome, Osteome und Desmoide, gekennzeichnet ist. Im Alter über 45 Jahre kann es bei einem Teil der FAP-Patienten zu malignen Veränderungen im Bereich der Papilla Vateri kommen. Klinisch manifestiert sich das Papillenkarzinom durch einen extrahepatischen Ikterus.

► **Weitere Syndrome.** Das *Turcot-Syndrom* (Adenome kombiniert mit Hirntumoren), das *Cronkhite-Canada-Syndrom* (Hamartome mit Alopezien, Onychodystrophie) und das *Peutz-Jeghers-Syndrom* (Hamartome im gesamten Magen-Darm-Trakt und periorale Pigmentierungen) sind weitere hereditäre Erkrankungen, die mit dem gehäuften Auftreten von kolorektalen Karzinomen assoziiert sind.

### Merke

Bei Auftreten von kolorektalen Karzinomen oder Polypen bei Patienten unter 50 Jahren an hereditären kolorektalen Karzinome denken! Immer Familienanamnese erheben!

M!

► **Mutationsnachweis.** Bei den beiden wichtigsten familiären kolorektalen Karzinomformen (HNPCC und FAP) kann in vielen Fällen mit genetischen Untersuchungen eine typische Mutation nachgewiesen werden. Bei positivem Nachweis der Mutation sollten Familienangehörige, zunächst ersten Grades, mittels eines einfachen Bluttests untersucht werden.

## Divertikulose und Divertikulitis

► **Epidemiologie.** Ein großer Teil der westlichen Bevölkerung entwickelt mit zunehmendem Alter Divertikel im Dickdarm. Männer und Frauen sind annähernd gleich häufig betroffen. Bei etwa 1% dieser Patienten kann eine Divertikulitis entstehen.

► **Klinik.** Die Divertikulose ist asymptatisch. Häufig wird die Diagnose als Zufallsbefund bei einer Koloskopie entdeckt. Es besteht eine epidemiologische Assoziation von Divertikulose und *Obstipation*, wobei die ursächlichen Zusammenhänge unklar sind.

Die Divertikulitis, die meist im Sigma vorkommt, ist eine *lokale bakterielle Entzündung* im Bereich eines oder mehrerer Divertikel. Je nach Ausdehnung und Lokalisation der Entzündung entsteht eine peritoneale Reizung. Gelegentlich kann es zur Perforation kommen und damit zu einer eitrigen diffusen Peritonitis und Abszessbildung. In den meisten Fällen bildet sich eine lokale, meist linksseitige Reizung aus, man spricht auch von einer „linksseitigen Appendizitis“.

► **Komplikationen.** Eine häufige Komplikation der Divertikulose ist die *Blutung* aus einem Divertikel. Bei einem Teil der Patienten mit Divertikulose entwickelt sich vor allem im Sigma eine *Stenose*, wahrscheinlich als Folge von rezidivierenden Divertikulitiden, die auch asymptomatisch verlaufen sein können. Die Stenose selbst kann zu veränderten Stuhlgewohnheiten (Wechsel von *Obstipation* und *Diarröhö*) führen. Bei einer ausgeprägten Stenose kann es zu einem Subileus mit kolikartigen Schmerzen und Blähungen kommen.



Abb. 11.12 Sigmadivertikulitis (CT-Bild nach Kontrastmittelgabe). 33-jähriger Mann (ungewöhnlich jung) mit zweitem Schub einer akuten Divertikulitis. Entzündlich verdickte Wand mit verplumpten Divertikelhälsen (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. S. Wildermuth, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Kantonsspital St. Gallen).

Als seltene Komplikation können entzündete Divertikel, die in der Nähe der Blase liegen, zu Schmerzen beim Urinieren (Dysurie) oder sogar zu einer *Fistelbildung* vom Darm in die Blase führen. Bei Letzterer ist ein Durchtritt von Darmgasen in die Blase möglich (Pneumaturie). Ebenso wurde eine linksseitige Hydronephrose als Komplikation einer akuten Divertikulitis des Sigmas beschrieben.

► **Diagnostik.** Die unkomplizierte Divertikulose wird meist als Zufallsbefund bei einer Koloskopie oder einem Kolonkontrasteinlauf entdeckt. Die Divertikulitis ist aber keine endoskopische Diagnose; am besten kann die akute Divertikulitis mit einer *CT* erkannt werden (► Abb. 11.12). Alternativ können Ultraschall oder MRT eingesetzt werden. Hinweisend sind vor allem eine verdickte Darmwand und, falls vorhanden, ein Abszess.

## 11.4.2 Leiden ohne morphologische Läsionen im Kolon

### Laktasemangel der Dünndarmmukosa

Bei unklaren Durchfällen ist auch die Möglichkeit eines Laktasemangels in Erwägung zu ziehen. Beim Säugling ist ein seltener kongenitaler Laktasemangel bekannt.

Eine *erworbe*n Milchintoleranz kann *beim Erwachsenen* häufig als Folge eines erworbenen intestinalen Laktasedefizits auftreten. Bei einer erworbenen Milchintoleranz treten (bei guter Verträglichkeit in der Kindheit) nach reichlich Milchgenuss unbestimmte Bauchbeschwerden, Flatulenz, Meteorismus, Krämpfe, Durchfälle auf. Wenn der Laktasemangel mit einem Reizdarmsyndrom vergesellschaftet ist, kommen Symptome beson-

ders häufig vor. Die zugrunde liegende genetische Veränderung der Laktoseintoleranz kann im Blut nachgewiesen werden. Alternativ steht ein Atemtest zur Verfügung. Nach Elimination größerer Laktasemengen, insbesondere von Milchprodukten aus der Nahrung, stellt sich meist Beschwerdefreiheit ein.

Außer dieser idiopathischen Form wird die Laktoseintoleranz relativ häufig als *Sekundärerscheinung* bei verschiedenen Erkrankungen im Darmbereich, z.B. nicht tropische Sprue, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, oder nach größeren Darmoperationen beobachtet.

Weitere seltene Disaccharidasedefizite sind Isomaltose-Saccharose-Intoleranz (kongenital, nur bei Kindern) und Trehaloseintoleranz (sehr selten nach Pilzgenuss: Pilztrehalose).

## Psychogene Durchfälle

Durchfälle als Ausdruck eines *Angstzustandes* bzw. einer Angstneurose sind ein bekanntes Vorkommnis (Examensangst usw.). Betroffen sind meist Individuen, die auch sonst sensibel auf äußere Reize reagieren. Diese Diarrhöen sind ein besonders eindrückliches Beispiel gestörter psychosomatischer Regulationen. Manchmal lässt sich bei genauerem Befragen feststellen, dass Durchfälle von chronischer Obstipation abgelöst werden. Die psychogene Diarröhö gehört in den gleichen Formenkreis wie der Reizdarm. Im Gegensatz zum Reizdarm fehlen Abdominalschmerzen.

### 11.4.3 Malassimilationssyndrom (Maldigestion und Malabsorption)

Eine chronisch unblutige Diarröhö und Gewichtsverlust sind vor allem dann auf ein Malassimilationssyndrom verdächtig, wenn zusätzlich typische Mängelsymptome nachzuweisen sind, z.B. makrozytäre hypochrome Anämie (Vitamin-B<sub>12</sub>-/Folsäuremangel), mikrozytäre, hypochrome Anämie (Eisenmangel), Ödeme (Hypoproteinämie), Tetanie, Knochenschmerzen (Kalzium- bzw. Vitamin-D-Malabsorption), hämorrhagische Diathese (Vitamin-K-Mangel), Glossitis und periphere Neuropathie (Vitamin-B-Komplex-Mangel).

► **Pathogenese.** Das Malassimilationssyndrom kann durch eine Vielzahl verschiedener Störungen im Verdauungsprozess bedingt sein. Die Auswirkungen sind für alle Formen identisch und beruhen auf dem mehr oder weniger massiven Verlust oral zugeführter lebenswichtiger Nahrungsstoffe mit dem Stuhl. Die verschiedenen Ursachen des Malassimilationssyndroms können in 2 Hauptgruppen (Maldigestion und Malabsorption) und verschiedene Untergruppen eingeteilt werden (► Tab. 11.11).

**Maldigestion** resultiert aus mangelhafter Enzym- und/oder Gallesekretion (Störung der Hydrolyse von Kohlenhydrat, Eiweiß, Fett in niedermolekulare Spaltprodukte bzw. der Emulgierung der Fette).

Tab. 11.11 Ursachen des Malassimilationssyndroms.

Ursachen	Beispiele
<b>Maldigestion</b>	
<i>gestörte Nährstoffverdauung</i>	
Mangel an Verdauungsenzymen	chronische Pankreatitis
Inaktivierung von Verdauungsenzymen	Zollinger-Ellison-Syndrom
<i>gestörte Fett emulgierung</i>	
verminderte Gallensäuresynthese	Leberzirrhose
gestörte Gallesekretion	intra- oder extrahepatische Galleabflusstörung
Gallensäuredekonjugation	bakterielle Überwucherung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dünndarmdivertikulose</li> <li>• Blindsacksyndrom</li> <li>• Motilitätsstörung (Sklerodermie)</li> </ul>
vermehrter Gallensäureverlust	Resektion des terminalen Ileums
<b>Malabsorption</b>	
<i>Erkrankungen der Dünndarmmukosa</i>	
Disaccharidasemangel	Laktoseintoleranz
Aminosäuretransportstörung	Hartnup-Erkrankung
Schleimhautatrophie	Zöliakie (Sprue) <sup>1</sup> tropische Sprue <sup>1</sup>
entzündliche Infiltration des Dünndarms	Morbus Whipple <sup>1</sup> Morbus Crohn <sup>2</sup> infektiöse Enteritis (temporär) Parasiten „Kollagensprue“ <sup>1</sup> Status nach Röntgenbestrahlung eosinophile (allergische) Gastroenteritis <sup>1</sup>
Verminderung der Resorptionsfläche	postoperativ: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kurzdarmsyndrom</li> <li>• Kurzschlüsse, z.B. gastrokolische Fistel, Gastroileostomie<sup>3</sup></li> <li>• Blindsacksyndrom<sup>3</sup></li> </ul>
verminderte Kontaktzeit	neuroendokrine Tumoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• neuroendokrine Tumoren des Dünndarms</li> <li>• VIPOM (Verner-Morrison-Syndrom)</li> <li>• Zollinger-Ellison-Syndrom</li> </ul> endokrine Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperthyreose</li> <li>• diabetische Enteropathie</li> <li>• Morbus Addison</li> <li>• generalisierte Mastozytose</li> </ul> Verschiedenes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amyloidose</li> </ul>
<i>Störungen des Nährstoffabtransports</i>	
gestörte Bildung von Chylomikronen	Abetalipoproteinämie <sup>1</sup>
Obstruktion der Lymphgefäß	intestinale Lymphangiokistikie <sup>1</sup> malignes Lymphom oder Tuberkulose
ischämisch	mesenteriale Durchblutungsstörung

<sup>1</sup> mit typischem Dünndarmbiopsiebefund, <sup>2</sup> mit typischem MRT-Befund, <sup>3</sup> mit typischem Röntgenbefund

Charakteristisch für die *Malabsorption* ist eine Störung der Aufnahme der Spaltprodukte der Nahrung aus dem Darmlumen in die Blut- und Lymphbahnen. Hauptursachen sind:

- Erkrankungen der Dünndarmmukosa
  - Enzymdefekte im Bürsteneipithel der Dünndarmmukosa (Disaccharidasemangel, z. B. Laktasemangel)
  - isolierte Transportstörungen (Aminosäuremalabsorption, z. B. Hartnup-Erkrankung)
  - Schleimhauterkrankungen (z. B. Zöliakie, Morbus Crohn)
  - verminderte Absorptionsfläche (z. B. Dünndarmresektion)
  - verminderte Kontaktzeit (z. B. Karzinoidsyndrom)
- Störung des Nährstoffabtransports
  - Abetalipoproteinämie
  - gestörter Blut- bzw. Lymphabfluss mesenterial (z. B. Angina abdominalis bzw. Mesenteriallymphknotenprozess, z. B. Tuberkulose, malignes Lymphom)

► **Klinik.** Das sicherste fassbare Kriterium des Malassimilationssyndroms ist die *Steatorrhö*, d. h. eine Stuhlfettausscheidung von mehr als 7 g/24 h bei einer täglichen Fettzufuhr von 100 g. Die sehr seltenen Malabsorptionsleiden mit isolierter Aufnahmestörung einzelner Nahrungsbestandteile, vor allem bei angeborenen Defekten der Dünndarmschleimhaut, werden auf diese Weise nicht erfasst (z. B. Disaccharidasemangel, Aminosäuremalabsorption, z. B. Hartnup-Erkrankung usw.).

### Merke



Steatorrhö ist sehr wahrscheinlich bei voluminösen Stuhlentleerungen von über 300 g/d. Große, massive, übel riechende und fettglänzende Stühle sind ein wichtiger Hinweis.

► **Diagnostik.** Für die Diagnose und Differenzialdiagnose des Malassimilationssyndroms sind Blutbild und „Dünndarmprofil“ wichtig. Bei der Zöliakie fehlt die *Anämie* fast nie, bei oligosymptomatischen Formen kann die Anämie sogar das einzige Krankheitssymptom darstellen. Als Ausdruck einer Milzatrophie finden sich in etwa 50 % der Zöliakiefälle Howell-Jolly-Körperchen.

Das *Dünndarmprofil* umfasst die wichtigsten biochemischen Parameter, die bei Malabsorption häufig pathologisch ausfallen, vor allem Verminderung von Serum-eiweiß, Kalzium, Phosphat, Eisen, Cholesterin, Prothrombin sowie eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (Osteomalazie). Bei Maldigestion fehlen in der Regel ausgeprägte Veränderungen von Blutbild und Dünndarmprofil.

### Zöliakie (einheimische Sprue)

► **Pathogenese.** Der Sprue des Erwachsenen liegt pathogenetisch wie der Zöliakie der Kinder eine *gluteninduzierte Enteropathie* zugrunde (Gluten bzw. Gliadin = Polypeptid verschiedener Getreidearten, vor allem Weizen, Roggen, Gerste). Ein 33-Aminosäuren-Peptid aus dem Gluten führt bei entsprechend empfindlichen Individuen (genetische Prädisposition) zu einer wahrscheinlich immunologisch-allergisch vermittelten Schleimhautschädigung (Atrophie) des Dünndarms, die unter Glutenentzug meist vollständig reversibel ist. Neuere Screening-Untersuchungen in Europa haben gezeigt, dass die Zöliakie mit einer Prävalenz von 1 : 130 bis 1 : 300 eine der häufigsten genetischen Erkrankungen ist. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit von Verwandten 1. Grades liegt zwischen 10 und 20 %. Die Erkrankung befällt gleichermaßen beide Geschlechter vorwiegend im mittleren Lebensalter, und es besteht die Tendenz zu schubweisem Verlauf.

► **Klinik.** Bei voll ausgebildetem Krankheitsbild mit schwerer Diarröhö, massiver Gewichtsabnahme, allgemeiner Schwäche und typischen Mangelsymptomen drängt sich die Diagnose auf. Sie findet bei gezielter Abklärung rasch ihre Bestätigung. Bei kurzer Vorgesichte kann das klinische Bild vor allem im schweren Schub als Neoplasie verkannt werden. Das Spruesyndrom ist durch entsprechende Abklärung differenzialdiagnostisch von einer Hyperthyreose, Anorexia mentalis, schwerem Laxanzienabusus, Morbus Addison, Morbus Crohn und von der Leberzirrhose abzugrenzen.

Bis zu 10-mal häufiger ist die *atypische oder klinisch stumme Sprue* mit später Manifestation und oft mono- oder oligosymptomatischen Krankheitsverläufen. Sie wird oft lange Zeit als Eisenmangelanämie oder Osteomalazie ungeklärter Ursache verkannt, bis eine Malabsorption erwogen und bewiesen wird. Bei etwa 5–10 % der Zöliakiepatienten treten keine Durchfälle auf; gelegentlich besteht sogar Tendenz zur Obstipation. Die wichtigste Komplikation einer unbehandelten Zöliakie ist das erhöhte Risiko für intestinale Malignome, insbesondere für das T-Zell-Lymphom.

*Sonderformen*, die nicht auf eine glutenfreie Diät ansprechen, sind die refraktäre Sprue, die ulzerative Jejunitis und die sehr seltene kollagene Sprue.

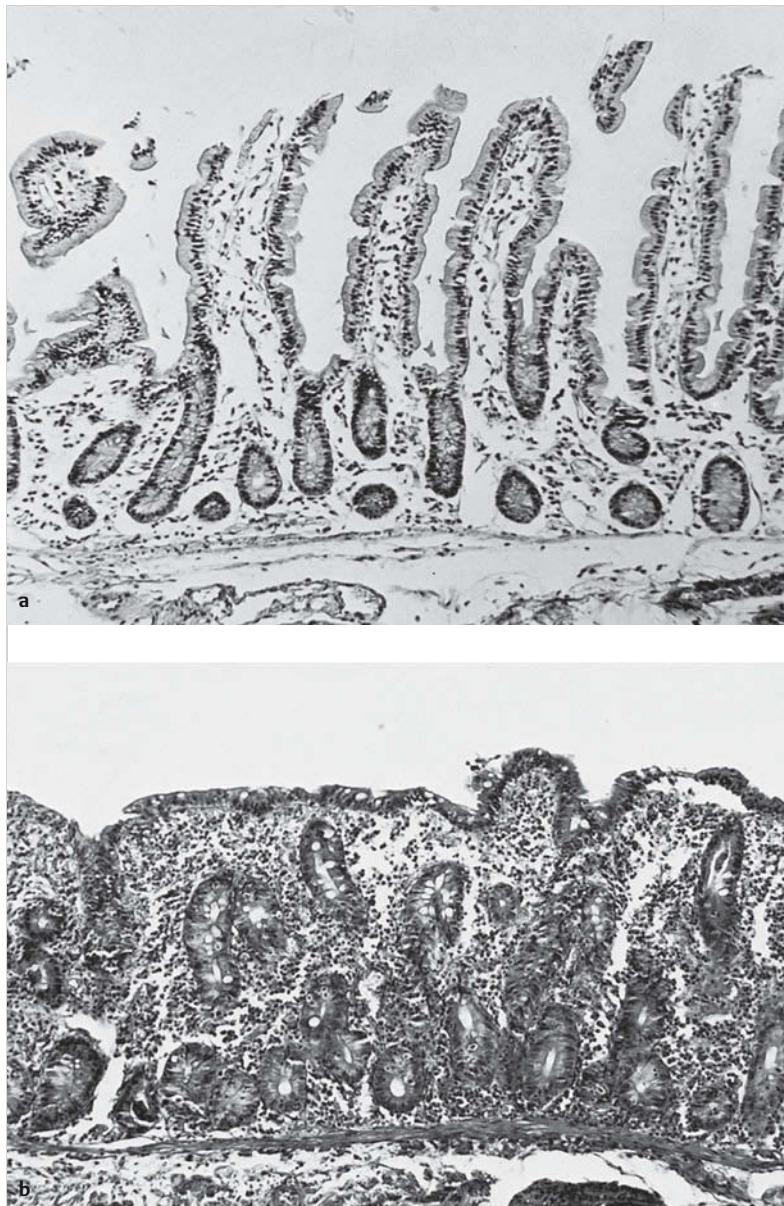
Bei der *körperlichen Untersuchung* fallen bei schweren Formen neben der Kachexie vor allem das aufgetriebene, „teigige“ Abdomen, Beinödeme, Hypotonie und vermehrte Hautpigmentierung auf (kein Schleimhautbefall im Gegensatz zum Morbus Addison). Im schubfreien Intervall fehlen diese Hinweise.

► **Diagnostik.** Die Diagnose wird mithilfe der Dünn darmbiopsie (z. B. endoskopisch im distalen Duodenum) (► Abb. 11.13) und des serologischen Nachweises von Autoantikörpern gesichert. Die *Endomysium-Antikörper* bieten eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität. Das Autoantigen der Endomysium-Antikörper ist die Gewebetransglutaminase, ein körpereigenes Enzym. Durch den Nachweis spezifischer IgA- und IgG-*Transglutaminase*-Antikörper konnte die Sensitivität und Spezifität der Antikörpertests nochmals verbessert werden. Herkömmliche IgA- und IgG-Antikörper gegen natives Gliadin sind von ungenügender Spezifität und Sensitivität, dagegen bieten neuere Testverfahren (auch Schnelltests) mit einem Antikörperfennachweis gegen deamidiertes Gliadin-Peptid deutlich präzisere Testresultate.

### Merke

Die typische Klinik, passende serologische Tests und histologische Veränderungen in der Dünndarmbiopsie sind für die Zöliakie beweisend, insbesondere wenn unter glutenfreier Kost ein Abfall der Antikörpertiter und eine Verbesserung der Klinik eintritt.

► **Differenzialdiagnose.** Weitgehend identische Biopsiebefunde finden sich bei tropischer Sprue und bei Hypogammaglobulinämie mit Spruesyndrom. Sprueähnliche Biopsiebefunde lassen sich ferner bei einer Reihe anderer intestinaler Störungen nachweisen (z. B. nach Magenresektion, bei verschiedenen Parasiten, nach gewissen



**Abb. 11.13 Histologisches Bild der Dünndarmschleimhaut.**

- a Normalbefund.
- b Sprue: Die Dünndarmzotten fehlen, Lymphozyteninfiltrate.

Medikamenten), doch sind diese in der Regel herdförmig, nicht so diffus und homogen wie bei der nichttropischen Sprue. Bei den anderen Ursachen des Malassimulations syndroms ergibt die Dünndarmbiopsie entweder einen normalen Befund (vor allem Maldigestion, postoperative bzw. humorale-endokrine Spruesyndrome) oder aber andersartige typische Veränderungen, wie z.B. bei Morbus Whipple, Amyloidose, intestinaler Lymphangioktasie, Abetalipoproteinämie.

### Tropische Sprue

Es handelt sich um eine Infektionskrankheit (Erreger unbekannt), die vor allem im Fernen Osten, in Indien, Zentralamerika und Puerto Rico beobachtet wird. Das klinische Bild unterscheidet sich nur unwesentlich von der Zöliakie. Gutes Ansprechen auf Antibiotika!

### Steatorrhö bei Mangel an Gallensäure oder Pankreasenzyme

Die acholische Steatorrhö bei *Gallenwegsverschluss* ist durch den gleichzeitigen Ikterus leicht zu erkennen. Typisch für die pankreatogene Steatorrhö infolge *chronischer Pankreatitis* sind der Nachweis von Pankreasverkalkungen, eine exokrine Pankreasinsuffizienz und eine diabetische Glukosetoleranzkurve sowie eine normale Dünndarmbiopsie.

### Steatorrhö bei Gallensäure-verlustsyndrom

► **Pathogenese, enterohepatischer Kreislauf.** Voraussetzung für die Fettabsorption im Darm ist die Emulgierung der Fette mithilfe der Gallensäure (Mizellenbildung). Die Fettabsorption ist daher eng gekoppelt mit dem Gallensäuremetabolismus (► Abb. 11.14a). Gallensäuren werden in der Leber gebildet, über die Gallenwege ins Duodenum ausgeschieden und im Ileum größtenteils absorbiert (sog. enterohepatischer Kreislauf). Der Gallensäurepool von etwa 4 g durchläuft diesen Kreislauf durchschnittlich 6-mal täglich. Der physiologische Gallensäureverlust ins Kolon von etwa 0,5 g täglich wird normalerweise ersetzt durch entsprechende Synthese in der Leber.

► **Ileumausfall/-resektion.** Ausfall eines Teils oder des gesamten Ileums (Morbus Crohn, Status nach Ileumresektion) führt zu einem Gallensäureverlustsyndrom. Bei *umschriebenem Ileumausfall* (weniger als 100 cm) treten reichlich Gallensäuren ins Kolon über, die wie Laxanzien wirken und Diarrhöen induzieren. Die Leber kann aber diesen Verlust durch vermehrte Synthese von Gallensäuren weitgehend kompensieren. Damit bleibt die für eine adäquate Fettemulgierung kritische Gallensäurekonzentration im Duodenum erhalten, und es resultiert nur eine geringgradige Steatorrhö (unter 20 g Fett/24 h) (► Abb. 11.14b) (kompensierte Gallensäureverlustsyndrom).

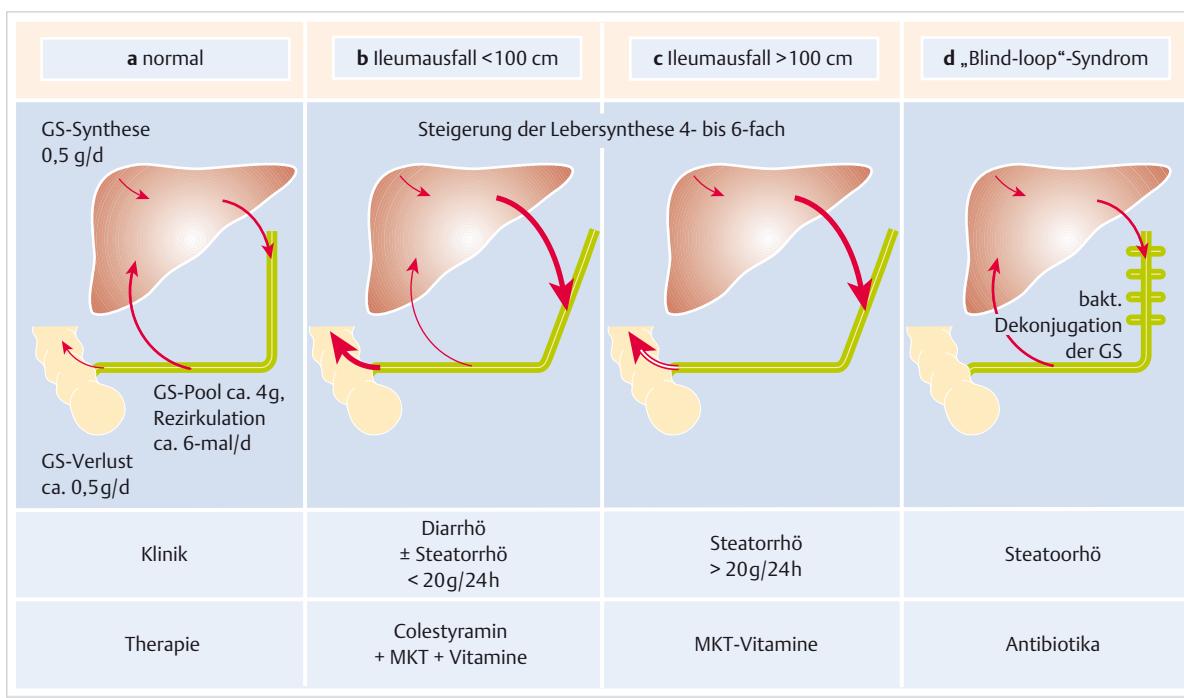


Abb. 11.14 Schema des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren. GS: Gallensäuren, MKT: mittellangkettige Triglyceride.

- a Unter normalen Bedingungen.
- b Bei Ileumausfall < 100 cm.
- c Bei Ileumausfall > 100 cm.
- d Bei Blindsacksyndrom.

Bei *ausgedehnter Ileumresektion* (über 100 cm) oder -erkrankung kann der Gallensäureverlust durch die Leber nicht mehr kompensiert werden. Das Absinken der Gallensäurekonzentration im Duodenum unter das kritische Minimum führt zu einer massiven Steatorrhö (► Abb. 11.14c) (Therapie: mittellangkettige Triglyzeride [MKT] und Vitaminsubstitution, Gabe von Gallensäurebindern [Colestyramin] zwischen den Mahlzeiten). Ileumausfall ist gehäuft vergesellschaftet mit Cholelithiasis (Cholesterinübersättigung der Galle infolge verminderter Gallensäurepools) und mit Oxalatnephrolithiasis (erhöhte Oxalatabsorption intestinal infolge Kalziumbindung durch Fettsäuren im Darm).

► **Bakterielle Besiedlung.** Eine dritte Art von Störung resultiert bei *massiver bakterieller Besiedlung des Dünndarms* (z. B. Dünndarmdivertikulose, Blindsacksyndrom, Motilitätsstörungen des Dünndarms), die zu einer Dekonjugation der Gallensäuren führt (s. unten). Damit entfällt die Fähigkeit der Gallensäuren zur Mizellenbildung, und es resultiert eine Steatorrhö, die durch Antibiotikatherapie rückgängig gemacht werden kann (► Abb. 11.14d).

## Bakterielle Überwucherung („SIBO“)

► **Pathogenese.** Der obere Dünndarm enthält praktisch keine Bakterien, während die Anzahl im Ileum stark ansteigt, jedoch noch nicht den Grad der Besiedelung des Kolons erreicht. Am häufigsten findet man eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms (Small intestinal bacterial Overgrowth, SIBO) nach Ileozäkalresektionen oder Anlage einer blinden Dünndarmschlinge. Andere seltene Ursachen für eine bakterielle Überwucherung sind ausgedehnte Dünndarmdivertikel, Dünndarmfisteln oder -stenosen und schwere Störungen der Dünndarmmotilität, z. B. im Rahmen einer Sklerodermie.

Die im Dünndarm vermehrt angesiedelten Bakterien dekonjugieren die Gallensäuren, was zu einer Malabsorption der Triglyzeride führt und damit zur Steatorrhö (► Abb. 11.14d). Daneben haben die dekonjugierten Gallensäuren auch einen direkten toxischen Effekt auf die Funktion der Dünndarmmukosa; es kommt zur Hemmung der Resorption von Natrium durch die Enterozyten. Darüber hinaus kann die bakterielle Überwucherung auch zu einem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel führen.

► **Klinik.** Patienten mit einer bakteriellen Fehlbesiedlung können asymptomatisch bleiben oder Zeichen eines unterschiedlich schweren Malabsorptionssyndroms aufweisen. Leitsymptome sind Bauchschmerzen, Blähungen, Gewichtsverlust, wässrige Diarrhö mit oder ohne Steatorrhö und eine Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel-Anämie.

► **Diagnostik.** Der diagnostische Goldstandard ist die *quantitative Bakterienkultur* des endoskopisch entnommenen Jejunalsaftes, wobei ein Keimnachweis von mehr als 10<sup>5</sup> Bakterien als pathologisch gilt. Alternativ kann die

Diagnose auch mit einem H<sub>2</sub>-Atemtest (Gabe von 75 g Glukose) gestellt werden, ein einfacher aber unspezifischer Test.

Therapeutisch wäre die Behandlung der Grundkrankheit die ideale Therapie. Dies ist jedoch häufig nicht möglich, weshalb meistens eine antibiotische Therapie zur Beseitigung der bakteriellen Überwucherung notwendig ist. Bei einigen Patienten kann damit für mehrere Monate eine Verbesserung erreicht werden, während bei anderen bereits nach wenigen Wochen ein Rezidiv auftritt.

## Morbus Whipple

Der Morbus Whipple ist eine sehr seltene *Infektionskrankheit*, die sich klinisch unter dem Bild des Spruesyndroms manifestiert. Die rechtzeitige Erfassung dieser früher immer letal verlaufenden Krankheit ist wichtig, da sie heute heilbar ist. Der Erreger des Morbus Whipple ist ein grampositiver Erreger, der gentechnisch identifiziert und *Tropheryma whipplei* benannt wurde. Unter Antibiotikatherapie können lang dauernde Remissionen bzw. Heilungen erzielt werden.

Die Erkrankung befällt vor allem Männer mittleren Alters. Den klinischen Manifestationen des Spruesyndroms gehen typischerweise polyarthritische Beschwerden oft um Jahre voraus. Die Diagnose basiert auf dem Nachweis der pathognomonischen *PAS-positiven Makrophagen* in der Dünndarmschleimhaut. Der Keim kann auch mit einer PCR-Methode direkt nachgewiesen werden. Bei der Laparotomie oder bei der Oberbauchsonografie fallen vor allem die deutlich vergrößerten mesenterialen Lymphknoten auf.

## Kurzdarmsyndrom

Eine ausgedehnte intestinale Resektion kann zu einer Malabsorption (Kurzdarmsyndrom) führen (► Tab. 11.11). Die ungenügende Absorption entsteht durch die Reduktion der Absorptionsfläche, die verkürzte Darmtransitzeit und den Gallensäureverlust nach ausgedehnter Ileumresektion. Dank der großen Anpassungsfähigkeit des Restdarms gelingt es meist, durch einen langsamen Nahrungsauflauf eine ausreichende perorale Ernährung wiederherzustellen. Der Genuss von Milchprodukten ist zu vermeiden, da bei ausgedehnten Resektionen ein sekundärer Laktasemangel vorliegen kann. Die Substitution fettlöslicher Vitamine und Spurenelemente bei Steatorrhö sowie die Substitution von Vitamin B<sub>12</sub> nach einer ausgedehnten Ileumresektion sind von besonderer Bedeutung. Mittellangkettige Triglyzeride können zu einer Besserung der Diarrhö führen.

## Intestinale Lymphangioktiasie

Die intestinale Lymphangioktiasie ist durch eine Obstruktion der Lymphgefäß charakterisiert. Diese Erkrankung kann kongenital oder sekundär nach einem Abdominal-

trauma, bei Malignomen, einer chronischen Pankreatitis, nach Herzklappenoperationen oder bei einer schweren Herzinsuffizienz auftreten. Die Folge ist eine Beeinträchtigung des Chylomikronen- und Lipoproteinabtransports. Dies führt zu einer Fettmalabsorption und zu einem erhöhten intestinalen Proteinverlust. Die Kombination Steatorrhö, Hypalbuminämie und Lymphozytopenie weist auf eine Lymphangiokistikose hin. Die Diagnose wird aus der Dünndarmbiopsie gestellt. Die Therapie ist gegen die zugrunde liegende Erkrankung gerichtet.

#### 11.4.4 Endokrin bedingte Durchfälle

- ▶ **Schilddrüse.** Als Ausdruck hormonaler Störungen sind Durchfälle bei *Hyperthyreose* ein besonders häufiges Symptom. Gelegentlich findet sich Steatorrhö.
- ▶ **Nebenschilddrüse.** *Nebenschilddrüseninsuffizienz* führt ebenfalls gelegentlich zu Durchfällen. Bei Durchfällen mit Hypokalzämie wird aber immer in erster Linie eine Sprue ausgeschlossen werden müssen (Dünndarmbiopsie).
- ▶ **Nebenniere.** Durchfälle sind ferner ein seltenes Symptom bei der *Nebenniereninsuffizienz* (Addison-Krankheit).
- ▶ **Diabetes mellitus.** Auch bei schwerem, insulinpflichtigem Diabetes mellitus treten gelegentlich Durchfälle auf. Sie sind nicht pankreatogen bedingt, sondern Folge einer diabetischen Neuropathie mit Befall des autonomen Nervensystems. Meistens finden sich in diesen Fällen außer einer peripheren Neuropathie weitere Hinweise auf eine Dysregulation des vegetativen Nervensystems im Sinne einer autonomen Neuropathie (z. B. Impotenz, Blasenattonie, Orthostase, gestörte Schweißsekretion).

##### Merke

M!

Die diabetische Enteropathie zeigt deutliche Abhängigkeit von der Schwere des Diabetes. Eine chronische Pankreatitis und ein Pankreaskarzinom müssen als Ursache von Diabetes und Steatorrhö selbstverständlich ausgeschlossen werden.

#### Endokrin aktive Tumoren

Diarröh ist ein Hauptsymptom bei verschiedenen (seltenen) endokrin aktiven Tumoren des Pankreas und des Darmtraktes (Gastrinom oder Zollinger-Ellison-Syndrom; Vipom [Verner-Morrison-Syndrom]), sog. neuroendokrinen Tumoren. Gemeinsame Merkmale dieser Tumoren sind:

- gleiche Abstammung (Neuraleiste)
- typische morphologische und histochemische Merkmale
- Produktion verschiedener Polypeptidhormone nach gleichem Prinzip (APUD-System = Amino-Precursor-Uptake-Decarboxylation).

#### Neuroendokrine Tumore des Dünndarms

▶ **Klinik.** Hier treten Durchfälle oft als erstes, den übrigen Erscheinungen jahrelang vorausgehendes Symptom auf, im späteren Verlauf bei 75 % der Fälle. Die Aufmerksamkeit des Arztes wird aber meistens erst durch den *Flush* auf die Möglichkeit eines Karzinoidsyndroms gelenkt. Der vasomotorische Anfall ist oft von Diarröh, Darmspasmen und asthmatischer Beklemmung begleitet und wird durch alimentäre oder emotionale Reize ausgelöst. Der *Flush* (► Abb. 11.15) ist für das Syndrom pathognomonisch und wird kaum je vermisst. Ein weiteres typisches Spätsymptom ist die *fibröse Endokardose* mit valvulärer Insuffizienz oder Stenose, die ausschließlich das rechte Herz betrifft (Hedinger-Syndrom). Manche Karzinoidträger haben als hervorstechendes Symptom Asthma-bronchiale-Beschwerden.

▶ **Pathophysiologie.** Das Karzinoidsyndrom wird verursacht durch sekretorisch aktive, metastasierende neuroendokrine Tumoren des Magen-Darm-Kanals. Differenzialdiagnostisch muss auch an seltene neuroendokrine Tumoren der Gonaden (Gonadenkarzinoide: zystische Ovarial- und Hodenteratome mit Karzinoidgewebe) oder hilusnahe neuroendokrine Tumoren der Bronchien (Bronchuskarzinoide; in diesem Fall können die Endokardveränderungen das linke Herz erfassen) gedacht werden.

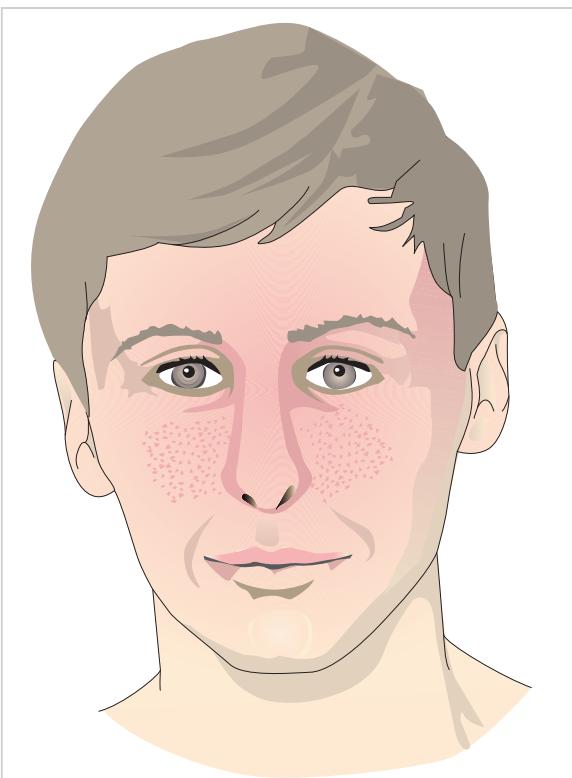


Abb. 11.15 Patient mit metastasierendem Dünndarmkarzinoid während Flush.

Der **Primärtumor**, einzeln oder multipel, liegt meistens im **terminalen Ileum**. Die neuroendokrinen Dünndarmtumoren geben gelegentlich Anlass zu Stenosen mit Ileuserscheinungen, selten zur Blutung. Bei den gastrointestinalen und bronchialen neuroendokrinen Tumoren treten die charakteristischen klinischen Erscheinungen wie der Flush in der Regel erst auf, wenn **Lebermetastasen** vorhanden sind. Die neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms betreffen überwiegend 40- bis 70-Jährige (75%) ohne Prädisposition für ein Geschlecht.

### Merke



Gelegentlich treten Karzinoidsymptome im Rahmen eines paraneoplastischen Syndroms bei Karzinomen von Lungen, Pankreas, Magen, Leber auf.

Bei generalisierter **Mastozytose** werden gelegentlich Durchfälle und selten Steatorrhö beobachtet, die evtl. mit der vermehrten Freisetzung von Histamin in der Dünndarmschleimhaut in Zusammenhang stehen.

► **Diagnostik.** Das von neuroendokrinen Tumorenzellen gebildete **5-Hydroxytryptamin** oder **Serotonin** ist für die Diagnose bedeutsam. Meistens ist der 5-Hydroxytryptamin-Spiegel im Blut erhöht. Einfacher ist aber die Bestimmung der **5-Hydroxyindolelessigsäure** (Endprodukt des Serotoninabbaus) im 24-h-Urin, die stets stark vermehrt gefunden wird.

### VIPom (Verner-Morrison-Syndrom)

Die Durchfälle beim seltenen, nicht insulinsezernierenden Pankreasadenom (Verner-Morrison-Syndrom) sind durch VIP (Vasoactive intestinal Polypeptide) bedingt. Dieses Syndrom (Watery Diarrhea, Hypokalemia, and Achlorhydria; WDHA-Syndrom) ist charakterisiert durch massive wässrige Durchfälle (10 l und mehr; „pankreatische Cholera“), Hypokaliämie und Achlorhydrie (trotz histologisch normaler Magenschleimhaut). Häufig besteht eine diabetische Stoffwechsellage. Wie beim Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom) finden sich im Pankreas oder in der Dünndarmwand ein oder mehrere Nicht-Betazell-Adenome oder eine diffuse Inselzellhyperplasie, deren operative Entfernung zur Heilung des Leidens führt. Auch diese Tumoren können aber benigne oder maligne sein. Die Abgrenzung gegenüber dem Zollinger-Ellison-Syndrom ist einfach (Serumgastrinspiegel).

### Merke



Hypokaliämie und Diarröhö sind wesentlich häufiger bedingt durch Laxanzienabusus.

## Literatur

► **Übersichts- und Originalarbeiten.** Allgemeine Werke s. auch Kap. 33 „Schmerzen im Bereich des Abdomens“

- [1] Ballinger AB, Anggiansah C. Colorectal cancer. BMJ 2007; 335: 715–718
- [2] Farrell JJ. Overview and diagnosis of malabsorption syndrome. Semin Gastrointest Dis 2002; 13: 182–190
- [3] Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. Gastroenterology 1999; 116: 1464–1486
- [4] Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW et al. Hereditary and familial colon cancer. Gastroenterology 2010; 138: 2044–2058
- [5] Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 12: 720–727
- [6] Kaufmann M, Fried M. Enzymdefekte und Malabsorption. In: Adler G, Beglinger C, Manns MP, Müller-Lissner S, Schmiegel W, Hrsg. Klinische Gastroenterologie und Stoffwechsel. Heidelberg: Springer; 2000
- [7] Levine JS, Ahnen DJ. Adenomatous polyps of the colon. N Engl J Med 2006; 355: 2551–2557
- [8] Lieberman DA. Clinical practice. Screening for colorectal cancer. N Engl J Med 2009; 361: 1179–1187
- [9] Modlin JM. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol 2008; 9: 61–72
- [10] Müllhaupt B, Fried M. Chronisch-infektiöse Darmkrankheiten. In: Adler G, Beglinger C, Manns MP, Müller-Lissner S, Schmiegel W, Hrsg. Klinische Gastroenterologie und Stoffwechsel. Heidelberg: Springer; 2000
- [11] Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW et al. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 7: 204–213
- [12] Thielman NM, Guerrant RL. Acute infectious diarrhea. N Engl J Med 2004; 350: 38–47
- [13] Zauber AG. The impact of screening on colorectal cancer mortality and incidence: has it really made a difference? Dig Dis Sci 2015; 60: 681–691

### ► Leitlinien

- [14] Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin. Akuter Durchfall. DEGAM S 1-Handlungsempfehlung. Im Internet: [www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/S 1-Handlungsempfehlung/S 1-HE\\_Akuter%20Durchfall\\_Langfassung.pdf](http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/S 1-Handlungsempfehlung/S 1-HE_Akuter%20Durchfall_Langfassung.pdf)
- [15] Dignass A, Preiss JC, Aust DE et al. Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011. Z Gastroenterol 2011; 49: 1276–1341
- [16] Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2001; 32: 331–351
- [17] Layer P, Andresen V, Pehl C et al. S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie und Therapie. Z Gastroenterol 2011; 49: 237–293
- [18] Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. Am J Gastroenterol 2016; 111: 602–622; doi: 10.1038/ajg.2016.126

### ► Internetlinks

- [19] [www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diarrhea/basics/definition/con-20014025](http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diarrhea/basics/definition/con-20014025)
- [20] <http://patient.info/doctor/acute-diarrhoea-in-adults-pro>
- [21] <http://patient.info/doctor/chronic-diarrhoea-in-adults>

### ► Apps

- [22] [itunes.apple.com/us/app/gastrix/id1053890848?mt=8](https://itunes.apple.com/us/app/gastrix/id1053890848?mt=8)

► **Danksagung.** Wir danken Herrn Prof. Roberto Speck, Oberarzt, Infektiologie, UniversitätsSpital Zürich für die Durchsicht dieses Kapitels.

## Kapitel 12

# Obstipation

12.1	Überblick und Einteilung	386
12.2	Differenzialdiagnostisches Management	388
12.3	Primäre funktionelle Obstipation	392
12.4	Anorektale Defäkationsstörungen	392
12.5	Sekundäre Obstipation	393
12.6	Obstipation beim Reizdarm-Syndrom	394

# 12 Obstipation

M. Fried, H. Frühauf

## 12.1 Überblick und Einteilung



### Kernpunkte

- Obstipation ist ein sehr häufiges Symptom, etwa 15 % der Allgemeinbevölkerung in Europa sind davon betroffen, bei Frauen und Älteren deutlich mehr. Patienten mit Obstipation haben eine schlechtere Lebensqualität und verursachen höhere Kosten als Personen ohne Obstipation. Die Mehrzahl der Patienten hat aber eher geringe Beschwerden und behandelt sich selbst.
- Eine Obstipation liegt bei subjektiv unbefriedigender Stuhltürleerung und mindestens 2 zusätzlichen Kriterien vor; die Stuhlfrequenz pro Woche kann dabei vermindert oder normal sein.
- Man unterscheidet die primäre funktionelle Obstipation von der sekundären Obstipation, die im Rahmen anderer Krankheitsbilder oder als Nebenwirkung von Medikamenten auftritt.
- Alarmzeichen wie Gewichtsverlust, Blutabgang ab ano, Anämie, Beschwerdebeginn nach dem 45. Lebensjahr sowie eine positive Familienanamnese für kolorektale Tumoren oder fehlendes Ansprechen auf eine Standardtherapie erfordern eine intensivierte Diagnostik mittels Koloskopie, radiologischer Bildgebung und/oder anorektaler Funktionsdiagnostik.
- Anorektale Defäkationsstörungen sind funktionell oder strukturell bedingt und müssen mit funktionellen Untersuchungsmethoden (Analmanometrie, Defäkografie) abgeklärt werden.

- starkes Pressen während der Stuhltürleerung
- harter oder klumpiger Stuhl
- Blockadegefühl (ausbleibende Defäkation trotz Drangs)
- Gefühl der unvollständigen Entleerung
- Manipulationen (digitale Ausräumung oder Stützen des Beckenbodens) zur Stuhltürleerung erforderlich
- <3 Stuhlgänge/Woche

Eine geringe Stuhlfrequenz (<3/Woche) stellt aktuell nur noch ein Kriterium unter anderen dar, das zudem über einen längeren Zeitraum, z. B. durch Führen eines Stuhltagebuchs, erhoben werden sollte.

### Anorektale Defäkationsstörung

Für die Diagnose einer anorektalen Defäkationsstörung müssen zusätzlich mindestens 2 der folgenden Befunde über mehr als 6 Monate bestehen:

- gestörte Stuhltürleerung in einem bildgebenden Verfahren oder im Ballonexpulsionstest
- inadäquate Kontraktion oder unzureichende Relaxation des Analspinkters oder des M. puborectalis (<20 %) in der Analmanometrie, Bildgebung oder im EMG
- inadäquate Propulsionskräfte in der Analmanometrie oder in der Bildgebung



### Merke

Eine normale Stuhlfrequenz schließt eine Obstipation keineswegs aus!

### Definitionen



#### Funktionelle Obstipation

Eine funktionelle Obstipation liegt vor, wenn mindestens 2 der folgenden Kriterien bei mindestens jedem 4. Stuhlgang vorliegen:

## 12.1.1 Einteilung und Ursachen

Klinisch muss unterschieden werden zwischen

- der primären (idiopathischen) funktionellen Obstipation und
- der sekundären, im Rahmen anderer Krankheitsbilder oder einer medikamentösen Therapie auftretenden Obstipation (► Tab. 12.1).

Tab. 12.1 Sekundäre Ursachen für Obstipation.

Ursache	Beispiele	Inzidenz/Prävalenz (pro 100 000 Einwohner) Obstipationshäufigkeit bei genannter Erkrankung (%)	Setting
Diät, Lebensstil	ballaststoffarme Kost, Dehydratation, Anorexie, körperliche Inaktivität, Milieuwechsel (Reisen), beruflicher Stress	Assoziation mit Obstipation beschrieben, direkter kausaler Zusammenhang nicht belegt	amb./Geriatrie
medikamentös	Opiate, Antihypertonika (Kalziumkanalinhbitoren z. B. Verapamil), trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika (Anticholinergika, Dopaminergika, Chlorpromazin), Antihistaminika (Diphenhydramin), Sympathomimetika (Ephedrin, Terbutalin), Antidiarrhoika (Loperamid), NSAR (Ibuprofen), Nahrungsmittelzusätze (Kalzium, aluminiumhaltige Antazida, Eisenpräparate)	O. häufig bis sehr häufig (1 % bis > 10 %)	amb.

Tab. 12.1 Fortsetzung

Ursache	Beispiele	Inzidenz/Prävalenz (pro 100 000 Einwohner) Obstipationshäufigkeit bei genannter Erkrankung (%)	Setting
endokrin oder metabolisch	Diabetes mellitus	I. 250 (Typ 2), P. 5 000	amb.
	Hypothyreose	I. 400, P. 4 300	
	Hyperparathyreoidismus	I. 150	
	Hypophyseninsuffizienz	I. 3, P. 40	
	Phäochromozytom	I. 1, P. 50	
	Gravidität		
	Hyperkalzämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie		
	Porphyrie	I. 10, P. 10–15	
	Urämie		
	Schwermetallvergiftung (Blei, Quecksilber, Arsen)		
psychiatrisch	Depression	I. 300, P. 8 000–12 000	amb./stat.
	Psychosen	I. 40, P. 1000	
	Essstörungen	I. 12, P. ca. 1500	
mechanische Obstruktion	kolorektales Karzinom, extraintestinale Raumforderungen (Urogenitaltumoren), postentzündlich (Divertikulitis, Megakolon), ischämische oder postoperative Stenosen oder Strikturen, Volvulus	I. 30–35, P. 300	amb./stat.
reflektorisch/ Abdominal- erkrankungen	Gallenstein- und Nierensteinkoliken	I. 160, P. 4 500	stat. notf./amb.
	peptische Ulzera	I. 10–50, P. 250	
	akute Pankreatitis	I. 10, O. 55 % (Subileus)	
	Peritonitis oder Meningitis	I. 3	
anorektal	Beckenbodendyssynergie	P. bis ca. 10 000	amb./stat.
	Analfissur	I. 400, P. ca. 10 000	
	Hämorrhoidalthrombose		
	Rektumprolaps	I. 2,5, P. 1000	
	Rektozele		
	Proktitis	I. 6 (CED), P. 60	
	Abszess		
muskulär	Analkarzinom	I. 1	amb./stat.
	Muskeldystrophie	I. 5, P. 10	
	Dermatomyositis	I. 0,5, P. 8	
	Sklerodermie	I. 1, P. 8	
neurologisch	Amyloidose	I. 1	stat.
	Rückenmarksläsionen, Paraplegie	I. 2, P. 4	
	Morbus Parkinson	I. 1, P. 80	
	multiple Sklerose	I. 5, P. 500	
	autonome Neuropathie		
	Aganglionose (Morbus Hirschsprung)	20/100 000 Geburten	
	chronisch intestinale Pseudoobstruktion	O. 48 %	
	zerebroischämischer Insult	I. 200–1200, P. 7 000	
	Chagas-Krankheit		
	Shy-Drager-Syndrom	I. 0,6, P. 4,4	
	Demenzen	I. 1–20, P. ca. 1000	

I.: (mittlere) Inzidenz pro 100 000 Einwohner (pro Jahr), O.: Obstipationshäufigkeit (%) bei Patienten mit der genannten Erkrankung, P.: (mittlere) Prävalenz pro 100 000 Einwohner (Erläuterung: als „selten“ gilt in Europa <50/100 000)

amb.: ambulant, stat.: stationär, notf.: notfallmäßig

CED: chronisch entzündliche Darmerkrankung



**Merke****M!**

Gewichtsverlust, Blutabgang ab ano, Anämie, Beschwerdebeginn nach dem 45. Lebensjahr sowie eine positive Familienanamnese für kolorektale Tumoren erhöhen das Risiko, an einem kolorektalen Tumor bzw. einer Kolitis erkrankt zu sein.

Bei der primären Form unterscheidet man die Obstipation mit normalem Kolontransit, die Obstipation mit einer verzögerten Transitzeit (Slow Transit Constipation) und grenzt davon die Defäkationsstörungen ab, die funktional oder strukturell bedingt sein können.

## 12.2 Differenzialdiagnostisches Management

Zur Erkennung sekundärer Ursachen der Obstipation (► Tab. 12.1) wird neben ausführlicher Anamnese und körperlicher Untersuchung eine Bestimmung des Routinelabors (Blutbild, Serumchemie inklusive Kalzium und Blutzuckerspiegel) sowie des TSH zur Screening-Diagnostik durchgeführt (► Tab. 12.2 und ► Abb. 12.1). Sie ist aber meist unergiebig. So kann es zwar im Rahmen einer Hypothyreose zur Obstipation kommen, bei Patienten mit Obstipation findet sich eine Hypothyreose hingegen selten. Die sorgfältige Anamnese und Untersuchung ermöglichen dagegen oft bereits eine erste differenzialdiagnostische Einordnung (► Tab. 12.3).

**Tab. 12.2 Diagnostik bei Obstipation.**

Methoden	Wertung
Anamnese: • genaue Symptomatik (Stuhl- und Stuhldrangfrequenz, Konsistenz, Defäkationsbeschwerden) • Alarmsymptome • bestehende Vorerkrankungen, Medikamente (Laxanzien/Suppositorien/Einläufel!), Familienanamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>erlaubt erste differenzialdiagnostische Einschätzung (vgl. ► Tab. 12.3)</li> </ul>
körperliche und rektal-digitale Untersuchung mit Beobachtung der Beckenbodenbeweglichkeit beim Kneifen und Pressen	<ul style="list-style-type: none"> <li>die Beurteilung der Beckenbodenbeweglichkeit durch eine rektal-digitale Palpation ist zur Erkennung einer Beckenbodendysfunktion hilfreich, sollte vor apparativer Diagnostik erfolgen, führt aber nur in 11–52 % zur definitiven Diagnose und ersetzt nicht die anorektale Funktionsdiagnostik</li> <li>ein Normalbefund schließt eine anorektale Defäkationsstörung nicht aus</li> </ul>
Labor mit Blutbild, Serumchemie mit Kreatinin, Kalzium, Glukose und TSH	<ul style="list-style-type: none"> <li>diagnostische Wertigkeit insbesondere der oft durchgeführten Serumchemie nicht evaluiert und insbesondere bei fehlenden klinischen Verdachtsmomenten wahrscheinlich gering (dringende Empfehlung, mäßige Evidenz)</li> </ul>
apparativ-technische Untersuchungen:	<ul style="list-style-type: none"> <li>in der Regel nur bei Alarmsymptomen oder bei plötzlichem Beschwerdebeginn (vgl. ► Abb. 12.1)</li> </ul>
Koloskopie	<ul style="list-style-type: none"> <li>s. ► Tab. 12.4</li> </ul>
CT-Abdomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>keine Routinediagnostik, nicht initial</li> <li>nur bei V. a. Pseudoobstruktion/Ogilvie-Syndrom oder zur Suche von Strukturen, Tumoren oder Metastasen</li> </ul>
anorektale Funktionsdiagnostik:	<ul style="list-style-type: none"> <li>in der Regel erst bei therapierefraktärer Obstipation nach Absetzen obstipationsauslösender Medikamente (dringende Empfehlung, mäßige Evidenz)</li> <li>liefert in 25–90 % zusätzliche Informationen, die bei 45–75 % der Patienten zu einer Änderung des therapeutischen Managements führen (vgl. ► Abb. 12.1)</li> </ul>
Analmanometrie mit Perceptionsmessung, Ballonexpulsions-test Defäkografie	<ul style="list-style-type: none"> <li>bei Verdacht auf anorektale Defäkations- und Perceptionsstörungen/ Morbus Hirschsprung aufgrund von Anamnese oder Untersuchungsbefund nicht gut standardisiert</li> </ul>
Bestimmung der Kolontransitzeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>bei therapierefraktärer Obstipation und unauffälliger Analmanometrie/Defäkografie und V. a. Obstipation mit verzögertem Transit zur Klassifizierung des pathophysiologischen Obstipationssubtyps</li> <li>Methodik einfach, überall verfügbar und kostengünstig, aber uneinheitlich und Validität umstritten (dringende Empfehlung, mäßige Evidenz)</li> </ul>

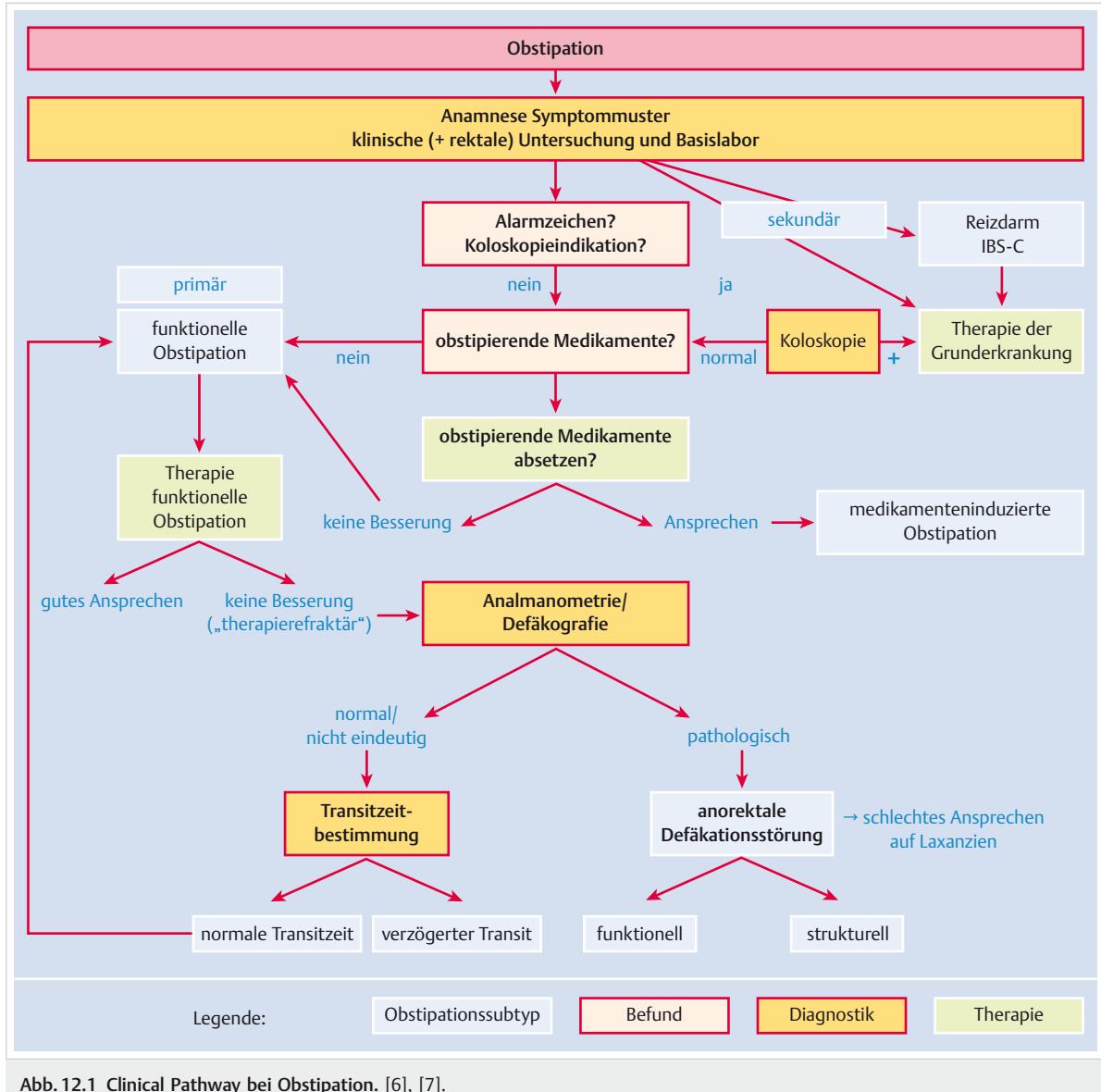


Abb. 12.1 Clinical Pathway bei Obstipation. [6], [7].

► **Alarmsymptome, intensivierte Diagnostik.** Bei allen Obstipationsformen ist das Erfassen von Alarmsymptomen durch sorgfältige Anamnese und Untersuchung wichtig. Bei einem Teil der Patienten, insbesondere bei Alarmzeichen oder fehlendem Ansprechen auf die Standardtherapie, ist eine intensivierte Diagnostik mittels Koloskopie, radiologischer Bildgebung und anorektaler Funktionsdiagnostik erforderlich (► Tab. 12.2, ► Tab. 12.4 und ► Abb. 12.1). Die Wahl der Versorgungsumgebung ergibt sich aus der Dauer und dem Verlauf der Symptomatik sowie vor allem der aktuellen Gefährdungslage des Patienten (► Tab. 12.5).

► Abb. 12.2 fast noch einmal die Differenzialdiagnosen bei Obstipation einschließlich der wegweisenden diagnostischen Maßnahmen zusammen.

### Merke

- Wenn Alarmzeichen oder anamnestische Hinweise für eine sekundäre Obstipation fehlen, sollten vor Initiierung apparativ-technischer Abklärungen zunächst obstipationsauslösende Medikamente abgesetzt werden (dringende Empfehlung, geringe Evidenz).
- Eine Koloskopie ist bei Patienten > 50 Jahre, die noch nicht kolospiert wurden, auch unabhängig vom Leitsymptom Obstipation oder Alarmsymptomen zum Polypen-Screening und zur Krebsvorsorge indiziert und kosteneffizient (dringende Empfehlung, sehr gute Evidenz).





**Tab. 12.3** Typische Symptom- und Befundkonstellationen bei Leitsymptom „Obstipation“ verschiedener Ätiologie (Symptome und Befunde müssen nicht immer zwingend vorhanden sein).

Obstipation in Konstellation mit dem am stärksten beeinträchtigenden Symptom	mögliche Ätiologie/Differenzialdiagnose
zu geringe Stuhlfrequenz	funktionelle Obstipation (evtl. mit verzögertem Transit)
• Schmerzen • Blähungen • Besserung nach Defäkation	obstipationsdominantes Reizdarmsyndrom (IBS-C)
verlängerte Transitzeit in Transitzeitbestimmung	Obstipation mit verzögertem Transit
mimische Starre, Intentionstremor	Morbus Parkinson
Alarmsymptome: Gewichtsverlust, Blut im Stuhl, Eisenmangel	kolorektales Karzinom
dilatiertes Kolon in Bildgebung (Megakolon)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ileus</li> <li>• Kolonkarzinom</li> <li>• entzündliche/ischämische Stenose</li> <li>• toxisches Megakolon (CED)</li> <li>• Pseudoobstruktion</li> </ul>
linksseitige Unterbauchschmerzen	Divertikulitis
• digitale Manipulationen bei Defäkation • unvollständige Entleerung • verlängertes und verstärktes Pressen erforderlich	strukturelle oder funktionelle anorektale Defäkationsstörung: Rektozele/Anismus
Defäkationsschmerz	Analfissur
CED: chronisch entzündliche Darmerkrankung, IBS-C: Irritable Bowel Syndrome Constipation Type	

**Tab. 12.4** Koloskopie bei Obstipation.

Indikation	Evidenz
nicht indiziert	als initiale Diagnostik bei Patienten mit chronischer Obstipation ohne Alarmzeichen oder fehlendem Verdacht auf zugrunde liegende Darmerkrankung
indiziert	bei Alarmsymptomen zum Ausschluss vor Darmerkrankungen
	bei Patienten > 50 Jahren, die noch keine Koloskopie zum Polypen-Screening hatten
	bei geplanter Dilatation benigner Stenosen

**Tab. 12.5** Triage bei Obstipation.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
intensivpflichtig (und Indikation zur Notfalltherapie)	massiv beeinträchtigte Patienten mit Gefährdung der Vitalfunktionen durch Infektion, Elektrolytstörungen oder drohende Perforation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (paralytischer) Ileus</li> <li>• Megakolon</li> <li>• Peritonitis</li> <li>• akute intestinale/kolonische Pseudoobstruktion (Ogilvie-Syndrom)</li> <li>• Intoxikationen (Blei, Quecksilber, Arsen)</li> </ul>
Hospitalisation (und rasches therapeutisches Vorgehen)	beeinträchtigte Patienten, bei denen Diagnostik und Therapie ambulant nicht durchführbar sind oder infolge obstipationsauslösender Grunderkrankungen Risiken bestehen, die einer Überwachung oder der Infrastruktur eines Krankenhauses bedürfen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stuhlverhalt/Subileus</li> <li>• Stenosen/Strukturen (mit geplanter endoskopische Dilatation)</li> <li>• Kolonkarzinom</li> <li>• schwere Divertikulitis</li> <li>• schwere neurologische Erkrankungen (Demenz, Morbus Parkinson, Paraplegie, Encephalitis disseminata)</li> <li>• Muskeldystrophie</li> <li>• Psychosen</li> <li>• Urämie, Hyperkalzämie</li> </ul>
ambulante Klärung	gering beeinträchtigte Patienten mit chronischer Symptomatik und guter Kooperation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• funktionelle Obstipation</li> <li>• Obstipation mit normalem oder verzögertem Transit</li> <li>• anorektale Defäkationsstörungen, Rektozele, Anismus</li> <li>• obstipationsdominantes Reizdarmsyndrom</li> </ul>

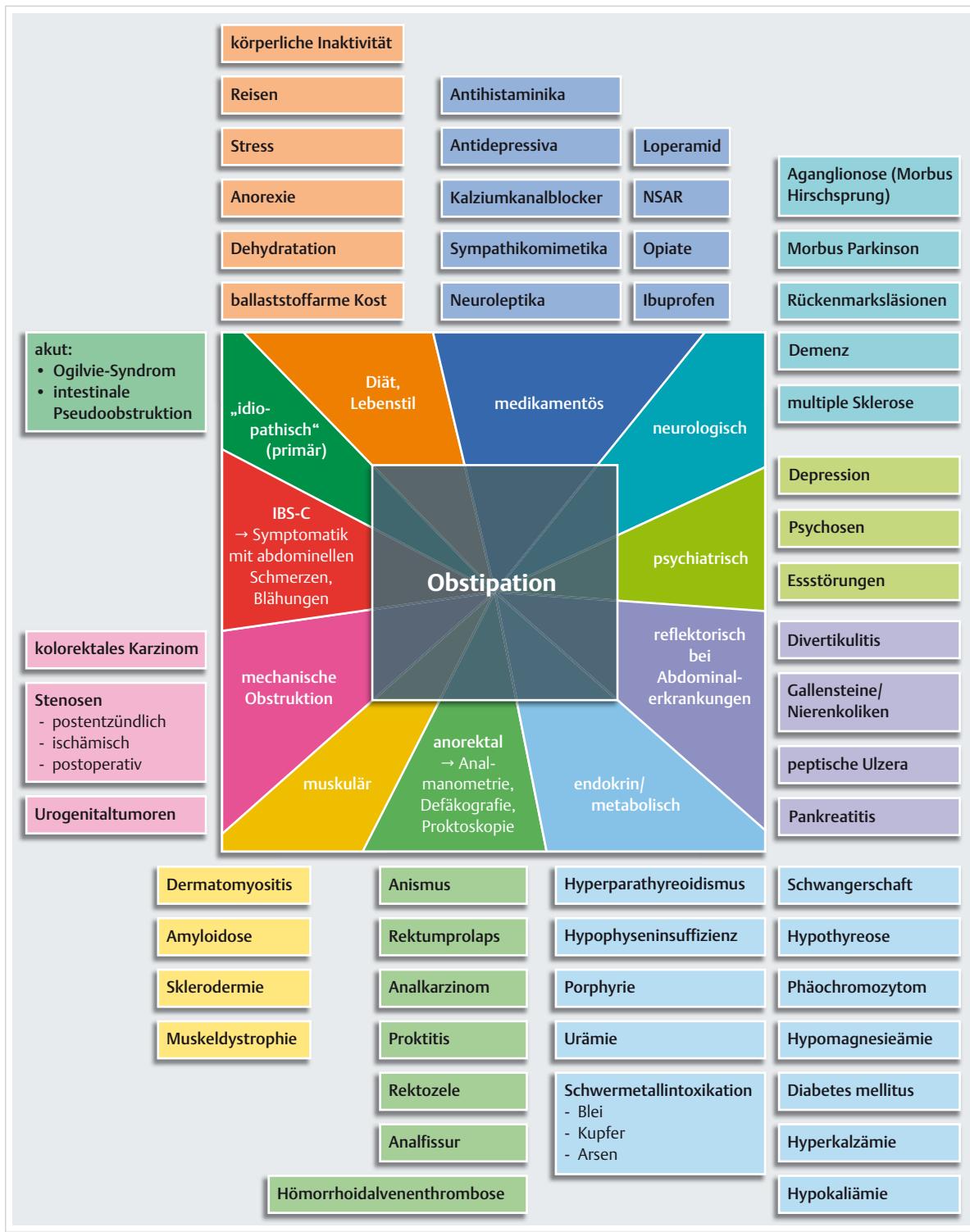


Abb. 12.2 Synopse der Differenzialdiagnosen bei Obstipation. Grundsätzlich gilt: Symptomatik erfragen! Nach körperlicher Untersuchung des Patienten erfolgt Screening-Diagnostik zum Ausschluss sekundärer Ursachen (Blutbild, Serumchemie mit Kalzium und Glukose, TSH). Bei Alarmzeichen ist die Koloskopie das Mittel der Wahl. IBS-C: Irritable Bowel Syndrome Constipation Type, TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon.



## 12.3 Primäre funktionelle Obstipation

III

### Merke

M!

Eine funktionelle Obstipation liegt vor, wenn mindestens 2 der in Kap. 12.1 „Definitionen“ genannten definierenden Kriterien vorliegen, ohne Laxanzien nur selten weiche Stühle auftreten und die Diagnosekriterien eines Reizdarmsyndroms fehlen.

► **Pathogenese.** Der Transport der Stuhlmasse im Kolon erfolgt schubweise durch phasische Massenbewegungen, die sich über den Tag verteilt in größeren Zeitabständen wiederholen. Die Transitzeit vom Zäkum bis zum Anus beträgt normalerweise etwa 12 h. Diese unwillkürlichen Massenbewegungen werden durch interne Reflexe ausgelöst, u. a. durch den sog. gastrokolischen Reflex. Gelangt die Stuhlmasse in den Rektosigmoidbereich, entsteht das Gefühl des Stuhldrangs. Wiederholt willkürliche Unterdrückung dieses Defäkationsreizes führt zum Erlöschen dieses wichtigen Signals (anorektale Hyposensibilität). Als weitere Faktoren können *ballaststoffarme Ernährung, Dehydratation, mangelnde körperliche Betätigung und Stressfaktoren* des Alltags wie Angst und hektische Lebensweise die normale Kolonmotorik hemmen und die Entwicklung einer Obstipation begünstigen.

► **Klinik und Therapie.** Die Mehrzahl der Patienten (rund 75 %) hat nur geringe Beschwerden, sucht keine ärztliche Hilfe oder führt eine Selbstmedikation durch. Diese Patienten sprechen typischerweise gut auf die allgemeinen Therapieprinzipien, d. h. die Wiedererziehung des Defäkationsrhythmus, genügend körperliche Betätigung und eine Vergrößerung der Stuhlmenge durch ballaststoffreiche Ernährung oder die Einnahme von Quellmitteln und osmotischen Laxanzien an. Bei Fehlen von Alarmzeichen oder fehlenden Hinweisen für eine sekundäre Ursache bedarf es keiner intensivierten Diagnostik. Die Kolontransitzeit ist typischerweise normal.

Demgegenüber profitieren Patienten mit sog. *therapie-refraktärer Obstipation*, die auf Allgemeinmaßnahmen und auch auf eine Therapie mit Quellmitteln (Flohsamenschalen, Sterculiae gummi) oder osmotischen Laxanzien (Laktulose, Polyethylenglykol [PEG]) nicht angesprochen haben, von einer weiterführenden Diagnostik. Dabei gilt es die schwierig zu behandelnde Obstipation mit verzögterer Kolontransitzeit von strukturellen oder funktionellen Defäkationsstörungen, bei denen die Kolontransitzeit normal oder ebenfalls verlängert sein kann, zu unterscheiden. Eine bewährte Methode zur Transitzeitbestimmung ist die Messung der Passage röntgendifizierter Marker in der Abdomenübersichtsaufnahme (► Abb. 12.3).

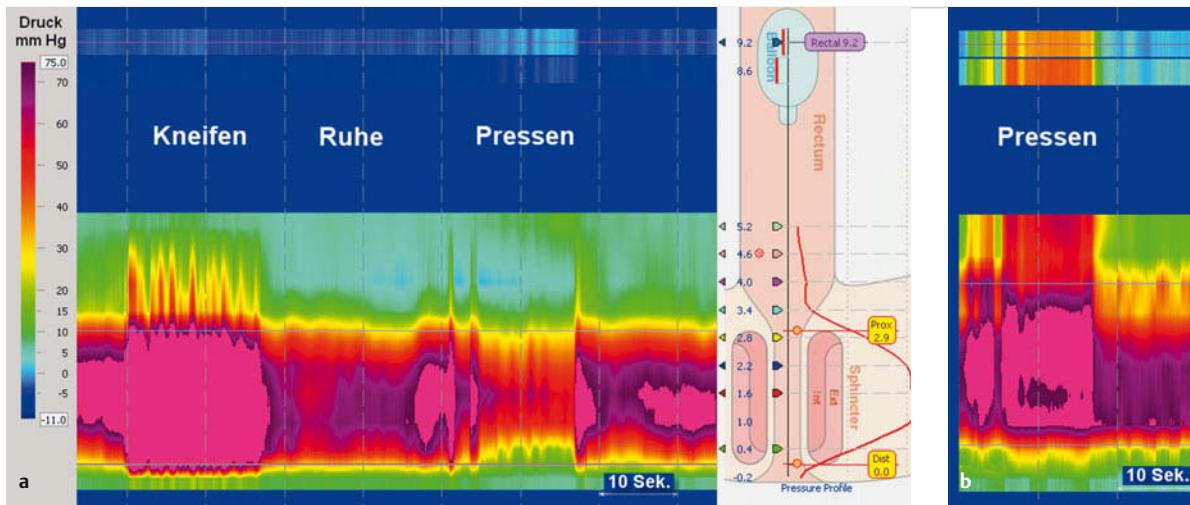


Abb. 12.3 Bestimmung der Kolonpassagezeit mit röntgendifzierten Markern. Schwere Obstipation mit Retention von 52 von 60 Markern nach 6 Tagen. 44-jährige Patientin.

► **Obstipation mit verzögter Kolontransitzeit.** Der „Slow Transit Constipation“ liegt eine *verlangsamte Passage* durch das gesamte Kolon zugrunde. Sie findet sich bei rund 20 % aller Patienten mit Obstipation. Allgemeinmaßnahmen, Ballaststoffe und die Gabe von Laktulose sind oft nicht effektiv, sodass Stimulanzien (Bisacodyl), ggf. in Kombination mit osmotischen Laxanzien vom Typ PEG eingesetzt werden. Wirksame Alternativen stellen neuere Laxanzien dar. Der prokinetisch wirksame 5-HT4-Agonist Prucaloprid triggert den peristaltischen Reflex und die Kolonmotilität und beschleunigt die Kolontransitzeit. Der selektive Chloridkanalaktivator Lubiproston (Amitiza) bewirkt eine vermehrte Flüssigkeitssekretion ins Darmlumen und damit eine weichere Stuhlkonsistenz und beschleunigt die Transitzeit.

## 12.4 Anorektale Defäkationsstörungen

Etwa 10 % der Patienten mit Obstipation haben Symptome einer funktionellen oder strukturellen Entleerungsstörung (s. ► Tab. 12.3). Eine funktionelle Obstruktion des Defäkationsweges findet sich beim Anismus oder der Beckenbodendysfunktion. Diese Störungen können nur mit funktionellen Untersuchungsmethoden (Analmano-



**Abb. 12.4 Analmanometrie.** Hochauflösende Analmanometrie mit 8 Drucksensoren im Analkanal und 2 Druckaufnehmern im Rektum (Skizze). Die kontinuierlich an den Drucksensoren gemessenen Druckamplituden (mmHg) werden interpoliert und sind farbkodiert gegen die Zeit aufgetragen.

- a Normalbefund in Ruhe, Druckanstieg beim Kneifen und Relaxation des Sphinkters beim Pressen.
- b Hochauflösende Analmanometrie bei einer Patientin mit funktioneller Entleerungsstörung (Anismus). Beim Pressen zeigt sich statt einer Relaxation (Druckabfall) eine paradoxe Kontraktion (Druckanstieg) des Analosphinkters (ähnlich dem Druckprofil beim Kneifen in ► Abb. 12.4a).

metrie mit Messung der anorektalen Perzeption und ggf. Ballonexpulsionstest, Defäkografie) erkannt werden [1], [7] (► Abb. 12.4).

### Merke



Vor Durchführung apparativ-technischer Untersuchungen (Analmanometrie, Defäkografie) sollten obstipationsauslösende Medikamente abgesetzt werden und eine rektal-digitale Untersuchung inklusive Beurteilung der Beckenbodenbeweglichkeit beim Kneifen und Pressen zur Erkennung einer Beckenboden- oder Defäkationsstörung erfolgen, ein Normalbefund schließt aber eine anorektale Defäkationsstörung nicht aus (dringende Empfehlung, mäßige Evidenz).

► **Anismus.** Hier kommt es beim Defäkationsvorgang statt zur normalen Relaxation zu einer paradoxen Kontraktion des Analosphinkters (► Abb. 12.4b). Therapie der Wahl ist eine spezialisierte Physiotherapie (Biofeedbacktherapie).

► **Beckenbodendysfunktion.** Bei der Beckenbodendysfunktion liegt eine Schwäche der Beckenbodenmuskulatur (z. B. bei Frauen nach mehreren vaginalen Entbindungen) vor. Beim Pressvorgang verhindern eine das physiologische Maß überschreitende Beckenboden senkung (Descending Perineum Syndrome) und eine vermindernde Öffnung des anorektalen Winkels die normale Rektumentleerung.

► **Rektozele.** Darüber hinaus kann auch eine große, stuhlretinierende Rektozele mit Ausbildung einer Intussuszeption zu einer *strukturell* bedingten Entleerungsstörung führen. Hier kann eine operative Therapie (STARR-Operation [Stapled transanal rectal Resection]) indiziert sein.

## 12.5 Sekundäre Obstipation

Am Beginn jeglicher Diagnostik und Therapie steht die Erkennung sekundärer Ursachen der Obstipation (► Tab. 12.1). Die Basisdiagnostik hierzu zeigt ► Tab. 12.2.

Bei plötzlich neu aufgetretener Obstipation muss besonders bei positiver Familienanamnese oder jenseits des 50. Lebensjahres eine vollständige Koloskopie durchgeführt und nach einem stenosierenden Kolonprozess wie *Kolonkarzinom* und *Divertikulitis* gesucht werden. Abdominalschmerzen und zunehmender Meteorismus sind zusätzliche Hinweise für eine Stenose im Kolon. Auch größere Kolonpolypen können ähnliche Beschwerden verursachen.

► **Intestinales Pseudoobstruktionssyndrom.** Das intestinale Pseudoobstruktionssyndrom mit Symptomen und Befunden der Kolonobstruktion *ohne* nachweisbare mechanische Obstruktion tritt akut (Ogilvie-Syndrom) oder chronisch rezidivierend auf. Obstipation ist bei chronisch rezidivierenden Formen häufig. Es werden primäre (idiopathische) und sekundäre Formen unterschieden (bei neurologischen Leiden, Sklerodermie, Muskeldystonie,

Endokrinopathien wie Hypoparathyreoidismus, Myxödem, retroperitonealen Malignomen, Psychosen, Medikamenten).

► **Morbus Hirschsprung und Megakolon.** Die kongenitale Aganglionose oder Hirschsprung-Krankheit lässt sich als eine meist im Säuglings- oder Kleinkindalter in Erscheinung tretende Obstruktion im distalen Kolon oder Rektum definieren. Klinisch entwickeln sich eine Obstipation und eine permanente Vergrößerung des Abdomens. Radiologisch findet sich typischerweise ein massiv dilatiertes Kolon (Megakolon). Die Ursache der Obstruktion liegt in einer durch das Fehlen der intramuralen Ganglienzellen im Bereich des Rektums oder Rektosigmoids bedingten Spastizität und fehlenden Relaxation dieses Darmabschnitts. Die Diagnose erfolgt durch Analmanometrie (Fehlen des anorektalen Inhibitionsreflexes) und histologische Untersuchung (Biopsien) des verengten Darmabschnitts. Röntgenologisch ist das Rektum segmentär verengt mit einer sekundären Dilatation der proximalen Kolonabschnitte. Bei den erworbenen Formen von Megakolon fehlt das verengte aganglionäre Darmsegment. Im Erwachsenenalter beobachtet man ein Megakolon gelegentlich im Rahmen endokriner, metabolischer, neuromuskulärer oder psychiatrischer Grundkrankheiten (► Tab. 12.1). Toxisches Megakolon s. Kap. 11.

## 12.6 Obstipation beim Reizdarmsyndrom

Obstipation ist häufig bei Patienten mit (obstipationsdominantem) Reizdarmsyndrom (Colon irritabile, Irritable Bowel Syndrome). Im Gegensatz zur funktionellen Obstipation stehen abdominalle Schmerzen und Blähungen im Vordergrund, die sich typischerweise nach dem Stuhlgang bessern. Vgl. Kap. 33.5.2.

## Literatur

Allgemeine Werke über Gastroenterologie s. Kap. 33 „Schmerzen im Bereich des Abdomens“.

### ► Übersichts- und Originalarbeiten

- [1] Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology* 2013; 144: 218–238
- [2] Fruehauf H, Fox M. Obstipation. *Gastroenterologe* 2008; 3: 488–496
- [3] Heinrich H, Sauter M, Fox M et al. Assessment of obstructive defecation by high-resolution anorectal manometry compared with magnetic resonance defecography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1310–1317
- [4] Lindberg G, Hamid SS, Malfertheiner P et al. World Gastroenterology Organisation Global Guideline Constipation – A Global Perspective. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 483–487
- [5] Rao SS, Ozturk R, Laine L. Clinical utility of diagnostic tests for constipation in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1605–1615
- [6] Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation – a European perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 697–710

### ► Leitlinien

- [7] American Gastroenterological Association; Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on Constipation. *Gastroenterology* 2013; 144: 211–217
- [8] Andresen V, Enck P, Frieling T et al. S 2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)1 – AWMF-Registrierungsnummer: 021/019. *Z Gastroenterol* 2013; 51: 651–672
- [9] ASGE Standards of Practice Committee; Cash BD, Acosta RD, Chandrasekhara V et al. The role of endoscopy in the management of constipation. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 563–565
- [10] Layer P, Andresen V, Pehl C et al. S 3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie und Therapie. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 237–293

# Kapitel 13

## Ikterus

13.1	Überblick und Einteilung	396
13.2	Differenzialdiagnostisches Management	401
13.3	Spezielle Differenzialdiagnose des Ikterus	407



# 13 Ikterus

D. Moradpour, H. E. Blum

## 13.1 Überblick und Einteilung



### Kernpunkte

- Als Ikterus bezeichnet man die Gelbfärbung von Körperflüssigkeiten und Geweben durch eine Zunahme des Bilirubins.
- Die pathophysiologische Einteilung des Ikterus richtet sich nach der zugrunde liegenden Störung des Bilirubinstoffwechsels; klinisch unterscheidet man hämolytische (prähepatische), hepatozelluläre (parenchymatöse) und cholestarische (intra- und extrahepatische) Formen.
- Wegweisend bei der Differenzialdiagnose des Ikterus ist die Bestimmung des totalen und des direkt reagierenden, konjuguierten Bilirubins im Serum.
- Bei vorwiegend konjuguierten Hyperbilirubinämien ist es wegen der therapeutischen Konsequenzen klinisch entscheidend, rasch zwischen obstruktiver (v. a. Behinderung des Galleabflusses in den extrahepatischen Gallenwegen) und nicht obstruktiver Cholestase zu unterscheiden.
- Bei Erkrankungen mit im Vordergrund stehender Leberzellschädigung (hepatozellulärer Ikterus) ist die Differenzialdiagnose zwischen Virushepatitis, toxischen bzw. medikamentösen Hepatopathien und Autoimmunhepatitis am wichtigsten.

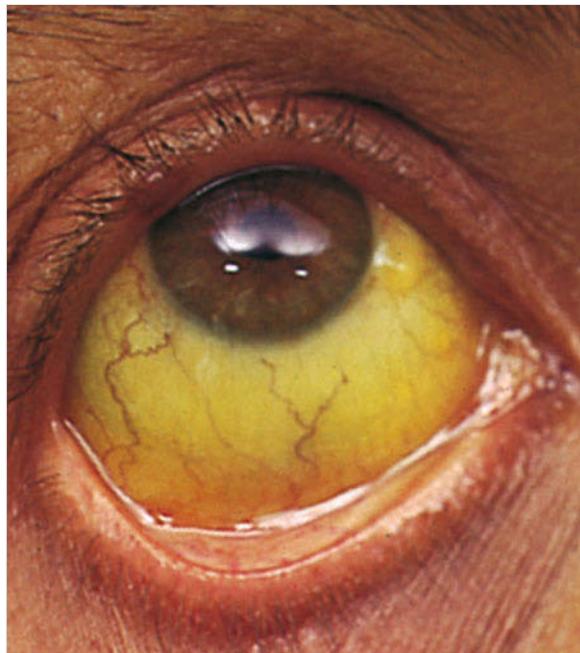


Abb. 13.1 Sklerenfarbe bei Ikterus.



### Definition

Unter Ikterus versteht man die Gelbfärbung von Körperflüssigkeiten und Geweben durch eine Zunahme des *Bilirubins*. Bei einer Serumkonzentration über 2,0–2,5 mg/dl (34–43 µmol/l) ist eine gelbliche Verfärbung der Skleren (► Abb. 13.1), bei Konzentrationen über 3,0–4,0 mg/dl (51–68 µmol/l) auch der Haut erkennbar.

### Wissenswertes

#### Physiologie des Bilirubinstoffwechsels

Die Klassifikation der verschiedenen Ikterusformen und die korrekte Interpretation der Laborbefunde leiten sich vom Bilirubinstoffwechsel ab (► Abb. 13.2). Der Hauptanteil des Bilirubins (80–85 %) entsteht im retikuloendothelialen System beim Abbau des Hämoglobins, das aus gealterten Erythrozyten freigesetzt wird. Weitere Bilirubinquellen sind Myoglobin und andere Häm-enthaltende Proteine sowie ein kleiner, sich rasch umsetzender Pool an freiem Häm. Täglich werden etwa 300 mg (0,5 mmol)

Bilirubin gebildet. Das sog. „Shunt-Bilirubin“ entsteht aus dem Hämoglobin von Erythrozyten und Erythrozytenvorstufen, die vorzeitig im Knochenmark abgebaut werden. Diese normalerweise geringe Fraktion nimmt bei ineffektiver Erythropoese zu (Dyserythropoese).

Im Blut wird das Bilirubin an Albumin gebunden. Nur eine minimale Menge liegt in freier Form vor. Nach der Aufnahme in die Hepatozyten wird es an Bilirubin-bindende Proteine (Ligandin = Glutathion-S-Transferasen) gebunden, von der mikrosomalen UDP-Glucuronyltransferase mit Glucuronsäure konjugiert und damit wasserlöslich gemacht. Die Sekretion von Bilirubindiglucuronid in den Gallekanalikulus erfolgt hauptsächlich durch den Transporter MRP2 (Multidrug Resistance-associated Protein 2). Das mit der Galle ausgeschiedene Bilirubindiglucuronid wird im terminalen Ileum und Kolon durch bakterielle Enzyme in Urobilinogen umgewandelt, aus dem durch Oxidation Urobilin und Stercobilin entstehen. Urobilinogen wird im terminalen Ileum und Kolon resorbiert, über die Pfortader der Leber zugeleitet und erneut über die Galle ausgeschieden (enterohepatischer Kreislauf). Dabei können kleine Mengen von Urobilinogen der hepatischen Extraktion entgehen und renal ausgeschieden werden.

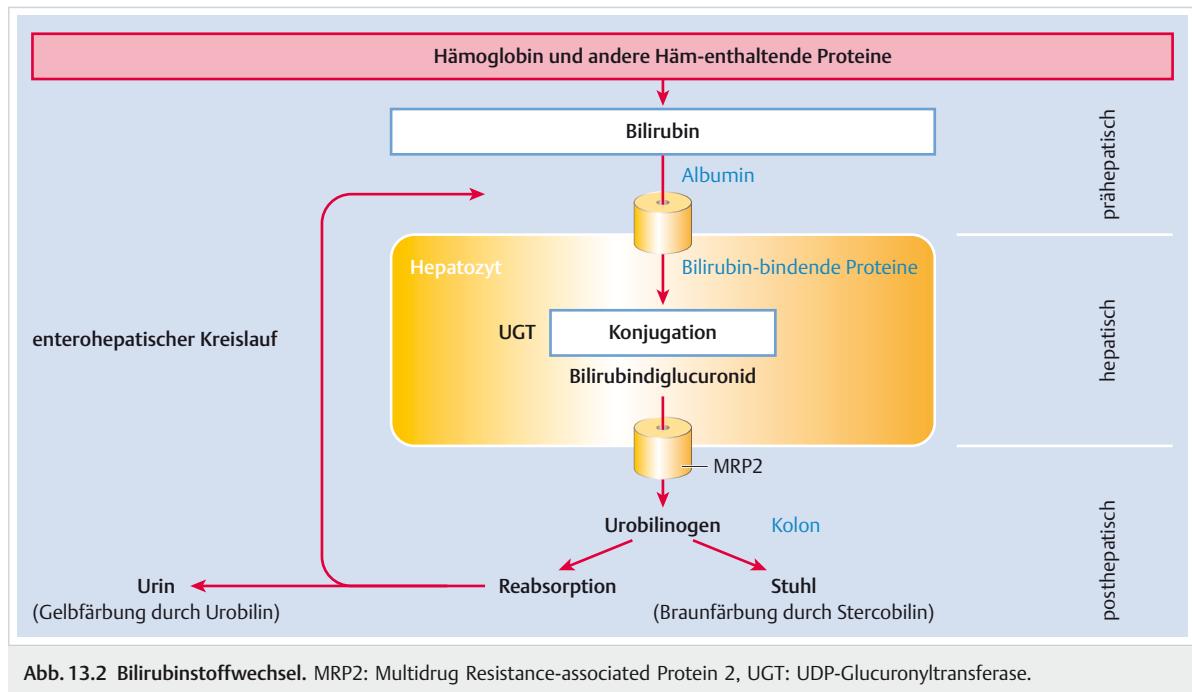


Abb. 13.2 Bilirubinstoffwechsel. MRP2: Multidrug Resistance-associated Protein 2, UGT: UDP-Glucuronyltransferase.

### 13.1.1 Pathophysiologische Einteilung des Ikterus

Die durch eine Hyperbilirubinämie und das klinische Symptom des Ikterus gekennzeichneten Störungen können bei verschiedenen Schritten des Bilirubinstoffwechsels auftreten. Häufig liegen mehrere Defekte kombiniert vor.

Pathophysiologisch kann man unterscheiden

- Ikterus durch gesteigerte Bilirubinproduktion (in erster Linie Hämolyse, aber auch Abbau ausgedehnter Hämatome und Dyserythropoese)
- Ikterus durch Verdrängung des Bilirubins aus der Albuminbindung (gewisse endogene [z. B. freie Fettsäuren] und exogene Substanzen [in erster Linie Medikamente, z. B. Sulfonamide])
- Ikterus durch verminderte hepatische Aufnahme des Bilirubins (reduzierte Durchblutung der Sinusoide, z. B. bei Rechtsherzinsuffizienz oder portosystemischen Shunts, kompetitive Hemmung durch gewisse endo- und exogene Substanzen, einige Fälle von Gilbert-Syndrom, s. Kap. 13.1.2)
- Ikterus durch Störung der Bilirubinkonjugation (Gilbert-Syndrom, Crigler-Najjar-Syndrom Typ I und II, Neugeborenenikterus, Brustmilchikterus, endogene [z. B. Schilddrüsenhormone bei Hyperthyreose] oder exogene Substanzen [z. B. Ethinylestradiol])
- Ikterus durch Störung der Bilirubinsekretion (verschiedene Formen der hepatozellulären Schädigung sowie der intra- und extrahepatischen Cholestase, Dubin-

Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom, gewisse endo- und exogene Substanzen, s. Kap. 13.1.2)

Die Ausscheidung von Bilirubin aus der Leberzelle in die Gallenkanalikuli ist der limitierende Schritt im Bilirubinstoffwechsel. Die Glukuronidierung des Bilirubins hingegen ist eine relativ stabile Funktion mit hoher Reservekapazität. Der Ikterus bei *hepatozellulärer Schädigung* im Rahmen akuter und chronischer Leberkrankheiten ist deshalb gekennzeichnet durch eine überwiegende Zunahme des konjugierten Bilirubins. Infolge der Bilirubinurie (immer konjugiert) ist der Urin tiefbraun gefärbt. Die Stuhlfarbe hängt vom Grad der Hepatozytenschädigung ab: Je ausgeprägter die Schädigung, umso mehr entfärbt sich der Stuhl. Das Verschwinden der Urobilinogenurie ist deshalb Zeichen einer besonders schweren Leberschädigung.

Bei *biliärer Obstruktion* ist vor allem das konjugierte Bilirubin im Serum erhöht. Beim kompletten Verschluss der Gallenwege ist der Stuhl entfärbt (acholisch) und Urobilinogen im Urin nicht nachweisbar, da kein Bilirubin in den Darm gelangt. Ist bei sonst normaler Leberfunktion nur der rechte oder der linke Gallengang verlegt, kommt es durch Steigerung der Bilirubinsekretion der Gegenseite nicht zu einer Hyperbilirubinämie.



## 13.1.2 Klinische Einteilung des Ikterus

Ausgehend von der Pathophysiologie der verschiedenen Ikterusformen können diese klinisch unterteilt werden in (► Tab. 13.1)

- hämolytische (prähepatische),
- hepatzelluläre (parenchymatöse) und
- cholestatische (intra- und extrahepatische) Formen.

► Tab. 13.2 zeigt die häufigsten sowie seltene, klinisch relevante Ursachen von Ikterus.

Am Anfang der differenzialdiagnostischen Klassifizierung des Ikterus steht die Bestimmung des gesamten und des direkt reagierenden Bilirubins im Serum. Praktisch entspricht das direkt reagierende dem *konjugierten* Bilirubin.

### Unkonjugierte Hyperbilirubinämie

Bei vorwiegend unkonjugierter Hyperbilirubinämie muss durch Prüfung der Hämolyseparameter in erster Linie ein *hämolytischer Ikterus* ausgeschlossen werden. Dieser ist im Allgemeinen mild. Bei Serumbilirubinwerten von über  $68-86 \mu\text{mol/l}$  (4–5 mg/dl) besteht der Verdacht auf eine

Tab. 13.1 Wichtigste Ursachen des Ikterus.

pathophysiologischer Mechanismus	klinische Ursachen
hämolytischer Ikterus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämolyse</li> </ul>
hepatzellulärer Ikterus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• isolierte nicht hämolytische Hyperbilirubinämien           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ unkonjugierte Hyperbilirubinämien (Gilbert-Syndrom, Crigler-Najjar-Syndrom Typ I und II)</li> <li>◦ konjugierte Hyperbilirubinämien (Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom)</li> </ul> </li> <li>• virale und andere infektiöse Hepatitiden           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ akute Hepatitis A, B, C, D, E</li> <li>◦ chronische Hepatitis B, C, D (E bei Immunsuppression)</li> <li>◦ Epstein-Barr-Virus-Infektion, Zytomegalievirus-Infektion etc.</li> <li>◦ Leptospirose, Q-Fieber etc.</li> </ul> </li> <li>• Autoimmunhepatitis</li> <li>• toxische und medikamentöse Hepatopathien           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ z. B. Alkohol, Knollenblätterpilzintoxikation (<i>Amanita phalloides</i>), Medikamente (Isoniazid u.v.a.)</li> </ul> </li> <li>• Leberzirrhose           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ chronische Virushepatitis, alkoholische und nichtalkoholische Steatohepatitis, Autoimmunhepatitis, Hämochromatose, Morbus Wilson, <math>\alpha_1</math>-Antitrypsin-Mangel etc.</li> </ul> </li> <li>• hepatovenöse Ursachen           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Stauungsleber, Budd-Chiari-Syndrom, Veno-occlusive Disease (Sinusoidal Obstruction Syndrome)</li> </ul> </li> </ul>
cholestatischer Ikterus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intrahepatische Cholestase           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ hepatzellulär (z. B. virale oder alkoholische bzw. nichtalkoholische Hepatitis)</li> <li>◦ medikamentös (z. B. Chlorpromazin)</li> <li>◦ intrahepatische Schwangerschaftscholestase</li> <li>◦ familiäre rezidivierende benigne Cholestase</li> <li>◦ primäre oder sekundäre biliäre Zirrhose</li> <li>◦ primäre oder sekundäre sklerosierende Cholangitis</li> <li>◦ Sepsis</li> <li>◦ postoperativer Ikterus</li> </ul> </li> <li>• extrahepatische Cholestase           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Cholelithiasis</li> <li>◦ Tumor (Gallengangs-, Papillen- oder Pankreaskopfkarzinom)</li> <li>◦ postoperative oder postentzündliche Struktur</li> <li>◦ Pankreatitis (evtl. mit Pseudozyste)</li> <li>◦ Parasiten (<i>Fasciola hepatica</i>, <i>Ascaris lumbricoides</i>, <i>Clonorchis sinensis</i>, <i>Opisthorchis viverrini</i>)</li> <li>◦ Gallenwegsanomalien (Atresie, Choledochuszyste etc.)</li> </ul> </li> </ul>

Tab. 13.2 Häufigste und seltene, folgenreiche Ursachen von Ikterus (Auswahl).

häufigste Ursachen	seltere, klinisch relevante Ursachen (Problem)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatitis (viral, toxicisch bzw. medikamentös, autoimmun)</li> <li>• extrahepatische Cholestase (Steinverschluss, Pankreaskarzinom, Pankreaspseudozyste)</li> <li>• dekomprimierte Leberzirrhose</li> <li>• Gilbert-Syndrom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbus Wilson (→ akutes Leberversagen)</li> <li>• akute Schwangerschaftsfettleber</li> <li>• Budd-Chiari-Syndrom (→ akutes Leberversagen bei akuter Form; portale Hypertonie bei chronischer Form)</li> </ul>

zusätzliche hepatobiliäre Erkrankung. Richtungweisend sind Zeichen der Hämolyse (Retikulozyten ↑, LDH ↑, Haptoglobin ↓). Eine Anämie ist nicht obligat. Sie tritt erst bei ungenügender Kompensation der verkürzten Erythrozytenlebensdauer und gesteigerten Erythropoese auf. Die Leberwerte sind meistens normal.

Selten kommt es beim Abbau *ausgedehnter Hämatome* zu einer transienten Hyperbilirubinämie.

Eine seltene Form der überwiegend unkonjugierten Hyperbilirubinämie ist der Ikterus bei *Dyserythropoese*. Bei *hämatologischen Erkrankungen* mit vorzeitigem Abbau abnormer Erythrozytenvorstufen im Knochenmark (z.B. bei myelodysplastischem Syndrom oder perniziöser Anämie) kommt es zu einer Zunahme des „*Shunt-Bilirubins*“. Die klinische Symptomatik ist durch die Anämie geprägt. Im Gegensatz zum hämolytischen Ikterus ist die Retikulozytenzahl normal oder vermindert und das Haptoglobin normal.

Eine verminderte hepatische Bilirubinaufnahme ist Ursache der vorwiegend unkonjugierten Hyperbilirubinämie bei einer *Rechtsherzinsuffizienz* oder bei spontanen oder therapiebedingten *portosystemischen Shunts*.

Die häufigste Ursache einer vorwiegend unkonjugierten Hyperbilirubinämie beim Erwachsenen ist das *Gilbert-Syndrom*. Die Diagnose basiert im Wesentlichen auf dem Ausschluss anderer Ursachen einer unkonjugierten Hyperbilirubinämie. In einigen Fällen ist auch die Bilirubinaufnahme in die Leberzellen vermindert.

Sehr selten ist beim Erwachsenen ein *Crigler-Najjar-Syndrom Typ II* mit Einschränkung der Bilirubinglukuronidierung bei sonst völlig normaler Leberfunktion.

Erworbenen Störungen der Bilirubinkonjugation können durch exogene (z.B. Ethinylestradiol) und endogene Substrate hervorgerufen werden (z.B. Schilddrüsenhormone bei Hyperthyreose), die bei ihrer Biotransformation mit Bilirubin um die UDP-Glucuronyltransferase konkurrieren oder diese unspezifisch hemmen. Auch beim *Neugeborenenikterus* und *Brustmilchikterus* ist die Bilirubinkonjugation gestört. Die Pathogenese dieser Ikterusformen ist aber komplex.

## Konjugierte Hyperbilirubinämie

Die vorwiegend konjugierte Hyperbilirubinämie beruht ganz überwiegend auf *hepatobiliären Erkrankungen*.

### Merke



Bei vorwiegend konjugierter Hyperbilirubinämie muss wegen der therapeutischen Konsequenzen zwischen obstruktiver und nicht obstruktiver Cholestase unterschieden werden.

Bei *obstruktiver*, in der Regel durch eine Behinderung des Galleabflusses in den extrahepatischen Gallenwegen bedingter Cholestase sind invasive (endoskopisch- bzw. ra-

diologisch-interventionelle oder chirurgische) Maßnahmen indiziert, um das mechanische Hindernis zu beseitigen bzw. zu überbrücken. Diese Maßnahmen sind hingegen nicht angezeigt bei nicht obstruktiver, durch gestörte hepatozelluläre Gallesekretion oder Obstruktion der kleinen intrahepatischen Gallenwege bedingter Cholestase.

Sehr selten sind genetische Störungen der Bilirubinexkretion beim Erwachsenen: das *Dubin-Johnson-Syndrom* und das *Rotor-Syndrom*. Charakteristisch ist dabei die wechselnd starke Zunahme des konjugierten Bilirubins im Serum bei sonst normalen Leberwerten. Auch die Leberhistologie ist normal, abgesehen von der Ablagerung eines braunschwarzen Pigments beim Dubin-Johnson-Syndrom.

Fremdstoffe, in erster Linie *Toxine und Medikamente*, können an mehreren Stellen des Bilirubinstoffwechsels eingreifen, woraus vorwiegend unkonjugierte oder vorwiegend konjugierte Hyperbilirubinämien resultieren können. Die Diagnose beruht in der Regel auf einer sorgfältigen Anamnese (Medikamente und berufliche Exposition).

### 13.1.3 Generelle klinische Symptome

► **Allgemeinsymptome.** Allgemeinsymptome wie bei einem grippalen Infekt mit Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Arthralgien vor Beginn des Ikterus sprechen für eine Hepatitis. Uncharakteristische, seit mehreren Wochen bestehende oder zunehmende allgemeine Beschwerden mit Inappetenz und Gewichtsverlust sprechen eher für einen Tumorverschluss.

► **Schmerzen.** Heftige Schmerzattacken sind typisch für die Cholelithiasis. Bei akuter Stauungsleber oder Lebermetastasen mit Infiltration der Leberkapsel kann es ebenfalls zu starken Schmerzen kommen. Druckgefühl bis mäßig starke Schmerzen werden bei Leberabszess, Cholangitis, Hepatitis oder Echinokokkose beobachtet. Ein schmerzloser Ikterus hingegen legt einen extrahepatischen Tumorverschluss nahe.

► **Leber- und/oder Milzvergrößerung.** Die Palpation des unteren Leberrandes in Verbindung mit der perkutorischen Bestimmung der Leber-Lungen-Grenze ermöglicht eine Beurteilung der Lebergröße. Wird das normale Maß von 9–12 cm in der Medioklavikularlinie deutlich überschritten, liegt eine Hepatomegalie vor, die der weiteren Abklärung bedarf. Auch die Konsistenz der Leber und die Leberoberfläche können bei günstigen Untersuchungsbedingungen beurteilt werden. Eine vergrößerte, mäßig derb palpable Gallenblase spricht für Tumorverschluss (*Courvoisier-Zeichen*). Eine palpable Splenomegalie besteht oft beim hämolytischen Ikterus bzw. hepatozellulären Ikterus mit portaler Hypertension (Leberzirrhose),



nicht aber beim cholestatischen Ikterus. Die Kombination von Leber- und Milzvergrößerung (Hepatosplenomegalie) wird beobachtet bei Leberkrankheiten mit portaler Hypertension, Beteiligung des retikuloendothelialen Systems beider Organe, z.B. im Rahmen einer Speicherkrankheit oder einer hämatologischen oder lymphatischen Systemerkrankung, bei Sepsis und verschiedenen Virusinfektionen.

► **Fieber.** Fieber ist uncharakteristisch und kommt bei Hepatitis und den anderen infektiösen Ikterusformen oft vor Beginn oder gleichzeitig mit Auftreten des Ikterus vor. Auch der medikamentös induzierte Ikterus beginnt gelegentlich mit einem Fieberschub. Eine Cholangitis macht oft intermittierendes Fieber.

► **Aszites.** Aszites kommt mit Ausnahme des hämolytischen Ikterus bei allen Ikterusformen vor, am häufigsten bei der Leberzirrhose. Aszitesmengen unter 1 l sind durch klinische Untersuchung schwer feststellbar. Wesentlich sensitiver ist die Sonografie (100–200 ml). Aszites kann vorgetäuscht werden durch Gravidität, große Ovarialzysten, Retentionsblase, Fettansatz sowie Meteorismus.

► **Pruritus.** Pruritus ist typisches Zeichen der intra- oder extrahepatischen Cholestase, kann dem Ikterus oft über längere Zeit vorausgehen (z.B. bei primär biliärer Zirrhose) und kann das Allgemeinbefinden schwer beeinträchtigen. Betroffen vom Juckreiz sind vor allem die Extremitäten, Fußsohlen und Handinnenflächen, seltener der Stamm, sehr selten Gesicht und Genitale. Blutungen und Infektionen der Haut entstehen meist sekundär als Kratzeffekte.

► **Ausscheidungen.** Acholischer Stuhl ist charakteristisch für einen kompletten Verschlussikterus. Gleichzeitig kommt es durch vermehrte renale Bilirubinausscheidung zur Dunkelfärbung des Urins.

► **Hautveränderungen.** Bei akuter Hepatitis können bei 5–20% der Patienten bereits im Prodromalstadium *Exantheme* auftreten. Es handelt sich dabei um urtikarielle Exantheme oder Exantheme, die Masern- oder Scharlachexantheme imitieren. Immunkomplexe und Kryoglobuline können bei Hepatitis B und C zu vaskulitischen Hautveränderungen (z.B. Purpura) führen. Im Kindesalter, vor allem bei Jungen zwischen 2 und 4 Jahren, kann die Hepatitis B von einer *Acrodermatitis papulosa eruptiva (Gianotti-Crosti-Syndrom)* begleitet sein.

Chronische Leberkrankheiten sind häufig von sehr verschiedenartigen Hautveränderungen begleitet (s. Kap. 13.3.5 „Leberzirrhose“). Typisch sind sternförmige Teleangiektasien (*Spider naevi*), die vor allem im Abflussgebiet der V. cava superior, also Gesicht, obere Thoraxvorderwand, Nacken, Vorderarme und Handrücken lokalisiert sind. Bei gezielter Kompression der zentralen Arteriole

verschwindet die Gefäßzeichnung oder blasst deutlich ab. Spider naevi sind nicht nur bei Leberkrankheiten zu beobachten, sondern können auch während der Schwangerschaft, bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva, aber auch bei Gesunden auftreten.

In den Kreis der vaskulären Hautveränderungen gehört auch das *Palmarerythem*, vor allem am Daumen- und Kleinfingerballen, aber auch an den Fingern unter Aussparung der Handinnenfläche. Auch das Palmarerythem kann bei Lebergesunden u.a. in der Schwangerschaft, bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva und bei Hyperthyreose gelegentlich beobachtet werden.

Auch *trophische Hautveränderungen* sind bei chronischen Leberkrankheiten typisch. Sie manifestieren sich als dünne Haut mit Verlust des subkutanen Fettgewebes, starker Fältelung und feinsten Teleangiektasien („Geldschein Haut“).

► **Behaarung.** Der Behaarungstyp ist beim chronisch Leberkranken, besonders bei Leberzirrhose, häufig durch weitgehenden Schwund oder Verlust der Brust-, Abdominal-, Axillar- und Schambehaarung verändert. Ursache sind wahrscheinlich Veränderungen im Hormonstatus, die sich bei Männern auch als *Gynäkomastie* manifestieren können.

► **Nagelveränderungen.** Veränderungen der Nägel sind bei chronischen Leberkrankheiten häufig: weißliche Streifung der Nägel, opake Nägel mit dünnem Nagelfalz, Koilonychie bei Hämochromatose oder bläuliche Verfärbung der Lunulae bei Morbus Wilson. Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger kommen auch bei chronischen Leberkrankheiten vor.

► **Muskelatrophie.** Bei der Inspektion des chronisch Leberkranken, insbesondere bei fortgeschrittener Leberzirrhose, fällt häufig ein Schwund besonders der Extremitätenmuskulatur auf, der im Einzelfall mit einer Zunahme des Bauchumfangs durch Aszites kontrastiert.

► **Hämorrhagische Diathese.** Sowohl bei schweren akuten wie auch bei chronischen Leberkrankheiten bestehen häufig Zeichen einer hämorrhagischen Diathese.

► **Weitere spezielle Symptome.** Einige Hautveränderungen geben Hinweise auf spezifische Leberkrankheiten, z.B. gräulich-bräunliche Hyperpigmentierung bei Hämochromatose, *Xanthelasmen* bei länger bestehender primär biliärer Zirrhose mit ausgeprägter Hypercholesterinämie, Porphyriendermatose vor allem bei Porphyria cutanea tarda. Für die portale Hypertension kann eine vermehrte Venenzeichnung der vorderen Bauchdecke ein Hinweis sein. Diese Venen können prall gefüllt und auch palpabel sein (*Caput medusae*).

## 13.2 Differenzialdiagnostisches Management

Das differenzialdiagnostische Vorgehen bei Ikterus richtet sich zunächst danach, ob eine unkonjugierte oder eine konjugierte Hyperbilirubinämie vorliegt, also das indirekt oder direkt reagierende Bilirubin im Serum erhöht ist. Bei vorwiegend konjugierten Hyperbilirubinämien muss dann zwischen obstruktiver und nicht obstruktiver Cholestase unterschieden werden.

Grundlage der Diagnostik sind Anamnese, klinische Untersuchung und einige wenige laborchemische Tests (AST [GOT], ALT [GPT], alkalische Phosphatase [AP], γ-GT) (► Tab. 13.3). Für die weitere Differenzialdiagnose steht als nicht invasives Verfahren die Sonografie zur Verfügung, die in der Regel bei obstruktiver Cholestase eine Erweiterung der extrahepatischen Gallenwege anzeigt.

Die eindeutige Unterscheidung zwischen obstruktiver und nicht obstruktiver Cholestase und eine ätiologische Zuordnung (vor allem Stein versus Tumor) ermöglichen die Magnetresonanzcholangiografie (MRC) bzw. -cholangiopankreatikografie (MRCP), die endoskopische retrograde Cholangiografie (ERC) bzw. -Cholangiopankreatikografie (ERCP) oder, wenn Letztere nicht durchgeführt werden kann, die perkutane transhepatische Cholangiografie (PTC). Bei der ERCP bzw. PTC können Bürstenzytologien und ggf. Biopsien zur histologischen Untersuchung entnommen und therapeutische Eingriffe (endoskopische Papillotomie, Einlage von Gallengangsendoprothesen bzw. Drainagen) durchgeführt werden.

Nachfolgend werden die einzelnen diagnostischen Schritte und Verfahren erläutert.

### 13.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

► **Anamnese.** Wichtige anamnestische Hinweise sind Bluttransfusionen oder Verabreichung von Blutprodukten vor Einführung des anti-HCV-Screenings anfangs der 1990er Jahre (Hepatitis C), intravenöser Drogenabusus (Hepatitis B, C und D), sexuelle Kontakte (insbesondere Hepatitis B), Auslandsaufenthalte (Hepatitis A und E, Amöbenabszess), Alkoholabusus sowie Toxin- oder Medikamentenexposition und koexistierende Faktoren (z. B. Adipositas, Diabetes mellitus, Sprue, Rechtsherzinsuffizienz).

► **Klinische Untersuchung.** Die palpatorische Beurteilung von Leber und Milz (s. Kap. 13.1.3, Abschnitt „Leber- und/oder Milzvergrößerung“) dient heute vor allem einer Erstorientierung und der Erfassung grober Abweichungen von der Norm. Die Sonografie erlaubt eine exakte Beurteilung der Leber und Milz sowie die Unterscheidung zwischen einer diffusen und einer durch fokale Prozesse verursachten Lebervergrößerung.

#### Merke

Da viele Leberkrankheiten Rückwirkungen auf andere Organe oder Organsysteme haben und umgekehrt primär extrahepatische Krankheiten (z. B. Rechtsherzinsuffizienz, hämatologische oder lymphatische Systemerkrankungen) die Struktur und Funktion der Leber beeinflussen können, sollte die Beurteilung der klinischen Symptome immer im Kontext einer vollständigen klinischen Untersuchung erfolgen.



Insbesondere die Suche nach Hautveränderungen kann wichtige Hinweise auf eine Lebererkrankung liefern (s. Kap. 13.1.3).

**Tab. 13.3** Basisdiagnostik bei Ikterus.

Untersuchungen	Beispiel
Anamnese?	seit wann? Schmerzen? Risikofaktoren für Virushepatitis, Medikamente, Alkohol, Autoimmunerkrankungen, Begleitsymptome, z. B. Fieber, Übelkeit, Pruritus, neurologische Symptome (z. B. bei Morbus Wilson), Gelenksymptome, Ernährung (Pilze)
körperliche Untersuchung?	Hautzeichen?, Lebergröße?, Aszites?
Labor	totales und direktes Bilirubin, AST, ALT, AP, γ-GT, Quick-Wert, Serumalbumin, ggf. Hepatitisserologie, ggf. Autoantikörper
bildgebende Verfahren:	Sonografie

ALT: Alanin-Aminotransferase, AP: alkalische Phosphatase, AST: Aspartat-Aminotransferase, γ-GT: γ-Glutamyltranspeptidase



**Tab. 13.4** Klinisch-chemische Diagnostik bei hepatobiliären Erkrankungen.

Leitbefunde	Laborparameter
hepatozelluläre Integrität („Hepatitis“)	ALT (GPT), AST (GOT)
biliäre Integrität („Cholestase“)	AP, γ-GT
hepatozelluläre Synthese- und Exkretionsleistung	Quick-Wert bzw. INR (Gerinnungsfaktoren), Serumalbumin, Bilirubin
ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, γ-GT: γ-Glutamyltranspeptidase, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase	

**Tab. 13.5** Laborbefunde bei verschiedenen Hepatopathien.

Hepatopathie	Serumbilirubinerhöhung	Transaminasen	alkalische Phosphatase	Quick-Wert	γ-Globuline
Gilbert-Syndrom	unkonjugiert	normal	normal	normal	normal
Dubin-Johnson-Syndrom	konjugiert	normal	normal	normal	normal
akute Hepatitis	vorwiegend konjugiert	↑ ↑ ↑	↑	normal – ↓ ↓ ↓	normal
chronische Hepatitis	vorwiegend konjugiert	↑ – ↑ ↑	normal – ↑	normal – ↓	normal – ↑ ↑ ↑
Leberzirrhose	vorwiegend konjugiert	normal – ↑	normal – ↑	normal – ↓ ↓ ↓	↑ – ↑ ↑
Cholestase	vorwiegend konjugiert	↑ – ↑ ↑	↑ ↑ ↑	normal – ↓ ↓ (normal nach i. v. Vitamin K)	normal
Raumforderung	vorwiegend konjugiert	normal – ↑	↑ ↑	normal – ↓ (spät)	normal

## 13.2.2 Labordiagnostik

Der effiziente Einsatz klinisch-chemischer Laboruntersuchungen setzt voraus, dass gezielt und rational diejenigen Parameter ausgewählt werden, die zur Klärung der diagnostischen Fragestellung beitragen können (► Tab. 13.4 und ► Tab. 13.5).

### Parameter der hepatzellulären Schädigung

Die wichtigsten Marker einer hepatzellulären Schädigung sind

- Aspartat-Aminotransferase (AST = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GOT) und
- Alanin-Aminotransferase (ALT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GPT).

Während die AST zytoplasmatisch und mitochondrial lokalisiert ist, ist die ALT rein zytoplasmatisch lokalisiert. Bei erhöhten Transaminasen, insbesondere der AST, müssen extrahepatische Ursachen (u. a. Herzinfarkt, Muskel-erkrankungen, Trauma) ausgeschlossen werden. Der AST: ALT-Quotient ist typischerweise > 2 bei alkoholischer Hepatopathie und < 1 bei Virushepatiden. Die höchsten Transaminasenwerte finden sich bei akuter Hepatitis (AST und ALT über das 10-Fache der Norm). Bei Verschlussikterus bleiben die Transaminasen in der Regel auf Werten unter dem 10-Fachen der Norm. Leicht bis mäßig erhöhte Transaminasen müssen an verschiedene Störungen denken lassen (z. B. alkoholische und andere toxische Leberschäden, nichtalkoholische Steatohepatitis, medikamen-

töse Hepatopathien, chronische Virushepatitis, Leberzirrhose, Stauungsleber).

### Cholestaseparameter

Als klinisch-chemische enzymatische Parameter für die Cholestase dienen

- die alkalische Phosphatase (AP) und
- die γ-Glutamyltranspeptidase (γ-GT).

Im Gegensatz zur γ-GT wird die AP zusätzlich zur Leber auch von anderen Organen/Geweben gebildet (vor allem von Osteoblasten, deshalb erhöhte Werte z. B. bei Kindern und Jugendlichen, bei Skelettmetastasen, Morbus Paget, Hyperparathyreoidismus, und in der Plazenta, deshalb erhöhte Werte in der Schwangerschaft).

#### Merke



Die γ-GT erlaubt somit eine Differenzierung zwischen hepatobiliären und ossären Ursachen einer erhöhten alkalischen Phosphatase.

Die Bestimmung von ossären und hepatischen Isoenzyme der AP ist grundsätzlich möglich, aber aufwendig und selten erforderlich. Gleichzeitige Erhöhung der AP und der γ-GT macht eine hepatobiliäre Erkrankung sehr wahrscheinlich, während eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase bei normaler γ-GT eine hepatobiliäre Ursache praktisch ausschließt. Sehr hohe AP-Werte finden

sich beim Verschlussikterus und bei der bakteriellen Cholangitis.

Mäßige Erhöhungen finden sich bei fast allen Formen primär hepatzellulärer Erkrankungen, z.B. bei akuter und chronischer Hepatitis, Fettleber und Leberzirrhose. Erhöhte Werte bestehen ferner bei raumfordernden Leberprozessen (z.B. Metastasen, hepatzelluläres Karzinom, Leberabszess) und infiltrativen oder granulomatösen Lebererkrankungen (z.B. Sarkoidose, Miliartuberkulose).

Die  $\gamma$ -GT ist sehr empfindlich, aber wenig spezifisch, sodass die Interpretation erhöhter Werte oft schwierig ist. Sie kann durch Alkohol und verschiedene Medikamente induziert werden.

Das Serumcholesterin kann bei Cholestase stark erhöht sein, was typischerweise bei der primär biliären Zirrhose zur Ausbildung von Xanthelasmen führen kann.

## Parameter der hepatzellulären Syntheseleistung

Nützliche Parameter zur Bewertung der hepatzellulären Syntheseleistung sind

- Quick-Wert bzw. INR (Gerinnungsfaktoren) und
- Serumalbumin.

Wegen ihrer leberspezifischen Synthese und ihrer kurzen Serumhalbwertszeit von wenigen Stunden sind die Gerinnungsfaktoren bei akuten Hepatopathien besonders informativ. Hierbei ist in der Regel die Bestimmung der Prothrombinzeit (Quick-Wert bzw. INR) ausreichend. Die Prothrombinkonzentration kann auch bei ungenügender Resorption von Vitamin K, z.B. beim Verschlussikterus, vermindert sein. In diesem Fall steigt der Quick-Wert nach intravenöser Gabe von 5–10 mg Vitamin K innerhalb von 12–24 h an; ein fehlender Anstieg spricht für eine schwere hepatzelluläre Schädigung, z.B. schwere Hepatitis oder Leberzirrhose. Unabhängig von Vitamin K ist die Synthese von Faktor V, der in der Beurteilung der Leberfunktion beim akuten Leberversagen oder der fortgeschrittenen Leberzirrhose hilfreich sein kann.

## „Leberwerte“

### Merke

Für eine erste Orientierung reicht die Bestimmung von 3 Parametern (► Tab. 13.4) in der Regel aus:

- ALT oder AST (hepatzelluläre Schädigung),
- alkalische Phosphatase (AP) oder  $\gamma$ -GT (Cholestase) und
- Quick-Wert bzw. INR (hepatzelluläre Syntheseleistung).



Sind alle 3 Parameter normal, so ist mit größter Wahrscheinlichkeit eine klinisch relevante hepatobiliäre Erkrankung ausgeschlossen. Wichtige Ausnahmen sind Patienten mit inaktiver Leberzirrhose oder metabolischen Lebererkrankungen im Frühstadium. Auch bei der chronischen Hepatitis C können die Leberwerte normal sein.

## Urinbefunde

Bilirubin ist im Urin nachweisbar bei konjugierter Hyperbilirubinämie, also beim hepatzellulären oder cholestatischen Ikterus, sowie beim seltenen Dubin-Johnson- undRotor-Syndrom. Eine Bilirubinurie schließt eine Hämolyse als einzige Ikterusursache aus. Ist bei positivem Bilirubin im Urin Urobilinogen negativ, muss ein vollständiger Verschluss der Gallenwege angenommen werden.

## Immunglobuline

Vor allem die Leberzirrhose, aber auch die chronische Hepatitis mit hoher Entzündungsaktivität (besonders typisch bei Autoimmunhepatitis) geht mit einer polyklonalen Vermehrung der  $\gamma$ -Globuline (IgG) einher. Eine IgM-Erhöhung ist typisch für die primär biliäre Zirrhose.

## Quantitative Leberfunktionstests

Zur Prüfung der metabolischen Kapazität und der durchblutungsabhängigen Clearance stehen quantitative Leberfunktionstests zur Verfügung, die aber nur in ausgewählten Fällen indiziert sind. Beispiele sind der *MEGX-Test*, der auf dem Metabolismus von Lidocain durch oxidative Deethylierung zu Monoethylglyzinxylidid basiert, und die *Indocyaningrün-(ICG-)Clearance*.

Die Bestimmung der Ammoniumkonzentration im Plasma als Messgröße des hepatischen Harnstoffmetabolismus wird vielfach unkritisch eingesetzt. Die alleinige Ammoniumbestimmung ermöglicht weder das Ausmaß der hepatischen Dekompensation noch den Grad der hepatischen Enzephalopathie zu bestimmen.

## Tumormarker

Im Zusammenhang mit primären und sekundären fokalen Leberveränderungen sind u.a. die folgenden Tumormarker von Bedeutung:

- $\alpha$ -Fetoprotein (AFP)
- karzinoembryonales Antigen (CEA)
- Carbohydrate Antigen 19–9 (CA 19–9)

►  **$\alpha$ -Fetoprotein.** Normalwerte für AFP liegen unter 10 µg/l. Erhöhte Werte bis 500 µg/l finden sich während der Schwangerschaft sowie bei akuter und chronischer Hepatitis und Leberzirrhose. Werte über 500 µg/l sind diagnostisch für das hepatzelluläre Karzinom (HCC) bzw. für Keimzelltumoren, bei denen meist gleichzeitig das  $\beta$ -Humanchoriongonadotropin ( $\beta$ -HCG) erhöht ist. Neben

absolut erhöhten AFP-Werten kann der kontinuierliche AFP-Anstieg auch bei Werten unter 100 µg/l Hinweis auf das Vorliegen eines HCC und Anlass zu weiterführender Diagnostik sein. AFP ist bei ca. 70 % der Patienten mit HCC erhöht.

► **CEA.** CEA ist der klassische Tumormarker für kolorektale Karzinome. Wie bei den meisten Tumormarkern liegt der diagnostische Wert in erster Linie in der Verlaufsbeobachtung und Therapiekontrolle, z. B. nach chirurgischer Resektion des Primärtumors.

► **CA 19–9.** Erhöhte CA 19–9-Werte finden sich typischerweise beim cholangiozellulären Karzinom und beim Pankreaskarzinom, aber auch unspezifisch bei Cholestase.

## Autoantikörper

Immunologische Tests erlauben die Abgrenzung der Autoimmunhepatitis und der primär biliären Cholangitis (PBC, ehem. primär biliäre Zirrhose) von viral und toxisch bedingten Lebererkrankungen. Folgende Autoantikörper sind von Bedeutung (► Tab. 13.6):

► **ANA.** Antinukleäre Antikörper: Zahlreiche biochemisch unterschiedliche Zellkernstrukturen wurden als Antigene für ANA identifiziert. ANA sind typischerweise deutlich erhöht beim systemischen Lupus erythematoses oder Mischkollagenose (Sharp-Syndrom). Ein hochtitriger ANA, oft in Verbindung mit einem Smooth-Muscle-Antikörper (SMA), ist charakteristisch für die Autoimmunhepatitis Typ I. Verschiedene Erkrankungen, z.B. auch chronische Virushepatitiden, gehen mit niedrigtitrigen ANA einher.

► **SMA.** Antikörper gegen Antigene aus glatten Muskelzellen: Der hochtitrige SMA-Nachweis, insbesondere mit Spezifität für den Aktinbestandteil der glatten Muskulatur, hat für die Diagnose einer Autoimmunhepatitis einen wichtigen Stellenwert. Häufig sind SMA mit anderen Autoantikörpern, z. B. ANA, assoziiert. Niedrigtitrige SMA finden sich in wechselndem Ausmaß bei vielen chronischen Lebererkrankungen sowie als Begleitreaktion bei Virusinfekten, malignen Tumoren, Kollagenosen und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

► **LKM-Antikörper.** Antikörper gegen mikrosomale Antigene aus Leber und Niere (Liver/Kidney Microsomes): LKM-1-Antikörper findet man bei Autoimmunhepatitis Typ II. Die Autoimmunhepatitis Typ II weist einige klinische Besonderheiten auf, die für ihre eigenständige Ätiologie und Pathogenese sprechen. Neben dem frühen Manifestationsalter (50 % schon im Kindesalter) und der recht monospezifischen Autoimmunität gegen ein spezifisches Epitop auf Zytochrom P450 II D6 zeichnet sich diese Erkrankung durch eine schlechte Prognose und be-

**Tab. 13.6** Autoantikörper bei Autoimmunhepatitis und primär biliärer Cholangitis.

Lebererkrankung	Autoantikörper
Autoimmunhepatitis Typ I	ANA, SMA (anti-Aktin)
Autoimmunhepatitis Typ II	LKM-1
primär biliäre Cholangitis	AMA (anti-M2)

AMA: antimitochondriale Antikörper, ANA: antinukleäre Antikörper, LKM: anti-Liver-Kidney-Microsomes-Antikörper, SMA: Smooth-Muscle-Antikörper

sonders häufige Assoziation mit Autoimmunerkrankungen anderer Organe aus. Ebenfalls assoziiert mit Autoimmunhepatitis Typ II sind LC-(Liver-Cytosol-)1-Antikörper.

► **SLA-Antikörper.** In Assoziation mit Autoimmunhepatitis nachgewiesen wurden u. a. auch Antikörper gegen lösliche Leberantigene (SLA-Antikörper [Soluble Liver Antigen Antibody], auch anti-SLA/LP-Antikörper genannt, wobei LP für Liver Pancreas steht).

► **AMA.** Antimitochondriale Antikörper: Hochtitrige AMA sind bei > 95 % der Patienten mit PBC nachweisbar. AMA weisen diverse Antigenspezifitäten auf, wobei sich die Antikörper bei PBC typischerweise gegen das M2-Antigen (E2-Untereinheit der Pyruvatdehydrogenase) in Mitochondrien richten. Verschiedene chronische Lebererkrankungen wie die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), die Sarkoidose, andere granulomatöse Lebererkrankungen und medikamentös induzierte cholestatiche Hepatitiden können eine PBC vortäuschen, gehen jedoch nicht mit AMA-Positivität einher.

► **pANCA.** Bei PSC findet sich ein atypischer, perinuklear betonter Anti-Neutrophilen-Cytoplasma-Antikörper (pANCA). Die Sensitivität und Spezifität dieses Antikörpers ist aber limitiert.

## Hepatitisserologie

Siehe Kap. 13.3.2 „Virushepatitis“.

### 13.2.3 Bildgebende Verfahren

► **Sonografie.** Die Sonografie ist die Methode der Wahl zur initialen Beurteilung der Leber, zur Diagnose von Cholelithiasis, akuter Cholezystitis, extrahepatischer Cholestase, umschriebenen Raumforderungen im Bereich von Leber und Pankreas sowie von kleineren Aszitesmengen.

Die Duplexsonografie ist besonders wertvoll bei der Frage nach portaler Hypertension, Pfortaderthrombose und Budd-Chiari-Syndrom. Zudem erlaubt sie eine rasche und zuverlässige Aussage über die Funktionsfähigkeit eines portosystemischen Shunts sowie die Organdurchblutung nach Lebertransplantation.

**Tab. 13.7** Triage der Erkrankungen mit Ikterus.

Vorgehen	allgemeine Zustandsbeschreibung	speziell (Beispiele)
Aufnahme Intensivstation (und Indikation zur Notfalltherapie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gefährdung der Vitalfunktionen bzw. Schock, Sepsis, Oligurie</li> <li>neurologische Akutsymptome (Stupor, Somnolenz, Bewusstlosigkeit, Verwirrtheit)</li> <li>schwere, sich verschlechternde Komorbidität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>akutes Leberversagen</li> <li>akute Cholangitis mit Sepsis</li> <li>HELLP-Syndrom</li> <li>akute Schwangerschaftsfettleber</li> </ul>
Hospitalisation (Abklärung und ggf. Operationsindikation stellen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>stark beeinträchtigter Patient mit akuter Symptomatik (Schmerzen, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, neurologische Störungen)</li> <li>rasche Zunahme des Ikterus und der Beschwerden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>akute Hepatitis mit massiv erhöhten Leberwerten oder schlecht beherrschbaren Zusatzsymptomen (z. B. Erbrechen)</li> <li>Cholangitis</li> <li>Verschluss durch Pankreaskarzinom oder Pseudozyste</li> <li>Cholezystitis, Steinverschluss</li> <li>dekompensierte Leberzirrhose</li> </ul>
ambulante Klärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>geringe Symptomatik, keine Gefährdung</li> <li>Hinweise für Autoimmunerkrankung oder erbliche Hyperbilirubinämie</li> <li>ätiologische Klärung einer kompensierten Leberzirrhose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>unkonjugierte und konjugierte Hyperbilirubinämien</li> <li>Hämochromatose, Morbus Wilson</li> <li>medikamentöse Hepatopathien</li> <li>primär biliäre Cholangitis</li> </ul>

► **CT.** Die CT ist als Ergänzung wertvoll, vor allem zur Differenzierung unklarer Herdbefunde (Metastase, HCC, Abszess, Hämagiom, fokale noduläre Hyperplasie, Adenom). Zur Erfassung und Differenzierung diffuser Leberparenchymerkrankungen sind die Sonografie und die CT weniger gut geeignet. So schließen normale Befunde eine diffuse Lebermetastasierung oder einen mikronodulären zirrhotischen Umbau nicht aus.

► **MRT.** Die MRT trägt wesentlich zur weiteren Differenzierung unklarer Herdbefunde und zur Beurteilung der Gallenwege bei. Bei Hämochromatose ergibt sie typische Befunde („schwarze Leber“).

► **Biopsie und Laparoskopie.** Zur sicheren Erfassung diffuser Leberparenchymerkrankungen sind Leberbiopsie unter Sonografiekontrolle bzw. Laparoskopie die Methoden der Wahl (s. Kap. 13.2.4). In besonderen Situationen ist auch eine transjuguläre Leberbiopsie möglich.

► **MRC, ERC, PTC.** Zur differenzierten Beurteilung der Gallenwege, insbesondere bei extrahepatischer Cholestase, haben sich die MRC, die ERC und die PTC bewährt. Die ERC und die PTC ermöglichen gleichzeitig diagnostische und therapeutische Interventionen.

► **Angiografie.** Große Bedeutung hat die Angiografie im Rahmen kathetertechnischer Interventionen, wie z. B. der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) und des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS).

### 13.2.4 Leberbiopsie

Gewebe zur histologischen Untersuchung kann mittels sonografisch kontrollierter perkutaner Leberpunktion (Menghini-Technik), unter laparoskopischer Sicht oder transjugular gewonnen werden. Fokale Prozesse können Ultraschall- oder CT-gesteuert punktiert werden. Bei vielen diffusen oder granulomatösen Leberveränderungen, insbesondere auch bei der Leberzirrhose in Frühstadien, kann die Diagnose nur histologisch gesichert werden. Weitere wichtige Indikationen zur Leberbiopsie sind z. B. unklar erhöhte Leberwerte, das Grading und Staging bei chronischen Virushepatitiden und die Diagnostik der nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH).

► Abb. 13.3 zeigt abschließend eine Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Ikterus,

► Tab. 13.7 fasst die Triage der Erkrankungen mit Ikterus zusammen.



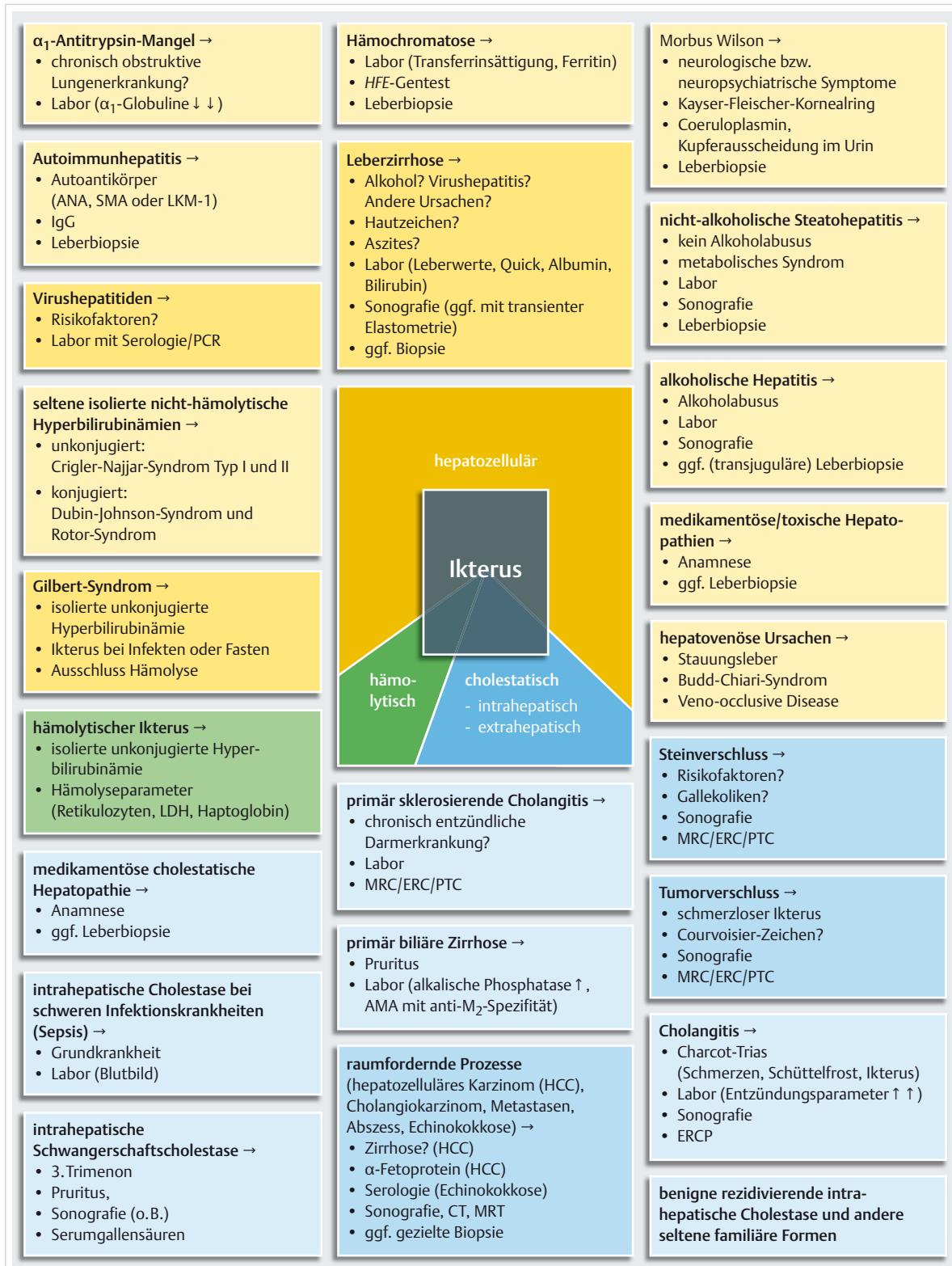


Abb. 13.3 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Ikterus. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen. ANA: antinukleäre Antikörper, CT: Computertomografie, ERC: endoskopische retrograde Cholangiografie, ERCP: endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie, LKM: Anti-Liver-Kidney-Microsomes-Antikörper, MRC: Magnetresonanzcholangiografie, MRT: Magnetresonanztomografie, PCR: Polymerasekettenreaktion, PTC: perkutane transhepatische Cholangiografie, SMA: Smooth-Muscle-Antikörper.

## 13.3 Spezielle Differenzialdiagnose des Ikterus

### 13.3.1 Isolierte nicht hämolytische Hyperbilirubinämien

Die isolierten nicht hämolytischen Hyperbilirubinämien umfassen eine Gruppe vorwiegend genetischer Erkrankungen mit (außer beim Crigler-Najjar-Syndrom Typ I) gutartigem Verlauf. Diese können unterteilt werden in die unkonjugierten und konjugierten Hyperbilirubinämien (► Tab. 13.8).

#### Unkonjugierte Hyperbilirubinämie

- **Crigler-Najjar-Syndrom Typ I.** Ursächlich liegt ein vollständiges Fehlen der UDP-Glucuronyltransferase vor. Symptome treten bereits kurz nach der Geburt auf. Die Prognose ist sehr ungünstig (Kernikterus).
- **Crigler-Najjar-Syndrom Typ II.** Hier liegt eine verminderte, durch Phenobarbital induzierbare Aktivität der UDP-Glucuronyltransferase vor. Der Ikterus manifestiert sich meist im 1. Lebensjahr, manchmal auch erst in der 2. Lebensdekade. Die meisten Patienten sind asymptomatisch, bei einigen sind jedoch neurologische Störungen beobachtet worden.

- **Gilbert-Syndrom (Icterus juvenilis intermittens Meulengracht).** Die Pathogenese dieses Syndroms ist komplex. Eine verminderte Expression der UDP-Glucuronyltransferase aufgrund einer Variante in der Promotorregion spielt eine zentrale Rolle ( $A[TA]_7TAA$  anstelle des  $A[TA]_6TAA$ -Motivs im Promotor des UGT 1A1-Gens). Die Serumbilirubinkonzentrationen schwanken, übersteigen aber in der Regel nicht  $51–68 \mu\text{mol/l}$  ( $3–4 \text{ mg/dl}$ ). Fasten oder interkurrente Erkrankungen können die Hyperbilirubinämie verstärken. Meist wird der Ikterus zufällig ent-

deckt. Die Leberfunktionstests und die Leberhistologie sind normal. Eine Therapie ist nicht erforderlich. Die Prognose ist sehr gut.

#### Konjugierte Hyperbilirubinämie

► **Dubin-Johnson-Syndrom.** Das Dubin-Johnson-Syndrom ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, bei der es aufgrund einer Störung der hepatischen Bilirubinexkretion (Mutation im MRP2-Gen) zu einer milden Erhöhung des konjugierten Bilirubins auf  $2–5 \text{ mg/dl}$  ( $34–86 \mu\text{mol/l}$ ) kommt. Alle anderen Leberfunktionen sind normal. Das Syndrom wird meistens in der Pubertät als Zufallsbefund entdeckt. Oft wird die Störung auch erst im Rahmen einer Schwangerschaft oder bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva bemerkt. Charakteristisch ist die Ablagerung eines braunschwarzen Pigments im Lebergewebe.

► **Rotor-Syndrom.** Die Symptomatik des Rotor-Syndroms entspricht weitgehend der des Dubin-Johnson-Syndroms, es fehlt jedoch eine Pigmentablagerung im Lebergewebe. Eine Differenzierung dieser beiden Syndrome ist durch orale Cholezystografie möglich (Darstellung der Gallenblase beim Rotor-, nicht aber beim Dubin-Johnson-Syndrom).

### 13.3.2 Virushepatitis

#### Merke



Bei den Erkrankungen mit im Vordergrund stehender Leberzellenschädigung (hepatozellärer Ikterus) ist die Differenzialdiagnose zwischen Virushepatitis, toxischen bzw. medikamentösen Hepatopathien und Autoimmunhepatitis am wichtigsten.

**Tab. 13.8** Differenzialdiagnose der genetisch bedingten isolierten nicht hämolytischen Hyperbilirubinämien.

Parameter	Crigler-Najjar-Syndrom Typ I	Crigler-Najjar-Syndrom Typ II	Gilbert-Syndrom	Dubin-Johnson-Syndrom	Rotor-Syndrom
Serumbilirubin	↑ ↑ ↑, unkonjugiert $340–860 \mu\text{mol/l}$ $20–50 \text{ mg/dl}$	↑ ↑, unkonjugiert $<340 \mu\text{mol/l}$ $<20 \text{ mg/dl}$	↑, unkonjugiert $<68 \mu\text{mol/l}$ $<4 \text{ mg/dl}$	↑, konjugiert $34–86 \mu\text{mol/l}$ $2–5 \text{ mg/dl}$	↑, konjugiert $34–86 \mu\text{mol/l}$ $2–5 \text{ mg/dl}$
UGT-Aktivität	0	↓ ↓ (<10 %)	↓ (60–70 %)	normal	normal
Vererbung	AR	AR	AR	AR	AR
Manifestationsalter	kurz nach der Geburt	erstes Lebensjahr bis 2. Dekade	nach Pubertät, meist männlich	sehr variabel, meist 2. Dekade	variabel, meist Kindesalter
Prognose	sehr ungünstig (Kernikterus)	i. d. R. gut	sehr gut	gut	gut
Prävalenz	selten	selten	häufig (2–7 %)	selten	selten
Histologie	normal	normal	normal	braunschwarzes Pigment	normal

AR: autosomal-rezessiv, UGT: UDP-Glucuronyltransferase

Tab. 13.9 Hepatitis A–E.

	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Virus (Genom)	HAV (RNA)	HBV (DNA)	HCV (RNA)	HDV (RNA)	HEV (RNA)
Suchtest	anti-HAV-IgM	HBsAg (oder anti-HBc)	anti-HCV	anti-HDV	anti-HEV
weiterführende Diagnostik		HBeAg/anti-HBe, HBV-DNA	HCV-RNA, Genotyp	HDV-RNA	HEV-RNA
Übertragung	enteral	parenteral, sexuell, perinatal	parenteral	parenteral	enteral, zoonotisch
Inkubationszeit (Tage)	15–50	25–160	21–84	30–90	15–60
akute Hepatitis	+	+	+	+	+
fulminante Hepatitis	selten	selten (ca. 1 %)	sehr selten	gelegentlich	selten (bis 20 % in Schwangerschaft)
chronische Hepatitis	–	> 90 % beim Neugeborenen < 10 % beim Erwachsenen	50–80 %	< 10 % bei Koinfektion ~ 90 % bei Superinfektion	nur bei Immunsuppression
Zirrhose bei chronischer Hepatitis	–	ca. 20–30 %	2–20 % nach 20 Jahren, 15–30 % nach 30 Jahren	ca. 30–80 %	nur bei Immunsuppression
hepatozelluläres Karzinom	–	+	+	+	–

Ag: Antigen, DNA: Desoxyribonukleinsäure, HAV: Hepatitis-A-Virus, HBsAg: Hepatitis-B-Surface-Antigen, HBV: Hepatitis-B-Virus, HCV: Hepatitis-C-Virus, HDV: Hepatitis-Delta-Virus, HEV: Hepatitis-E-Virus, Ig: Immunglobulin, RNA: Ribonukleinsäure

Während bei toxischen Schädigungen in der Regel ein hepatitisähnliches Bild mit entsprechenden biochemischen Veränderungen besteht, verläuft die medikamentöse Hepatopathie entweder ähnlich wie eine Hepatitis oder cholestatisch. Unter den Toxinen spielt der *chronische Alkoholabusus* bei Weitem die wichtigste Rolle.

► **Chronische Hepatitis.** Die chronische Hepatitis ist definiert als Hepatitis von > 6 Monaten Dauer. Die Klassifikation der chronischen Hepatitis basiert auf der Ätiologie, der entzündlichen Aktivität (*Grading*) und dem Fibrosestadium (Fibrose, Zirrhose → *Staging*).

► **Erreger der Virushepatitis.** Bis heute sind 5 verschiedene primär hepatotrope Erreger der Virushepatitis identifiziert: Hepatitis-A-Virus (HAV), Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV), Hepatitis-Delta-Virus (HDV) und Hepatitis-E-Virus (HEV) (► Tab. 13.9). Neben diesen gibt es verschiedene nicht primär hepatotrope Viren, die im Rahmen einer systemischen Infektion eine Begleithepatitis hervorrufen können, u. a. Zytomegalievirus (CMV) und Epstein-Barr-Virus (EBV).

► **Übertragung und Verlauf.** HAV und HEV werden fäkal-oral (enteral) übertragen und führen zu einer meist selbstlimitierten akuten Hepatitis. HBV, HCV und HDV werden parenteral übertragen und können zu einer chronischen Hepatitis führen, mit potenzieller Progression zu einer Leberzirrhose und Entwicklung eines HCC.

## Hepatitis A

► **Virologie und Epidemiologie.** Das HAV ist ein kleines RNA-Virus, das zur Familie der Picornaviren gehört. Die HAV-Infektion wird meist enteral (fäkal-oral) durch kontaminiertes Wasser, verunreinigte Nahrungsmittel oder Kontakt mit HAV-Infizierten übertragen. Die Hepatitis A ist besonders in Ländern mit niedrigem sozioökonomischem Standard endemisch. Dort werden vor allem Kinder infiziert. Für die Bevölkerung westlicher Länder ist die Hepatitis A zunehmend eine Erkrankung des Erwachsenenalters.

► **Diagnostik.** Die Diagnostik der akuten Hepatitis A basiert auf dem Nachweis von anti-HAV-IgM. Mit Ausheilung der Hepatitis A verschwinden anti-HAV-IgM-Antikörper bei gleichzeitigem Anstieg von anti-HAV-IgG-Antikörpern, die in der Regel lebenslang persistieren und vor einer Reinfektion schützen (► Abb. 13.4 und ► Tab. 13.10).

► **Klinik.** Die Hepatitis A ist eine akut verlaufende Erkrankung, wobei der Schweregrad der klinischen Präsentation altersabhängig ist. Bei Kindern verläuft die HAV-Infektion meist asymptomatisch oder mild. Beim Erwachsenen hingegen kommt es nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 4 Wochen zu einer meist klinisch symptomatischen akuten Hepatitis. Neben Abgeschlagenheit, Inappetenz, Nausea und Brechreiz sind die ersten und häufigsten klinischen Zeichen eine Dunkelfärbung des Urins, Hellfärbung des Stuhls und Auftreten eines Ikterus.



**Abb. 13.4 Verlauf der Virushepatitiden.** ALT: Alanin-Aminotransferase, anti-HBc: Antikörper gegen Hepatitis-B-Core-Antigen, anti-HBe: Antikörper gegen Hepatitis-B-envelope-Antigen, anti-HBs: Antikörper gegen Hepatitis-B-Surface-Antigen, DNA: Desoxyribonukleinsäure, HAV: Hepatitis-A-Virus, HBeAg: Hepatitis-B-envelope-Antigen, HBsAg: Hepatitis-B-Surface-Antigen, HBV: Hepatitis-B-Virus, Ig: Immunglobulin, RNA: Ribonukleinsäure.

- a Akute Hepatitis A. Die Hepatitis E verläuft ähnlich wie die Hepatitis A.
- b Akute Hepatitis B.
- c Akute Hepatitis B mit Übergang in chronische Hepatitis B.
- d Akute Hepatitis C mit Übergang in chronische Hepatitis C.
- e HBV-HDV-Koinfektion.
- f HDV-Superinfektion.

**Tab. 13.10** Hepatitisviren: Interpretation serologischer und molekularer Befunde.

Virus	Marker	Interpretation
HAV	anti-HAV-IgM	akute HAV-Infektion
	anti-HAV-IgG	abgelaufene HAV-Infektion, Impfantwort
HBV	HBsAg	HBV-Infektion
	HBeAg	replikative HBV-Infektion
	anti-HBc-IgM	akute HBV-Infektion oder Exazerbation einer chronischen HBV-Infektion
	anti-HBc-IgG	abgelaufene oder chronische HBV-Infektion
	HBsAg + anti-HBe	nicht replikative HBV-Infektion oder replikative Infektion mit HBV-Mutante
	anti-HBs + anti-HBe	abgelaufene HBV-Infektion
	anti-HBs	abgelaufene HBV-Infektion oder Impfantwort
	HBV-DNA	replikative HBV-Infektion
HCV	anti-HCV	aktive oder abgelaufene HCV-Infektion
	HCV-RNA	replikative HCV-Infektion
HDV	anti-HDV	aktive oder abgelaufene HDV-Infektion
	HDV-RNA	replikative HDV-Infektion
HEV	anti-HEV	akute oder abgelaufene HEV-Infektion
	HEV-RNA	replikative HEV-Infektion

anti-HBc: Antikörper gegen Hepatitis-B-Core-Antigen, anti-HBe: Antikörper gegen Hepatitis-B-e-Antigen, anti-HBs: Antikörper gegen Hepatitis-B-Surface-Antigen, DNA: Desoxyribonukleinsäure, HAV: Hepatitis-A-Virus, HBeAg: Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg: Hepatitis-B-Surface-Antigen, HBV: Hepatitis-B-Virus, HCV: Hepatitis-C-Virus, HDV: Hepatitis-Delta-Virus, HEV: Hepatitis-E-Virus, Ig: Immunglobulin, RNA: Ribonukleinsäure

Normalerweise sind die klinischen Zeichen und Symptome innerhalb von 2–3 Wochen regredient. Gelegentlich werden cholestatische, protrahierte oder rezidivierende Verläufe beobachtet; diese heilen jedoch immer aus. Fulminante Verläufe der Hepatitis A sind insgesamt selten. Da aufgrund der fehlenden erworbenen Immunität in westlichen Ländern heute jedoch zunehmend Erwachsene infiziert werden, werden hier vermehrt schwere Verläufe beobachtet.

## Hepatitis B

► **Virologie und Epidemiologie.** Das HBV ist ein kleines DNA-Virus, das zur Familie der Hepadnaviren gehört. Weltweit sind ca. 250 Mio. Menschen chronisch HBV-infiziert, wobei die Prävalenz deutliche geografische Unterschiede zeigt. Die HBV-Infektion wird in Regionen mit hoher Prävalenz (China, Südostasien und Subsahara-Afrika) meistens perinatal oder frühkindlich übertragen. In Westeuropa und Nordamerika, wo die Prävalenzrate relativ niedrig ist (< 1 %), erfolgt die Ansteckung überwiegend im Erwachsenenalter durch parenterale oder sexuelle Transmission.

► **Diagnostik.** Der wichtigste serologische Marker der akuten und chronischen HBV-Infektion ist das *HBsAg* (► Abb. 13.4 und ► Tab. 13.10).

### Merke

Der HBsAg-Nachweis alleine sichert die Diagnose einer HBV-Infektion und ist der Screening-Test der Wahl bei Patienten mit klinischen oder labormedizinischen Hinweisen auf eine Hepatitis.

In den seltenen Fällen mit einer HBV-Infektion trotz HBsAg-Negativität (z.B. bei fulminanter Hepatitis B mit rascher Viruselimination und Serokonversion zu anti-HBs, bei HDV-Superinfektion mit transienter Suppression der HBV-Infektion oder bei Vorliegen gewisser Mutationen im HBsAg) und für klinisch-epidemiologische Untersuchungen eignet sich auch *anti-HBc* als Screening-Test, da praktisch alle Personen mit einer aktiven oder abgelaufenen HBV-Infektion anti-HBc-positiv sind und bleiben.

Bei der *akuten Hepatitis B* ist HBsAg kurz vor, während und noch kurz nach der klinischen Krankheitsphase und Erhöhung der Transaminasen nachweisbar bei gleichzeitig fruhem Auftreten von anti-HBc-IgM und nachfolgend -IgG. HBeAg als Hinweis auf hohe Virusreplikation und Infektiosität findet sich meist in der Frühphase der Erkrankung. Mit Abklingen der klinischen Symptome und Normalisierungstendenz der Transaminasen kommt es zunächst zum Verschwinden von HBeAg bzw. HBsAg und im weiteren Verlauf zur Serokonversion zu anti-HBe bzw. anti-HBs. Eine Hepatitispersistenz mit nachweisbarer HBV-DNA trotz Verlust von HBeAg bzw. Serokonversion



**Tab. 13.11** Klassifikation der HBV-Infektion.

	HBsAg	HBeAg	HBV-DNA	ALT
HBeAg-positive CHB	+	+	$10^5$ – $10^9$ IU/ml	↑
HBeAg-negative CHB	+	–	$10^3$ – $10^7$ IU/ml	↑
Inaktiver HBsAg-Carrier	+	–	<2000 IU/ml	normal
„Immuntolerant“	+	+	$10^7$ – $10^{10}$ IU/ml	normal
Ausgeheilte Hepatitis B	– (anti-HBs +)	–	–	normal

ALT: Alanin-Aminotransferase, anti-HBs: Antikörper gegen Hepatitis-B-Surface-Antigen, CHB: chronische Hepatitis B, DNA: Desoxyribonukleinsäure, HBeAg: Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg: Hepatitis-B-Surface-Antigen, HBV: Hepatitis-B-Virus, IU: Internationale Einheiten

zu anti-HBe ist meist Ausdruck einer Infektion mit einer HBV-Mutante, die kein HBeAg mehr produziert (sog. „pre-core stop codon“- oder „core promotor“-Mutante).

Die serologische Konstellation mit anti-HBc, anti-HBe und anti-HBs ist charakteristisch für eine *abgelaufene Hepatitis B* und zeigt Immunität gegen eine HBV-Reinfektion an, wobei auch hier Spuren potenziell replikationskompetenter HBV-DNA in den Hepatozyten persistieren und bei schwerer Immunsuppression Jahre oder Jahrzehnte später zu einer Reaktivierung der Infektion führen können.

Als *Impfantwort* nach Hepatitis-B-Vakzinierung findet sich als einziger serologischer Marker anti-HBs.

Bei der *chronischen HBV-Infektion* persistiert HBsAg in der Regel über Jahre oder Jahrzehnte. Prinzipiell unterscheidet man die HBeAg-positive und die HBeAg-negative/anti-HBe-positive chronische Hepatitis B (► Tab. 13.11). Personen mit persistierendem HBsAg, aber niedriger HBV-DNA und normalen Transaminasen sowie normaler Histologie bezeichnet man als inaktive HBsAg-Carrier (► Tab. 13.11). Personen mit chronischer HBV-Infektion, hoher HBV-DNA und in der Regel positivem HBeAg, aber dennoch normalen Transaminasen und normaler Histologie werden als „immuntolerant“ bezeichnet. Hier handelt es sich meistens um Personen mit perinatal oder frühkindlich erworbener HBV-Infektion, bei der es nach der Adoleszenz häufig zur Aktivierung einer chronischen Hepatitis B kommt.

Der HBV-DNA-Nachweis im Serum mittels quantitativer PCR (Polymerasekettenreaktion) ist heute gut standardisiert und spielt eine wichtige Rolle beim *Therapie-Monitoring* der chronischen Hepatitis B. Die Bestimmung der HBV-Genotypen (A–H) spielt in der Klinik eine untergeordnete Rolle.

► **Klinik.** Der klinische Verlauf der HBV-Infektion ist u. a. abhängig vom Alter zum Zeitpunkt der Infektion. Bei Neugeborenen oder Kindern verläuft die HBV-Infektion meist asymptomatisch, geht jedoch in über 90 % in eine chronische Infektion über. Bei Erwachsenen hingegen verläuft die Infektion häufig symptomatisch als akute Hepatitis B und heilt in über 90 % aus. Bei Übergang in eine chronische Hepatitis B entwickelt sich häufig eine Leberzirrhose, die mit einem hohen HCC-Risiko assoziiert ist.

Beim Erwachsenen kommt es nach einer Inkubationszeit von etwa 75 Tagen (25–160 Tage) häufig zu einer kli-

nisch symptomatischen *akuten Hepatitis*. Normalerweise sind die klinischen Zeichen und Symptome innerhalb von 3–6 Wochen regredient.

Die Unterscheidung zwischen einer akuten Hepatitis B und der *Exazerbation einer chronischen Hepatitis B* kann klinisch sehr schwierig sein, da auch in diesen Fällen anti-HBc-IgM positiv sein kann. Die Differenzierung ist durch eine (ggf. transjuguläre) Leberbiopsie möglich, wenn diese eine Fibrose als Hinweis auf eine vorbestehende chronische Hepatitis B zeigt.

Die akute Hepatitis B kann in seltenen Fällen (ca. 1 %) einen *fulminanten Verlauf* nehmen. Häufig besteht eine Koinfektion mit HDV, besonders bei intravenös Drogenabhängigen.

Die *fibrosierende cholestatische Hepatitis* ist eine besondere Verlaufsform der Hepatitis B, die besonders bei Patienten nach Lebertransplantation und Reinfektion des Transplantates auftreten kann und unbehandelt rasch zum Transplantatversagen führt.

► **Extrahepatische Manifestationen.** Extrahepatische Manifestationen der HBV-Infektion können bei akuter und chronischer Hepatitis B auftreten, z. B. als serumkrankheitähnliches Syndrom mit Fieber, Arthralgien und Urtikaria, Vaskulitiden (z. B. Panarteriitis nodosa), Glomerulonephritis, peripheren Polyneuropathien und hämatologischen Veränderungen (aplastische Anämie).

## Hepatitis C

► **Virologie und Epidemiologie.** Das HCV ist ein umhülltes RNA-Virus, das zur Familie der Flaviviren gehört. Es wird parenteral übertragen, vor Einführung effizienter Screening-Verfahren am häufigsten durch Blut und Blutprodukte, heute am häufigsten durch intravenösen Drogenabusus und seltener sexuell, perinatal, durch Nadelstichverletzungen sowie iatogene oder andere Routen. Im Vergleich zur HBV-Infektion sind Mutter-Kind-Übertragung und sexuelle Transmission selten. In Westeuropa und in den USA sind ca. 1 % der Allgemeinbevölkerung und weltweit 60–180 Mio. Personen chronisch HCV-infiziert. Die HCV-Infektion stellt heute in vielen westlichen Ländern die häufigste Ursache der chronischen Hepatitis, Leberzirrhose und des HCC dar.

► **Diagnostik.** Zur Diagnostik der Hepatitis C stehen sensitive und spezifische Enzymimmunoassays zur Verfügung (► Abb. 13.4 und ► Tab. 13.10).

Anti-HCV wird durchschnittlich 7–8 Wochen nach einer Infektion positiv. Bei einer *akuten Hepatitis C* ist anti-HCV nur bei 50–70% der Patienten nachweisbar. Bei Verdacht auf eine akute Hepatitis C sollte deshalb der qualitative Nachweis von HCV-RNA mittels PCR erfolgen. Diese kann schon 1–2 Wochen nach Infektion nachgewiesen werden.

Nach erfolgreicher HCV-Elimination können anti-HCV-Antikörper lange Zeit positiv bleiben oder langsam verschwinden. Bei Patienten, die eine *chronische Hepatitis C* entwickeln, bleiben anti-HCV-Antikörper konstant nachweisbar. Bei HCV-infizierten Patienten mit schwerer Immunsuppression oder bei Dialysepatienten kann der anti-HCV-Nachweis negativ ausfallen. In diesen Situationen ist der HCV-RNA-Nachweis für die Primärdiagnostik der chronischen Hepatitis C von Bedeutung. Der Nachweis von HCV-RNA mittels PCR wird für die Bestätigung der Diagnose einer chronischen Hepatitis C eingesetzt und ist für die Beurteilung des Therapieerfolges von zentraler Bedeutung. Zur Therapieplanung und -überwachung sind die Bestimmung des HCV-Genotyps und die Quantifizierung der HCV-RNA mittels PCR wichtig.

► **Klinik.** Die akute Hepatitis C mit einer Inkubationszeit von etwa 50 Tagen (21–84 Tage) verläuft meist klinisch inapparent. Nur etwa 25% der Verläufe sind ikterisch. Die akute Hepatitis C geht bei 50–80% der Patienten in eine chronische Infektion über. Innerhalb von 20 Jahren entwickeln etwa 2–20% und innerhalb von 30 Jahren etwa 15–30% der Patienten mit chronischer Hepatitis C eine Leberzirrhose. Mit einer häufigeren und rascheren Zirrhoseentwicklung assoziiert sind ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Infektion, männliches Geschlecht, Alkoholkonsum, Rauchen, Koinfektionen mit HBV, HIV oder Schistosoma, die nichtalkoholische Steatohepatitis und Immunsuppression. Das Risiko, auf dem Boden einer HCV-assoziierten Leberzirrhose ein HCC zu entwickeln, beträgt 1–6% pro Jahr. Ein fulminanter Verlauf ist bei der Hepatitis C extrem selten.

*Extrahepatische Manifestationen* sind u.a. Kryoglobulinämie, Glomerulonephritis und Non-Hodgkin-Lymphome.

## Hepatitis D

► **Virologie und Epidemiologie.** Das HDV ist ein subvirales Agens, das für die Bildung von Viruspartikeln auf das HBsAg angewiesen ist und sich deshalb nur bei gleichzeitiger HBV-Infektion propagieren kann. Die HDV-Infektion wird meist parenteral, seltener auch sexuell übertragen. Weltweit sind ca. 5% der HBV-Träger auch mit dem HDV infiziert. Während die Prävalenz in den klassischen Endemiegebieten, insbesondere im Mittelmeerraum, abgenommen hat, wird in Mittel- und Nordeuropa im Zusammenhang mit der Immigration von Patienten aus Gebieten mit

einer hohen Prävalenz (Osteuropa, Staaten der ehemaligen Sowjetunion, Afrika) eine erneute Zunahme beobachtet.

► **Diagnostik.** Die Diagnostik basiert auf dem Nachweis von anti-HDV bei gleichzeitiger Positivität für HBsAg. Eine aktive HDV-Infektion wird durch den Nachweis von HDV-RNA im Serum bestätigt (► Abb. 13.4 und ► Tab. 13.10).

► **Klinik.** Prinzipiell unterscheidet man die *Koinfektion*, bei der HBV und HDV gemeinsam übertragen werden, von der *Superinfektion*, bei der ein HBV-Träger mit HDV infiziert wird. Die akute Hepatitis kann in beiden Fällen schwer verlaufen, mit einer Inzidenz fulminanter Verläufe von ca. 5%, bei vorbestehender Leberschädigung bis zu 20%. Während es bei der HBV-HDV-Koinfektion im Erwachsenenalter meistens zur spontanen Elimination beider Viren kommt, geht die HDV-Superinfektion in ca. 90% der Fälle in einen chronischen Verlauf über. Diagnostisch wichtig bei der HDV-Superinfektion ist das rasche und hochtitrige Auftreten von anti-HDV bei anti-HBc-Positivität (IgG, keine anti-HBc-IgM!), jedoch häufig transient nicht nachweisbarem HBsAg.

Da das HDV bei der chronischen Infektion in der Regel dominiert, spricht man von einer chronischen Hepatitis D. Die chronische Hepatitis D ist im Allgemeinen gekennzeichnet durch eine häufige und rasche Progression zur Leberzirrhose und ein hohes HCC-Risiko.

## Hepatitis E

► **Virologie und Epidemiologie.** Das HEV ist ein kleines RNA-Virus, das enteral übertragen wird. Es ist endemisch in Teilen Asiens, Zentralamerikas und Afrikas. Man unterscheidet verschiedene Genotypen, wobei die Genotypen 1 und 2 nur beim Menschen vorkommen und vor allem in den genannten Endemiegebieten verbreitet sind. Die Genotypen 3 und 4 können den Menschen sowie verschiedene Nutz- und Wildtiere (u.a. Schwein, Wildschwein, Hirsch) infizieren und durch den Konsum von unzureichend gegrilltem oder gekochtem Fleisch als Zoonose übertragen werden. So unterscheidet man in westlichen Ländern importierte (meistens Genotyp 1 oder 2) von autochthonen (meistens Genotyp 3) HEV-Infektionen.

► **Diagnostik.** Die Diagnostik der HEV-Infektion basiert auf dem serologischen Nachweis von Antikörpern gegen HEV (anti-HEV) (► Tab. 13.10), wobei die Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Assays stark variieren. Zur Diagnostik steht auch der Nachweis von HEV-RNA mittels PCR zur Verfügung.

► **Klinik.** Der klinische Verlauf der HEV-Infektion ist in der Regel akut und selbstlimitierend. Nach einer Inkubationszeit von 10–56 Tagen kommt es zu einer akuten Hepatitis. Normalerweise sind die klinischen Zeichen und Symptome innerhalb von 2–3 Wochen regredient. Die HEV-Infektion kann jedoch insbesondere bei schwange-

ren Frauen im 3. Trimenon fulminant verlaufen und ist dann mit einer Mortalität von bis zu 20% assoziiert. Insbesondere im Rahmen der autochthonen Hepatitis E können verschiedene extrahepatische Manifestationen auftreten; so können neurologische Komplikationen klinisch im Vordergrund stehen. Bei immunsupprimierten Patienten, insbesondere nach Organtransplantation, können chronische Verläufe beobachtet werden. Da anti-HEV bei diesen Patienten häufig negativ sind, wird in dieser Situation eine PCR zum HEV-RNA-Nachweis empfohlen.

### 13.3.3 Autoimmunhepatitis

► **Pathogenese.** Es handelt sich um eine meist chronisch verlaufende Hepatitis, in deren Pathogenese Autoimmunprozesse eine zentrale Rolle spielen. Die Krankheit tritt überwiegend bei Frauen auf und ist häufig mit Autoimmunkrankheiten anderer Organe assoziiert.

► **Diagnostik.** Verschiedene Autoantikörper können zur Diagnostik und Differenzierung der Autoimmunhepatitis eingesetzt werden (s. ▶ Tab. 13.6):

- ANA, evtl. mit SMA und anti-SLA/LP, sind charakteristisch für die Autoimmunhepatitis Typ I.
- Die Autoimmunhepatitis Typ II ist charakterisiert durch LKM-1- und ggf. LC-1-Antikörper.

► **Klinik.** Die Krankheit beginnt meist schleichend, selten unter dem Bild einer akuten Hepatitis. Frauen sind 4-mal häufiger betroffen als Männer, wobei jede Altersgruppe betroffen sein kann. Subjektiv stehen initial meist Müdigkeit, Oberbauchschmerzen oder Oligo- bis Amenorrhö im Vordergrund. Die Transaminasen sind immer erhöht, bei symptomatisch Kranken häufig auf mehr als das 10-Fache der Norm. Typisch sind eine starke Beschleunigung der Blutsenkungsreaktion und eine polyklonale Hypergammaglobulinämie (IgG).

Diagnostisch ist bei der Autoimmunhepatitis der Nachweis von hohen Autoantikörpertitern sowie erhöhter IgG, der Ausschluss anderer Ursachen (insbesondere Virushepatitis) sowie die Leberbiopsie, die Teil des Scoring-Systems der International Autoimmune Hepatitis Group sind.

### 13.3.4 Toxische und medikamentöse Hepatopathien

Toxische und medikamentös induzierte Hepatopathien sind häufig und können sich in einem sehr breiten Spektrum von Erkrankungen äußern.

Prinzipiell unterscheidet man *intrinsische* (dosisabhängige, z. B. Paracetamol) von *idiosynkratischen* (dosisunabhängigen) Medikamentenreaktionen (z. B. INH, Amoxicillin-Clavulansäure). Medikamentöse Hepatopathien können sich hepatitisch (z. B. Paracetamol, INH, nichtsteroidale Antirheumatika), cholestaticisch (z. B. Östrogene und anabole Steroide) oder gemischt manifestieren (z. B.

Amoxicillin-Clavulansäure, Phenothiazine). Auch eine Reihe anderer Manifestationsformen werden beobachtet, z. B. makro- (z. B. Glukokortikoide) oder mikrovesikuläre Steatose (z. B. Valproat), Steatohepatitis (z. B. Tamoxifen, Amiodaron, nichtsteroidale Antirheumatika), Fibrose/Zirrhose (Methotrexat und Amiodaron), granulomatöse Hepatiden (z. B. Sulfonamide), vaskuläre Läsionen wie Pelirosis hepatis (anabole Steroide), Budd-Chiari-Syndrom (orale Kontrazeptiva) oder Veno-occlusive Disease (Hochdosischemotherapie im Zusammenhang mit der Stammzell- bzw. Knochenmarktransplantation, Oxaliplatin), noduläre regenerative Hyperplasie (z. B. Azathioprin) und Adenome (orale Kontrazeptiva). Wichtig in diesem Zusammenhang ist eine detaillierte Anamnese unter Berücksichtigung von naturheilkundlichen Medikamenten und Phytotherapeutika (z. B. Schöllkraut).

Unter den *Toxinen* spielt Alkohol die größte Rolle.

### Alkoholische Hepatopathien

Das Spektrum der alkoholischen Hepatopathien umfasst die Fettleber, die Hepatitis und die Zirrhose.

#### Alkoholische Fettleber

► **Klinik und Diagnostik.** Die alkoholische Fettleber ist die früheste und häufigste Reaktion der Leber auf übermäßigen Alkoholkonsum. Üblicherweise steht klinisch eine asymptomatische Hepatomegalie im Vordergrund. Seltener kann die Leber druckdolent sein, und es können Inappetenz, Nausea und Erbrechen hinzukommen.

Laborchemisch stehen die Zeichen der Cholestase mit im Vergleich zur AP überproportional erhöhter γ-GT im Vordergrund. Die Transaminasen können leicht erhöht sein.

Palpatorisch ist die Leber weich, solange keine Fibrose bzw. ein zirrhotischer Umbau vorliegt. Sonografisch zeigt sich eine vergrößerte Leber mit verdichteter Binnenstruktur (▶ Abb. 13.5). Die alkoholische Fettleber ist nach Alkoholabstinenz meist innerhalb weniger Wochen reversibel. Bei fortgesetztem Alkoholabusus kann es auch

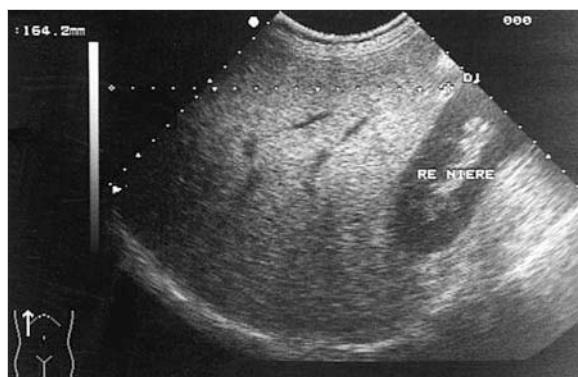


Abb. 13.5 Sonografischer Befund bei Fettleber. Vergrößerte Leber mit verdichteter Binnenstruktur (Leber deutlich heller als das Nierenparenchym) und dorsaler Schallabschwächung.

ohne manifeste Hepatitis zum Übergang in eine Zirrhose kommen, wobei die perivenuläre Fibrose („Maschendrahtfibrose“) als histologisch typische präzirrhotische Läsion angesehen wird.

► **Differenzialdiagnose.** Die Differenzialdiagnose der *makrovesikulären*, im Allgemeinen gutartigen Lebersteatozeose umfasst neben Alkohol in erster Linie die nichtalkoholische Fettleber (Nonalcoholic fatty Liver, NAFL), die typischerweise mit dem metabolischen Syndrom (Adipositas, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie) assoziiert ist. Eine makrovesikuläre Verfettung kann auch bei endo- oder exogenem Glukokortikoidexzess, Eiweißmangelernährung oder längerem Fasten, totaler parenteraler Ernährung und unter Einnahme gewisser Medikamente (z.B. Tamoxifen, Amiodaron) auftreten. Dies ist abzugrenzen von bedrohlichen Zuständen mit *mikrovesikulärer* Verfettung, z.B. im Rahmen des Reye-Syndroms, der akuten Schwangerschaftsfettleber/SchwangerschaftFettleber, akute (S. 425) oder nach Verabreichung gewisser Medikamente (Valproat, intravenöses Tetracyklin).

### Alkoholische Hepatitis

► **Klinik und Diagnostik.** Die alkoholische Hepatitis kann sich durch schmerzhafte Hepatomegalie, Ikterus, Fieber und Leukozytose manifestieren. Da oft schon eine Leberzirrhose besteht, können Zeichen des Leberversagens (Aszites, hepatische Enzephalopathie, gastrointestinale Blutung) hinzukommen. Laborchemisch ergeben sich Zeichen der hepatozellulären Schädigung mit Transaminasenerhöhung, kombiniert mit erhöhten Cholestaneparametern (insbesondere  $\gamma$ -GT). Das AST : ALT-Verhältnis ist typischerweise, aber nicht immer  $> 2$ . Ein makrozytäres Blutbild, evtl. mit Anämie, ist in der Regel vorhanden. Gelegentlich besteht zusätzlich eine Thrombozytopenie. Die akute alkoholische Hepatitis kann bedrohlich verlaufen. Die Diagnose wird mittels perkutaner oder transjugulärer Leberbiopsie bestätigt.

Das *Zieve-Syndrom* ist gekennzeichnet durch die Trias Hyperlipidämie (vor allem Triglyceride), Ikterus und hämolytische Anämie. Die Eigenständigkeit dieses Syndroms ist jedoch fraglich, da fließende Übergänge zur alkoholischen Hepatitis bestehen.

► **Differenzialdiagnose.** Ein klinisch, laborchemisch und histologisch der alkoholischen Steatohepatitis ähnliches Bild wird nicht selten ohne Alkoholabusus bei Patienten mit metabolischem Syndrom (Adipositas, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie) oder z.B. nach jejunoilealem Bypass beobachtet (*nichtalkoholische Steatohepatitis, NASH*). Die NASH stellt eine Erkrankung im Spektrum der sog. Nonalcoholic fatty Liver Disease (NAFLD) und heute nach Ausschluss von Alkoholabusus und Hepatitis C eine der häufigsten Ursachen pathologisch erhöhter Leberwerte dar. Auch die NASH kann im Laufe der Zeit in eine Leberfibrose und -zirrhose übergehen.

### Alkoholische Leberzirrhose

Siehe Kap. 13.3.5 „Leberzirrhose“.

#### 13.3.5 Leberzirrhose

► **Definition und Pathogenese.** Die Leberzirrhose stellt die Folge ätiologisch sehr verschiedenartiger, in der Regel chronischer Leberkrankheiten dar. Gemeinsames Kriterium sind Fibrose und noduläre Regenerate mit einer daraus resultierenden Störung der Leberarchitektur und Gefäßversorgung (► Abb. 13.6).

Das klinische Spektrum reicht vom asymptomatischen Patienten über chronische Krankheitszeichen bis zu akut lebensbedrohlichen Komplikationen der Krankheit. Verschiedene Ätiologien der Leberzirrhose sind:

- chronische Virushepatitis B, C, D (E bei Immunsupprimierten)
- alkoholisch
- nichtalkoholische Steatohepatitis
- Autoimmunhepatitis
- biliäre Krankheiten:
  - primäre (primär biliäre Cholangitis) und sekundäre biliäre Zirrhose
  - primäre und sekundäre sklerosierende Cholangitis
- hereditäre Stoffwechselkrankheiten:
  - Hämochromatose
  - Morbus Wilson
  - $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel
  - zystische Fibrose
  - Glykogenspeicherkrankheit Typ I und IV u. a.
- zirkulatorische Störungen
  - chronische Rechtsherzstauung
  - Budd-Chiari-Syndrom
  - Veno-occlusive Disease

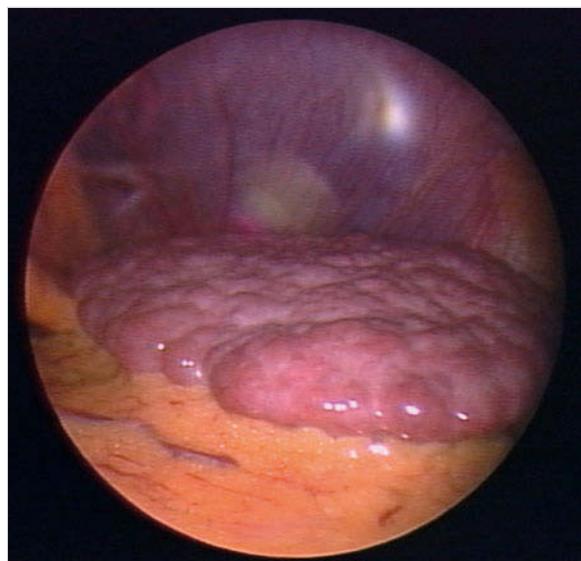


Abb. 13.6 Laparoskopischer Befund bei Leberzirrhose. (Quelle: [37]).

- medikamentös (Methotrexat, Amiodaron)
- kryptogen

### Merke

M!

Virushepatitis und Alkoholabusus haben ätiologisch die größte Bedeutung bei der Entwicklung der Leberzirrhose.

Morphologisch unterscheidet man makro- und mikronoduläre Zirrhosen, wobei eine sichere Aussage über die Ätiologie aufgrund dieser Kriterien nicht möglich ist.

► **Einteilung.** Eine *kompensierte* Zirrhose kann insbesondere im Frühstadium klinisch asymptomatisch sein. Eine klinisch manifeste Zirrhose kann *aktiv* mit ausgeprägten Zeichen der Zellschädigung und -nekrose (deutlich erhöhte Transaminasen und  $\gamma$ -Globuline, Ikterus, Fieber, Gewichtsverlust etc.) oder *inaktiv* sein. Von *dekompensierte* Zirrhose spricht man bei ausgeprägten Folge-

erscheinungen der Krankheit, die in der Regel spontan nicht reversibel sind (Aszites, gastrointestinale Blutung, hepatische Enzephalopathie).

► **Klinik.** Vor allem in den Frühstadien werden uncharakteristische Symptome wie eingeschränkte Leistungsfähigkeit und rasche Ermüdbarkeit sowie unbestimmte gastrointestinale Beschwerden angegeben. Die Leber ist anfangs häufig vergrößert. Dadurch stellt sich die Differenzialdiagnose gegenüber der Fettleber, die palpatorisch jedoch weicher ist.

Im Stadium der *kompenzierten Zirrhose* sind Zeichen der Leberinsuffizienz durch klinische Symptome, laborchemische Untersuchungen und Zeichen der portalen Hypertension nachweisbar. Oft finden sich typische, bei der Inspektion nachweisbare Symptome und Hautveränderungen (► Abb. 13.7, ► Abb. 13.8 und ► Abb. 13.9). Der Palpationsbefund ergibt eine derbe, nicht druckempfindliche Leber. Bei portaler Hypertension besteht eine Splenomegalie. Die Mehrzahl der Patienten ist anikterisch

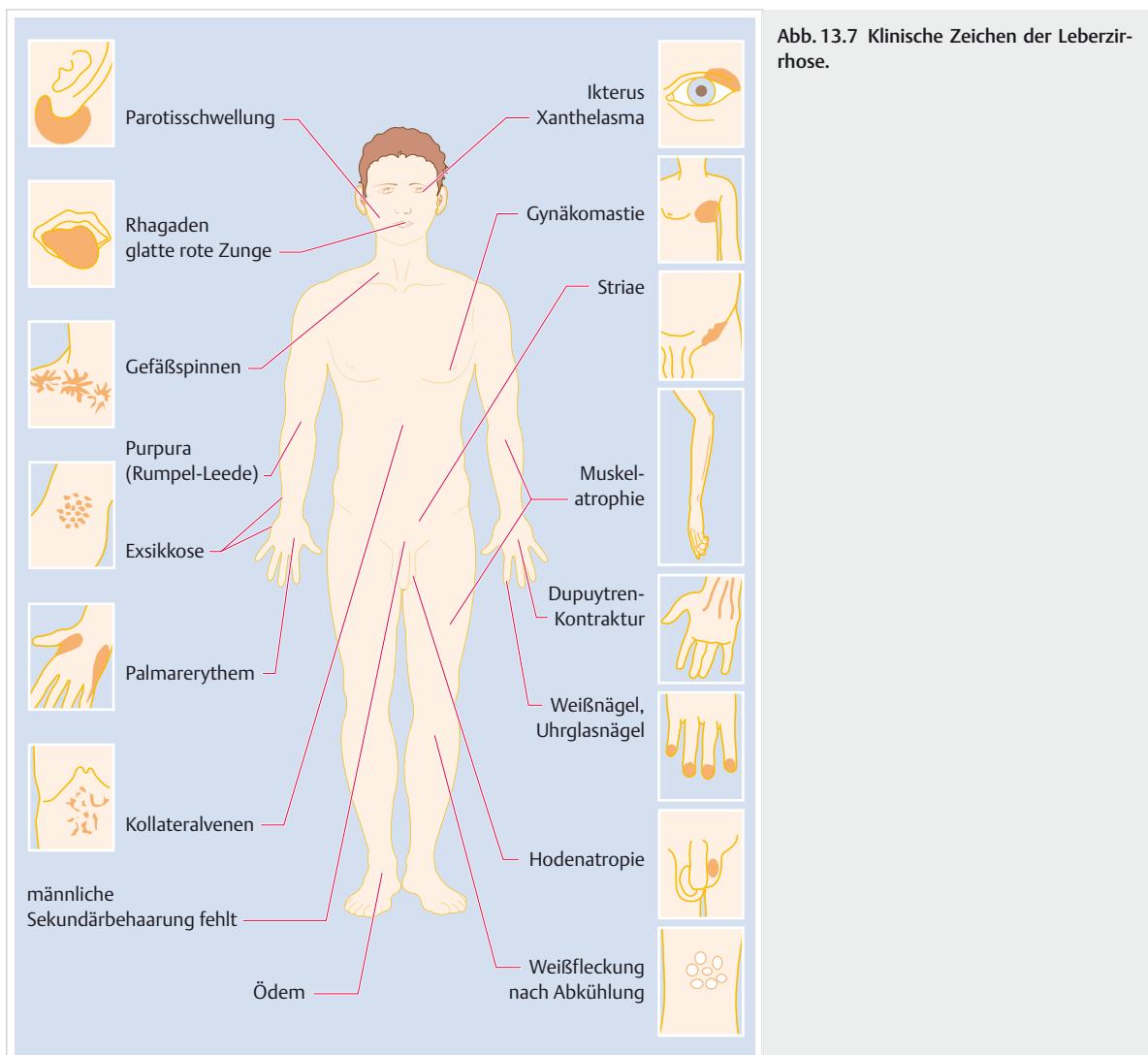




Abb. 13.8 Spider naevus bei Leberzirrhose.

- a Spider naevus (Gefäßspinne, Sternävus) mit typischer zentraler Arteriole, von welcher die Gefäße sternförmig abgehen.
- b Ablassen der Gefäßzeichnung nach Kompression der zentralen Arteriole.



Abb. 13.9 Palmarerythem bei Leberzirrhose.



Abb. 13.10 Sonografischer Befund bei dekompensierter Leberzirrhose mit Aszites. Kleine Leber mit höckriger Oberfläche. GB: Gallenblase, RE LL: rechter Leberlappen.

oder weist ein nur gering erhöhtes Bilirubin auf. Auch die Transaminasen sind meist normal oder nur unbedeutend erhöht, die AP hingegen kann leicht bis mäßig erhöht sein. Besonders charakteristisch ist die Serumprotein-elektrophorese mit deutlicher polyklonaler Hypergammaglobulinämie und in Spätstadien zusätzlich einer Hypalbuminämie. Je mehr die Leberfunktion eingeschränkt ist und sich die Leberzirrhose dem Zustand der Dekompenstation nähert, umso stärker ist die Syntheseleistung beeinträchtigt.

Im *dekomprimierten Stadium* treten die Zeichen der portalen Hypertension besonders hervor. Aszites und – früher auftretend, aber ebenfalls als Stauungssymptom zu deuten – Meteorismus beherrschen das Bild. Die Leber ist jetzt verkleinert und oft wegen Aszites nicht mehr zu palpieren (► Abb. 13.10 und ► Abb. 13.11). Die Milz ist groß. Der venöse Kollateralkreislauf ist in ausgeprägten Fällen meist sichtbar und zeigt sich über dem Abdomen als *Caput medusae*, endoskopisch als Ösophagusvarizen und in vereinzelten Fällen in plötzlich auftretenden Hämmorrhoiden. Häufige Todesursachen sind Komplikationen

der portalen Hypertension (z. B. Ösophagusvarizenblutung, Aszites mit spontaner bakterieller Peritonitis), terminale Leberinsuffizienz und das HCC.

Die *hepatische Enzephalopathie*, die sich in Verwirrtheitszuständen, Stupor, Asterixis (Flapping Tremor) äußert, ist bei Leberzirrhose häufig und kann lange Zeit andauern bzw. fluktuierend auftreten, bevor es zu einem Koma kommt. Auslösende Faktoren s. Kap. 13.3.9.

Andere häufige Komplikationen sind Infektionen (spontane bakterielle Peritonitis, Sepsis, Tuberkulose), metabolische Störungen, (medikamenteninduziertes) Nierenversagen, Hypersplenismus, Magen- und/oder Duodenalulzera und Choleolithiasis (Pigmentsteine).

► **Klassifikation nach Schweregrad.** Die Schwere der Leberzirrhose wird durch die *Child-Pugh-Klassifikation* erfasst, in die neben klinischen Parametern die Syntheseleistung (Albumin, Quick-Wert) sowie die Exkretionsfunktion (Bilirubin) der Leber eingehen (► Tab. 13.12). Ausschlaggebend für die Priorisierung auf der Lebertransplant-Warteliste ist der sog. *MELD-Score* (Model for End-



**Abb. 13.11 Patient mit Leberzirrhose.** Aszites, Nabel- und Leistenhernie, Gynäkomastie, Schwund der männlichen Sekundärbehaarung, Muskelerkrankung, Umgehungs Kreislauf.

**Tab. 13.12 Child-Pugh-Klassifikation der Leberzirrhose [2], [20].**

Punkte	1	2	3
Albumin g/l	>35	28–35	<28
Bilirubin µmol/l (mg/dl)	<34 (<2,0)	34–51 (2,0–3,0)	>51 (>3,0)
Quick %	>70	40–70	<40
Aszites	kein	mäßig/kontrolliert	viel/refraktär
Enzephalopathie	keine	Grad I-II	Grad III-IV

Child A: 5–6 Punkte; Child B: 7–9 Punkte; Child C: 10–15 Punkte

stage Liver Disease), der aus dem Gesamtbilirubin, dem INR und dem Kreatinin errechnet wird.

**Tab. 13.13 Verschiedene Formen des Aszites und ihre Ursachen.**

Aszitesformen	Ursachen
Aszites bei portaler Hypertension	<ul style="list-style-type: none"> <li>prähepatisch: vor allem Pfortaderthrombose (im Allgemeinen kein Aszites)</li> <li>intrahepatisch: vor allem Leberzirrhose</li> <li>posthepatisch: vor allem Budd-Chiari-Syndrom und chronische Rechtsherzstauung</li> </ul>
kardialer Aszites	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rechtsherzinsuffizienz (Cor pulmonale)</li> <li>Pericarditis constrictiva</li> </ul>
maligner Aszites	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peritonealkarzinose</li> <li>intraabdominelle Tumoren (hepatzelluläres Karzinom, Metastasenleber, Mesotheliom etc.)</li> </ul>
entzündlicher Aszites	<ul style="list-style-type: none"> <li>sekundäre bakterielle Peritonitis</li> <li>tuberkulöse Peritonitis</li> <li>Kollagenosen</li> <li>genitale Infektionen (Chlamydien)</li> </ul>
pankreatogener Aszites	<ul style="list-style-type: none"> <li>akute oder chronische Pankreatitis (Pseudozyste)</li> </ul>
seltene Aszites-formen	<ul style="list-style-type: none"> <li>schwere Hypalbuminämie (nephrotisches Syndrom, Morbus Ménétrier etc.)</li> <li>Mesenteralvenenthrombose</li> <li>Urämie</li> <li>Hypothyreose</li> <li>chylöser Aszites</li> <li>Hämoperitoneum (z. B. Trauma)</li> <li>Meigs-Syndrom (benigner Ovarialtumor) u. a.</li> </ul>

### 13.3.6 Aszites

In der Regel ist Aszites Symptom einer fortgeschrittenen Erkrankung. Bei Vorliegen von größeren Mengen von Aszites können erhebliche Beschwerden auftreten, wobei Dyspnoe, abdominelle Schmerzen, Immobilität und größere Hernien an vorgebildeten Bruchpfosten dominieren.

Verschiedene Formen des Aszites und ihre Ursachen sind in ► Tab. 13.13 aufgeführt. Die häufigsten Ursachen sind Leberzirrhose und maligne Tumoren.

#### ► Bewertung klinischer Befunde.

- Splenomegalie** spricht für eine Leberzirrhose (portale Hypertension).
- Ein gleichzeitiger **Pleuraerguss** ist häufig und kann bei allen Aszitesursachen vorkommen, weil Aszitesflüssigkeit über kleine Zwerchfelldefekte in den Pleuraraum gelangen kann. Am häufigsten ist diese Kombination bei kardialer Stauung, Leberzirrhose (hepatischer Hydrothorax), Kollagenosen (Polyserositis bei systemischem Lupus erythematoses), malignen Tumoren mit diffuser Metastasierung und Meigs-Syndrom (benigner Ovarialtumor mit Aszites und Pleuraerguss).
- Die Kombination von Aszites mit **peripheren Ödemen** weist auf Stauung (kardial, V. cava inferior) oder Hypalbuminämie verschiedener Ursachen hin.

► **Spontane bakterielle Peritonitis (SBP).** Sie tritt bei Aszites im Rahmen einer dekompensierten Leberzirrhose auf. Im Unterschied zur sekundären bakteriellen Peritonitis liegt keine Perforation im Magen-Darm-Trakt vor. Das Spektrum der Symptome kann von der völligen Beschwerdefreiheit bis zum charakteristischen Vollbild der Peritonitis reichen. Die SBP muss vor allem auch dann erwogen werden, wenn sich der Allgemeinzustand des Patienten aus sonst unerklärlichen Gründen verschlechtert oder wenn der Aszites auf Kochsalzrestriktion und diuretische Therapie nicht mehr anspricht. Andere Zeichen der Peritonitis wie Fieber, Schmerzen oder die Abwehrspannung (Défense musculaire) fehlen häufig.



### Merke

Diagnostisch wegweisend ist bei der SBP der Nachweis eines Transsudates mit > 250 neutrophilen Granulozyten/ $\mu\text{l}$ .

Bei Patienten mit bekannter Leberzirrhose und zunehmend schlechter therapiertbarem Aszites muss neben der SBP differenzialdiagnostisch an eine Progredienz der Lebererkrankung, ein HCC, eine Pfortaderthrombose oder eine Tuberkulose gedacht werden.

## Wissenswertes

### Untersuchung der Aszitesflüssigkeit

Die diagnostische Aszitespunktion mit Bestimmung von Eiweißgehalt, Zellzahl (inkl. Differenzierung) und mikrobiologischer sowie ggf. zytologischer Untersuchung erlaubt in den meisten Fällen eine Differenzierung der verschiedenen Aszitesformen (► Tab. 13.14).

### Transsudat vs. Exsudat

Anhand des Eiweißgehaltes unterscheidet man Transsudate und Exsudate.

- **Transsudate** (Eiweißgehalt < 30 g/l, spez. Gewicht 1,005–1,018, serös) und ein Serum-Aszites-Albumingradient  $\geq 11 \text{ g/l}$  sprechen für portale Hypertension oder kardiale Stauung.
- **Exsudate** (Eiweißgehalt > 30 g/l, spez. Gewicht > 1,018, zellreich) sprechen für maligne Tumoren, Infektionen, Kollagenosen oder pankreatogenen Aszites. Exsudate können serös, fibrinös, hämorrhagisch oder chylös sein. Hämorrhagisches Exsudat spricht für ein Malignom, seltener Tuberkulose, Trauma oder Pankreatitis.

### Weitere Differenzierung

- Der *maligne* Aszites wird durch den zytologischen Nachweis maligner Zellen im Punktat bewiesen.
- Bei *infektiösem* Aszites ist die bakteriologische Untersuchung sehr wichtig, auch wenn sie besonders bei der spontanen bakteriellen Peritonitis meistens negativ ausfällt.
- Der *pankreatogene* Aszites lässt sich von den übrigen Formen durch seinen hohen Amylasegehalt gut abgrenzen.
- *Chylöser* Aszites zeigt einen behinderten Abfluss des Chylus durch den Ductus thoracicus an, meist als Folge von Neoplasie, Entzündung, Tuberkulose, Trauma oder idiopathisch. In tropischen Gegenden kommt auch die Filariose als ätiologischer Faktor in Betracht.
- Vom echten chylösen Aszites ist der *pseudochylöse* Aszites (niedriger Triglyceridgehalt) abzugrenzen. Hier kommt die milchige Trübung vorwiegend durch Eiweißveränderungen zustande (z. B. bei geplatzten Ovarialzysten).
- *Muzinöser, schleimiger* Aszites (Gallertbauch) findet sich vor allem beim Pseudomyxoma peritonei, ausgehend von der Appendix (Mukozele) oder von Ovarialzysten.

Tab. 13.14 Differenzialdiagnose häufiger Aszitesformen.

Erkrankung	makroskopisch	Eiweiß (g/l)	Leukozyten (/ $\mu\text{l}$ )	weiterführende Diagnostik
Leberzirrhose	strohfarben oder ikterisch	< 30	< 250 v. a. mesothelial	
spontane bakterielle Peritonitis	strohfarben, ikterisch, trüb	< 30	> 500 > 250 Neutrophile	Bakteriologie
sekundäre bakterielle Peritonitis	trüb oder eitrig	> 30	v. a. Neutrophile	Bakteriologie
maligner Aszites	strohfarben, hämorrhagisch, muzinös oder chylös	> 30	> 1000	Zytologie
tuberkulöser Aszites	klar, trüb, hämorrhagisch oder chylös	> 30	> 1000 meist > 70 % Lymphozyten	Laparoskopie, Peritonealbiopsie
pankreatogener Aszites	trüb, hämorrhagisch oder chylös	variabel, oft > 30	variabel, meist < 1000	Amylase



Abb. 13.12 Caput medusae bei chronischem Budd-Chiari-Syndrom.

### 13.3.7 Portale Hypertension

► **Klinik.** Kardinalsymptome der portalen Hypertension sind:

- Aszites
- Splenomegalie
- Ausbildung von Kollateralkreisläufen

Diese Symptome sind je nach dem Sitz der Blockierung im Pfortaderbereich verschieden stark ausgebildet. Die Entwicklung von *Kollateralkreisläufen* im Bereich des Abdomens (Caput medusae, ▶ Abb. 13.12), des Magens und vor allem des Ösophagus (Varizenbildung) sowie des Rektums (Hämorrhoiden, klinisch selten von Bedeutung) wird bei allen Formen beobachtet (▶ Abb. 13.13 und ▶ Abb. 13.14). Bei Wiedereröffnung der V. umbilicalis kann paraumbilikal ein Strömungsgeräusch auskultierbar sein (*Cruveilhier-von-Baumgarten-Zeichen*).

Der Aszites ist vor allem ausgeprägt bei Leberzirrhose und beim Budd-Chiari-Syndrom. Bei der Pfortaderthrombose hingegen fehlt Aszites meistens bzw. stellt eine Spät-komplikation dar.

► **Pathogenese und Diagnostik.** Zu einer portalen Hypertension kommt es, wenn die Strombahn im Bereich der Pfortader (prähepatisch), der Leber (intrahepatisch) oder der Lebervenen (posthepatisch) kompromittiert ist. Angelpunkt für die Einteilung bilden die Sinusoide des Leberläppchens. Mit der Duplexsonografie sind eine portale Hypertension und die Lokalisation der Ursache meistens nachweisbar. Eine invasiv-hämodynamische (freier und geblockter Lebervenendruck, portosystemischer Druckgradient) oder angiografische Abklärung ist nur selten notwendig. Die Zuordnung der wichtigsten Erkrankungen zu den verschiedenen Formen der portalen Hypertension zeigt ▶ Tab. 13.15.

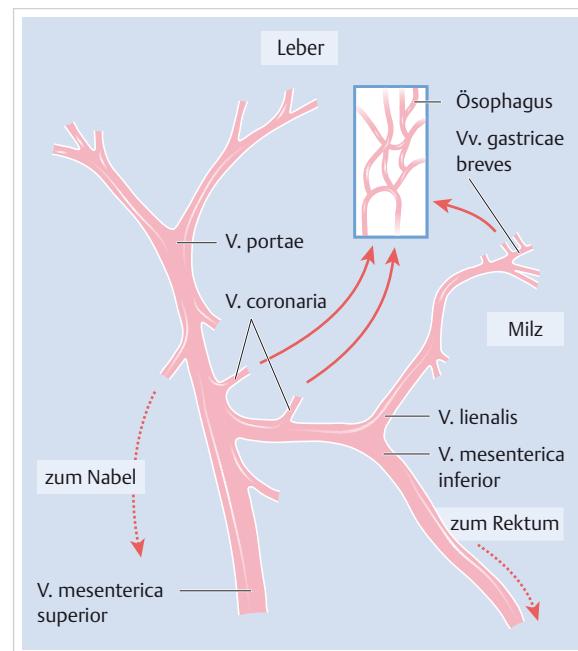


Abb. 13.13 Die wichtigsten Kollateralkreisläufe bei portaler Hypertension. Schematische Darstellung.

► **Prähepatische Ursachen.** Eine *Pfortaderthrombose* ist die häufigste Ursache einer prähepatisch bedingten portalen Hypertension. Diese kann auftreten u.a. als Folge einer neonatalen Nabelveneninfektion oder später erworbenen Infektionen oder Entzündungen im Abdominal-



**Abb. 13.14 TIPS bei portal Hypertension.** Direktes Splenoportogramm nach transjugulärer transhepatischer Pfortaderpunktion und Sondierung der Milzvene vor und nach Anlage eines TIPS (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stentshunt) bei einem Patienten nach massiver Fundusvarizenblutung (Quelle: [37]).

- a Darstellung von Varizenkonvoluten. In der digitalen Subtraktionsangiografie sind noch schemenhaft die Histoacrylklumpen in den Fundusvarizenkonglomeraten zu sehen.
- b Nach Implantation eines TIPS sind die Kollateralen nicht mehr perfundiert, aber auch die portale Leberdurchblutung ist weitgehend aufgehoben.

bereich (Appendizitis, Pankreatitis, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn etc.), bei Leberzirrhose, HCC, Pankreaskarzinom, myeloproliferativem Syndrom, Gerinnungsstörungen mit Hyperkoagulabilität, Kollagenosen, retroperitonealer Fibrose, Trauma oder postoperativ, z.B. nach Splenektomie.

Die Verdachtsdiagnose einer Pfortaderthrombose ergibt sich bei Ösophagus- und/oder Magenfundusvarizen, evtl. mit oberer gastrointestinalem Blutung, aber ohne Hinweis für eine Lebererkrankung. Bei prähepatisch bedingter portal Hypertension, z.B. durch einen thrombo-

**Tab. 13.15** Krankheiten mit portal Hypertension.

Lokalisation der Ursache	häufige Erkrankungen	seltene Erkrankungen
prä-hepatisch	Pfortaderthrombose	arterioportovenöse Fisteln
intra-hepatisch		
• präsinusoidal	primär biliäre Cholangitis	Schistosomiasis Sarkoidose lymphoproliferative Erkrankungen kongenitale Leberfibrose idiopathische portale Hypertension noduläre regenerative Hyperplasie
• sinusoidal	Leberzirrhose	noduläre regenerative Hyperplasie
• postsinusoidal	Leberzirrhose	Veno-occlusive Disease Budd-Chiari-Syndrom
posthepatisch	Rechtsherzinsuffizienz Budd-Chiari-Syndrom	Pericarditis constrictiva

tischen Verschluss der Pfortader, ist die Leberfunktion nicht oder nur geringfügig beeinträchtigt, da die verminderte portovenöse Durchströmung über den arteriellen Zufluss kompensiert werden kann. Darüber hinaus können sich bei der blauen Pfortaderthrombose Kollateralen zu intrahepatischen Portalästen (sog. *kavernöse Transformation*) entwickeln, die eine Teilkompensation gewährleisten.

► **Intrahepatische Ursachen.** Bei den intrahepatisch bedingten Formen kann nach der Lokalisation des erhöhten Strömungswiderstandes unterschieden werden zwischen präsinusoidaler, sinusoidaler und postsinusoidaler portal Hypertension.

Eine *intrahepatisch-präsinusoidale* Widerstandserhöhung wird meist durch *Granulome oder Infiltrate* mit sekundärer Fibrosierung in den Portalfeldern verursacht (Sarkoidose, hämatologische und lymphatische Systemerkrankungen, Kollagenosen). Die *Schistosomiasis* ist in einigen Ländern eine der häufigsten Ursachen der portalen Hypertension. Die in den Portalfeldern abgelagerten Eier des Parasiten führen zu tuberkelähnlichen Granulomen mit Narbenbildung. Dadurch entsteht ein präsinusoidales Strömungshindernis. Bei der *kongenitalen Leberfibrose* kommt das präsinusoidale Strömungshindernis durch Fibrosierungen in den Portalfeldern zustande. Die Verdachtsdiagnose kann gestellt werden, wenn neben der portalen Hypertension und ihren Folgen Nierenzysten nachweisbar sind. Die Diagnose wird durch die Leberbiopsie gesichert. Bei der *nodulären regenerativen Hyperplasie*, die u.a. mit Kollagenosen, lymphoproliferativen Erkrankungen und mit der Einnahme gewisser Medikamente (Azathioprin, Zytostatika, anabole Steroide) assoziiert sein kann, kann es zu einer präsinusoidalen portalen Hypertension kommen. Die *idiopathische portale Hyper-*

*tension* ist in Indien und Japan häufig und ist gekennzeichnet durch einen Pfortaderhochdruck mit Splenomegalie und Kollateralenbildung bei offener Pfortader und normaler Leberstruktur. Histologisch finden sich periporale Fibrosierungsreaktionen sowie eine Verdickung der Pfortaderwand und ihrer Äste (Portalvenensklerose).

Eine *intrahepatisch-sinusoidale* Widerstandserhöhung ist die häufigste Ursache einer portalen Hypertension und tritt meist im Rahmen einer *Leberzirrhose* auf.

Die *intrahepatisch-postsinusoidale* portale Hypertension wird durch ein Strömungshindernis in den intrahepatischen Venen verursacht.

► **Posthepatische Ursachen.** Für die posthepatische portale Hypertension ist die häufigste Ursache eine *Rechtssherzinsuffizienz*. Bei *Pericarditis constrictiva* sind die Symptome der portalen Hypertension oft schon früh nachweisbar, ohne dass diagnostizierende Kreislaufstörungen (Pulsus paradoxus) vorliegen müssen. Im Vordergrund steht die frühzeitige Aszitesbildung (Ascites praecox), die in der Regel von Hypalbuminämie begleitet wird.

### 13.3.8 Leberinsuffizienz

Eine Leberinsuffizienz kann im Prinzip bei jeder schweren diffusen Leberschädigung auftreten. Sie ist gekennzeichnet durch eine Verschlechterung aller Leberfunktionen und geht einher mit verschiedenen Graden der hepatischen Enzephalopathie. Sie kann akut auftreten oder im Rahmen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose.

Rasche Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Apathie, Verwirrung, Asterixis und Foetor hepaticus weisen auf eine Leberinsuffizienz hin. In der Regel tritt Ikterus auf, der sich rasch vertieft. Die Transaminasen und der Quick-Wert fallen; Vitamin K ist ohne Einfluss.

Hauptursachen für das akute Leberversagen sind virale Hepatitiden (Hepatitis B, D, A, E; Herpes simplex-Virus-Hepatitis) und medikamentöse bzw. toxische Schädigungen (z.B. Paracetamol, Knollenblätterpilz). Auch der Morbus Wilson, die Autoimmunhepatitis, das Budd-Chiari-Syndrom, die akute Schwangerschaftsfettleber und andere Hepatopathien können sich unter dem Bild eines akuten Leberversagens manifestieren. Bei fortgeschrittener Zirrhose ist der Verlauf eher schleichend und oft sehr wechselhaft.

### 13.3.9 Hepatische Enzephalopathie

► **Definition.** Unter diesem Begriff werden potenziell reversible Veränderungen neurologischer bzw. neuropsychiatrischer Funktionen zusammengefasst, die im Verlauf eines schweren Leberleidens auftreten können.

► **Pathogenese.** Die Pathogenese ist nur teilweise geklärt. Toxische Substanzen aus dem Intestinaltrakt, die

durch die insuffiziente Leber nicht mehr entgiftet werden oder via Kollateralkreislauf die Leber umgehen und ins Gehirn gelangen (vor allem nach portokavalem Shunt oder TIPS), stellen einen wichtigen Faktor dar. Infektionen, gastrointestinale Blutungen, Störungen des Elektrolythaushaltes (Hypokaliämie [Diuretika!]), Hypovolämie, Pfortaderthrombose, Applikation von Sedativa und überschüssige Eiweißzufuhr in der Nahrung können bei vorbestehender Leberinsuffizienz eine hepatische Enzephalopathie auslösen.

► **Klinik.** Die hepatische Enzephalopathie äußert sich je nach Ausprägung in Verwirrtheitszuständen, Verlangsamung der intellektuellen Funktionen und eingeschränkter Konzentrationsfähigkeit, später Delirien, herabgesetzter Ansprechbarkeit und schließlich Koma. Typisch ist die Asterixis (Flapping Tremor). Schriftproben eignen sich besonders gut, um eine beginnende hepatische Enzephalopathie zu verfolgen. Das EEG zeigt typische Veränderungen.

► **Differenzialdiagnose.** Differenzialdiagnostisch sind bei Alkoholikern u.a. ein Subduralhämatom oder ein Delirium tremens auszuschließen. Kranke mit Delirium tremens sind in der Regel aktiver und weisen einen feineren sowie allgemeineren Tremor auf, zeigen eine geordnetere Sprache und erscheinen weniger stuporös.

### 13.3.10 Hepatorenales Syndrom

► **Definition.** Als hepatorenales Syndrom bezeichnet man ein fortschreitendes oligurisches Nierenversagen bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen mit portaler Hypertension und fehlenden klinischen, klinisch-chemischen und pathologisch-anatomischen Hinweisen auf andere Ursachen für eine Niereninsuffizienz.

► **Pathogenese.** Zentral in der Pathogenese des hepatorenalen Syndroms ist eine renale Vasokonstriktion. Durch ausgeprägte Wasser- und Natriumretention kommt es zur Oligurie mit Ausscheidung eines nahezu natriumfreien Urins. Im Gegensatz zum prärenalen Nierenversagen führt die Expansion des Plasmavolumens beim hepatorenaLEN Syndrom nicht zu einer Verbesserung der Nierenfunktion.

### 13.3.11 Hepatopulmonales Syndrom

► **Definition.** Ist eine arterielle Hypoxämie bei Patienten mit Leberzirrhose nicht durch eine primäre Lungen- oder Herzerkrankung oder mechanische Ursachen wie Pleuraerguss oder Aszites zu erklären, spricht man in Analogie zum hepatorenaLEN Syndrom von einem hepatopulmonalen Syndrom.

► **Pathogenese.** Für die Genese des hepatopulmonalen Syndroms sind in erster Linie intrapulmonale arteriovenöse Shunts und ein gestörtes Ventilations-Perfusions-Verhältnis von Bedeutung. Zyanose und Trommelschlegelfinger sind häufige Symptome beim hepatopulmonalen Syndrom, die meisten Patienten haben jedoch keine ausgeprägten pulmonalen Beschwerden. Sauerstoffentzättigung des Blutes im Stehen (Orthodeoxie) oder Pl atypnoe (Dyspnoe in aufrechter Körperhaltung, die sich im Liegen bessert) sind typisch, können aber auch bei anderen pulmonalen oder kardialen Erkrankungen vorkommen. Als Ursache wird eine verstärkte Perfusion der dilatierten Blutgefäße in den schlechter ventilierten basalen Lungenabschnitten im Stehen angesehen, was zu einer Zunahme des Shuntvolumens und der Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörung führt. Intrapulmonale Shunts können durch eine Kontrastmittelechokardiografie oder durch eine Lungenperfusionsszintigrafie nachgewiesen werden.

### 13.3.12 Stoffwechselerkrankungen der Leber

Mehrere hereditäre Stoffwechselerkrankungen können zur Leberzirrhose führen (s. Kap. 13.3.5). Besonders wichtig sind die hereditäre Hämochromatose, der Morbus Wilson und der  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel.

#### Hämochromatose

► **Definition und Epidemiologie.** Die *hereditäre Hämochromatose* ist eine autosomal-rezessiv vererbte Störung des Eisenstoffwechsels. Ursächlich ist in den meisten Fällen eine Mutation des HFE-Gens (hereditäre Hämochromatose Typ 1). Mit einer Prävalenz homozygoter Genträger von 1 : 200 bis 1 : 400 stellt sie die häufigste vererbte Lebererkrankung dar, wobei die Penetranz der Erkrankung sehr variabel ist. Sehr viel seltener liegen einer hereditären Hämochromatose Mutationen im Hämocuprein- oder Hepcidin- (Typ 2), Transferrinrezeptor-2- (Typ 3) oder Ferroportin-Gen (Typ 4) zugrunde. Von der hereditären Hämochromatose als primär vererbter Form sollten *sekundäre Formen* der Eisenüberladung der Leber, wie bei chronischer hämolytischer Anämie, chronischer Virushepatitis oder erhöhtem Alkoholkonsum, klar abgegrenzt werden.

► **Pathogenese.** Zentral in der Pathogenese der hereditären Hämochromatose ist eine pathologisch gesteigerte intestinale Eisenresorption, die zur Eisenüberladung mit konsekutiver Dysfunktion verschiedener Organe, insbesondere der Leber, des Pankreas und des Herzens führt.

#### Merke

Die Frühdiagnose der Hämochromatose ist von großer Bedeutung, da die rechtzeitige Einleitung einer Aderallassbehandlung irreparable Organschäden verhindern kann und zu einer normalen Lebenserwartung führt.

► **Klinik.** Die Krankheit manifestiert sich häufiger bei Männern als bei Frauen, hauptsächlich im Alter zwischen 40 und 60 Jahren. Die Erkrankten berichten über unspezifische Symptome wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit, abdominelle Beschwerden, Gelenkschmerzen und Impotenz. Von den verschiedenen Organbeteiligungen äußert sich neben der *Leberzirrhose* klinisch in den ersten Stadien vor allem die *Pankreasbeteiligung* im Sinne einer diabetischen Stoffwechselstörung. Eine *Arthropathie* liegt häufig vor. Eine Hypophyseninsuffizienz wird gelegentlich beobachtet. Terminal steht meist die *Kardiomyopathie* mit Arrhythmien und Herzinsuffizienz im Vordergrund. Die Hodenatrophie ist besonders stark ausgeprägt. Gräulich-bräunliche Hyperpigmentierung der Haut (Bronzediabetes) und der Schleimhäute mit typischer rauchgrauer Verfärbung an der Innenfläche der Hände weist auf die Hämochromatose hin. Bei Zirrhose besteht ein sehr hohes HCC-Risiko.

► **Diagnostik.** Charakteristisch für die Hämochromatose sind eine *erhöhte Transferrinsättigung* von  $\geq 60\%$  ( $> 80\%$  beweisend) sowie ein *erhöhtes Serumferritin* ( $> 700 \mu\text{g/l}$ ) (► Tab. 13.16). Ferritin kann als Akut-Phase-Protein unspezifisch erhöht sein. Beweisend ist ein erhöhter Eisengehalt in der Leberbiopsie ( $> 4,5 \text{ mg/g}$  [ $> 80 \mu\text{mol/g}$ ] Trockengewicht; Lebereisenindex = Trockengewicht in  $\mu\text{mol/g}$  : Lebensalter  $> 2,0$ ). Der Lebereisengehalt kann auch bei sekundären Hämosiderosen erhöht sein, ein Lebereisenindex von  $> 2,0$  unterscheidet die hereditäre Hämochromatose jedoch von sekundären Siderosen.

Ca. 85 % der Erkrankten sind homozygot für die C282Y-Mutation des HFE-Gens. Die übrigen Patienten sind überwiegend heterozygot für die C282Y- und die H63D-Mutation (sog. „Compound Heterozygotes“) oder haben eine Mutation in einem anderen für den Eisenstoffwechsel bedeutsamen Gen.

Tab. 13.16 Eisenindizes bei hereditärer Hämochromatose.

Parameter	normal	hereditäre Hämochromatose
Transferrinsättigung (%)	< 45	> 60
Serumferritin ( $\mu\text{g/l}$ )	< 300	> 700
Eisengehalt der Leber ( $\text{mg/g}$ [ $\mu\text{mol/g}$ ] Trockengewicht)	< 1,7 [ $< 30$ ]	> 4,5 [ $> 80$ ]
Lebereisenindex	< 1	> 2

Lebereisenindex = Eisengehalt der Leber ( $\mu\text{mol/g}$  Trockengewicht)/Lebensalter

## Morbus Wilson

► **Definition und Pathogenese.** Der Morbus Wilson ist eine autosomal-rezessiv vererbte Kupferstoffwechselstörung mit abnormer Kupferablagerung und einer dadurch bedingten toxischen Schädigung verschiedener Organe, insbesondere der Leber und des Zentralnervensystems. Ursächlich sind Mutationen des Transporters ATP7B, der für die biliäre Kupferexkretion verantwortlich ist.

► **Klinik.** Die klinische Symptomatik ist in ihrer Ausprägung sehr variabel, sodass der Morbus Wilson differenzialdiagnostisch als Ursache jeder unklaren Hepatopathie, insbesondere bei jüngeren Patienten in Betracht gezogen werden muss. Der oft nur mittels Spaltlampe nachweisbare bräunlich-grünliche *Kayser-Fleischer-Kornealring* ist pathognomonisch, fehlt aber oft (s. unten) (► Abb. 13.15).

Der Morbus Wilson manifestiert sich meist zwischen dem 5. und 35. Lebensjahr. Erstmanifestationen sind aber auch später möglich. Der typische Wilson-Patient präsentiert sich mit einer chronischen Lebererkrankung und/oder neurologischen bzw. neuropsychiatrischen Symptomen.

Die zerebrale Kupferakkumulation führt zu einer Schädigung insbesondere der Basalganglien und des Thalamus. Diese äußert sich in extrapyramidalen, cerebellären und pseudobulären Symptomen, typischerweise Tremor, Dysarthrie und Ataxie. Selten kommt es zu einem akuten Leberversagen, das charakteristischerweise von einer Coombs-negativen Hämolyse begleitet wird. Zusätzliche Symptome sind Sonnenblumenkatarrakt, Nierenfunktionsstörungen, Kardiomyopathie, Osteoporose und -malazie, Hyperpigmentierung und Azurlunulae.

► **Diagnostik.** Die Diagnose wird gesichert durch:

- Nachweis des Kayser-Fleischer-Kornealrings
- verminderter Serumcoeruloplasmin ( $< 0,20 \text{ g/l}$ )
- erhöhtes „freies“ (d. h. nicht an Coeruloplasmin gebundenes) Kupfer



Abb. 13.15 Kayser-Fleischer-Kornealring bei Morbus Wilson.  
(Quelle: [37]).

- erhöhte Kupferausscheidung im Urin ( $> 100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$  oder  $> 0,8 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$ )
- erhöhten Kupfergehalt in der Leber ( $> 250 \mu\text{g}/\text{g}$  Trocken gewicht)
- genetische Testung

Der *Kayser-Fleischer-Kornealring* findet sich praktisch bei allen Patienten mit neurologischen Symptomen und bei ca. 50 % der Patienten mit ausschließlich hepatischer Erkrankung. Gelegentlich findet er sich auch bei einer mit Akkumulation von Kupfer einhergehenden chronischen Cholestase, wie z. B. bei primär biliarer Zirrhose.

## $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel

► **Pathogenese und Klinik.** Der  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel ist eine seltene Erkrankung, die sich klinisch mit Leber- und Lungenerkrankung präsentiert. Im Erwachsenenalter manifestiert sich die Erkrankung durch eine Leberzirrhose und häufig mit Entwicklung eines HCC. Bislang sind über 100 biochemische Varianten von  $\alpha_1$ -Antitrypsin bekannt. Die häufigsten Typen sind die Proteinase-Inhibitor-Varianten (Pi) M, S und Z. Die Erkrankung tritt bei der homozygoten Form von PiZZ und in milderem Ausmaß bei der heterozygoten Form PiSZ auf. Die Penetranz des Gendefekts ist äußerst variabel. Bei Erwachsenen mit dem Genotyp PiZZ führt der Mangel bei etwa 15 % der Betroffenen zu einer Leberzirrhose. Eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung ist die häufigste klinische Manifestation des  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangels.

► **Diagnostik.** Diagnostisch für den  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel ist das Fehlen oder die Verminderung der  $\alpha_1$ -Globuline, da  $\alpha_1$ -Antitrypsin den Hauptteil dieser Serumproteinfraktion ausmacht. Eine Differenzierung der verschiedenen Typen erfolgt durch isoelektrische Fokussierung. Die verschiedenen genetischen Varianten können auch auf DNA-Ebene nachgewiesen werden.

## 13.3.13 Hepatovenöse Ursachen von Lebererkrankungen

Hepatovenöse Ursachen von Lebererkrankungen umfassen die Stauungsleber, das Budd-Chiari-Syndrom und die Lebervenenverschlusskrankheit.

### Stauungsleber

Die Stauungsleber muss differenzialdiagnostisch gegenüber der Leberzirrhose abgegrenzt werden. Bei gleichzeitiger Herzinsuffizienz ist es oft schwierig zu unterscheiden, ob die Leervergrößerung Folge einer Herzinsuffizienz ist oder ob umgekehrt die Herzinsuffizienz als Folge einer gemeinsamen Erkrankung von Herz und Leber gewertet werden muss. So werden z. B. bei Alkoholikern Leberparenchym und Herzmuskel geschädigt (alkoholbe-

dingte Kardiomyopathie). Andererseits kann eine chronische Rechtsherzinsuffizienz zum zirrhotischen Umbau der Leber führen.

Die akute Stauungsleber ist wegen der Kapselspannung oft schon spontan, aber stets auf Druck schmerhaft. Die Leber kann eine sehr starke Größenzunahme aufweisen. Die Transaminasen können deutlich ansteigen. Richtungweisend sind die Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz (gestaute Halsvenen, sonografisch nachweisbare Erweiterung der Lebervenen und fehlender inspiratorischer Kollaps der V. cava inferior).

## Budd-Chiari-Syndrom

► **Pathogenese und Diagnostik.** Eine massive, stark druckdolente Hepatomegalie mit sich rasch entwickelndem Aszites ist typisch für das Budd-Chiari-Syndrom (BCS) mit partiellm oder komplettem Verschluss der Lebervenen oder der V. cava inferior zwischen Lebervenennähte und rechtem Vorhof durch Thrombus, Tumor oder Web. Es kann eine akute von einer chronischen Form unterschieden werden.

Diagnostisch ist in der Regel die Duplexsonografie. Differenzialdiagnostisch müssen vor allem die akute Rechtsherzinsuffizienz und eine Pericarditis constrictiva ausgeschlossen werden.

► **Klinik.** Beim *akuten BCS* ist die rechtzeitige Ausbildung von Umgehungskreisläufen nicht möglich. Hierdurch kann es zur Stase im gesamten Splanchnikusgebiet mit Ausbildung eines fulminanten hypoxischen Leberversagens und rasch zunehmendem Aszites kommen, manchmal verbunden mit Ileus.

Bei langsam progredientem *chronischem BCS* führen die fortgesetzten zentrolobulären Nekrosen allmählich zur Zirrhose, wobei klinisch weniger die Einschränkung der Leberfunktion als vielmehr der Aszites im Vordergrund steht. Das chronische BCS kann gelegentlich oligo- oder sogar asymptatisch verlaufen.

Tab. 13.17 Differenzialdiagnose der Cholestase.

obstruktive Cholestase	nicht obstruktive Cholestase
<b>extrahepatische Obstruktion:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cholelithiasis</li> <li>• Cholangiokarzinom</li> <li>• Papillenkarzinom</li> <li>• Pankreaskopfkarzinom</li> <li>• Pankreatitis, Pankreaspseudozyste</li> <li>• Parasiten (z. B. Fasziolosis, Askariasis)</li> <li>• primär sklerosierende Cholangitis</li> <li>• Duodenaldivertikel</li> <li>• Gallengangsatresie</li> <li>• Mirizzi-Syndrom</li> </ul> <b>intrahepatische Obstruktion:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intrahepatische Tumoren oder Metastasen</li> <li>• intrahepatische Gallensteine (Hepatolithiasis)</li> <li>• primär sklerosierende Cholangitis</li> <li>• Entzündung oder Fibrose im Bereich der Portalfelder</li> <li>• Cholangiokarzinom</li> </ul>	<b>extrahepatische Obstruktion:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamente und andere Fremdstoffe (Östrogene, anabole Steroide, Amoxicillin-Clavulansäure, Phenothiazine u.v.a.)</li> <li>• primär biliäre Cholangitis</li> <li>• granulomatöse und infiltrative Prozesse (Sarkoidose, Malignome)</li> <li>• akute und chronische Hepatitiden</li> <li>• Leberzirrhose</li> <li>• intrahepatische Schwangerschaftscholestase</li> <li>• schwere bakterielle Infekte (Sepsis)</li> <li>• totale parenterale Ernährung</li> <li>• Speicherkrankheiten</li> <li>• familiäre intrahepatische Cholestasen (z. B. Alagille-Syndrom, benigne rezidivierende intrahepatische Cholestasen, progressive familiäre intrahepatische Cholestasen)</li> <li>• intrahepatische biliäre Atresie</li> </ul>

► **Ursachen.** Das BCS wird bei myeloproliferativem Syndrom (insbesondere Polycythaemia vera), Gerinnungsstörungen mit Hyperkoagulabilität, unter oralen Kontrazeptiva, bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, Schwangerschaft, Infektionen (Amöbenabszess, Echinokokkose) oder Tumoren (HCC, Nierenzellkarzinom) beobachtet. Gelegentlich bleibt die Ursache unklar.

## Veno-occlusive Disease

Bei der Veno-occlusive Disease (VOD = sinusoidal obstruction syndrome, SOS) sind die kleinen abführenden Venen durch Thromben eingeengt oder verschlossen. Die VOD ist eine häufige Ursache einer Leberfunktionsstörung nach Hochdosismetherapie im Rahmen von Knochenmarktransplantationen. Sie tritt innerhalb von 3 Wochen, meist jedoch innerhalb der ersten Tage nach Transplantation auf. Klinische Symptome sind Ikterus, rechtsseitige Oberbauchschmerzen, bedingt durch eine Hepatomegalie, und plötzliche Gewichtszunahme (Aszites). Die Histologie ist beweisend.

## 13.3.14 Cholestatischer Ikterus

Beim cholestatischen Ikterus ist die Unterscheidung zwischen nicht obstruktiver (meist intrahepatischer) und obstruktiver (meist extrahepatischer) Cholestase wegen der sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen klinisch vordringlich (► Tab. 13.17).

### Intrahepatische Cholestase

Unter diesem Begriff werden alle Formen von Cholestase zusammengefasst, die ihre Ursache in der Leber haben. Allen gemeinsam ist die Störung der Ausscheidung von konjugiertem Bilirubin, deren Ursache auf Stufe der Leberzelle (postmikrosomal, d. h. nach der Konjugation zu Bilirubinidglucuronid), der Gallenkapillaren, der Ductuli

oder der größeren intrahepatischen Gallengänge liegen kann.

Allen Formen – außer den intrazellulären (Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom) – gemeinsam sind klinische (Pruritus) und biochemische Zeichen der Cholestase (erhöhte AP, γ-GT, evtl. Cholesterin).

### Merke

M!

Im Unterschied zur extrahepatischen Cholestase fehlen bei der intrahepatischen Cholestase Schmerzen, Cholangitis und vor allem eine Erweiterung der extrahepatischen Gallenwege.

## Schwangerschaftsikterus

Bei Auftreten eines Ikterus in der Schwangerschaft müssen schwangerschaftsspezifische von anderen häufigeren Ursachen unterschieden werden, die auch außerhalb der Schwangerschaft mit einem Ikterus einhergehen können (z.B. Virushepatitis, medikamentöse Hepatitis, Cholelitiasis). Physiologischerweise kommt es während der Schwangerschaft zu einem Abfall des Serumalbumins als Folge des erhöhten Plasmavolumens und zu einem Anstieg der AP, die aus der Plazenta stammt. Spider naevi und Palmarerythem können vorkommen, verschwinden aber wieder nach der Entbindung.

► **Schwangerschaftsspezifische Ursachen.** Typische schwangerschaftsspezifische Ursachen für einen Ikterus sind Hyperemesis gravidarum, intrahepatische Schwangerschaftscholestase, (Prä-)Eklampsie und das HELLP-Syndrom (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet counts) sowie die akute Schwangerschaftsfettleber (► Tab. 13.18).

- Bei der *Hyperemesis gravidarum* stehen Nausea und Erbrechen im Vordergrund. Eine milde Hyperbilirubinämie wird häufig beobachtet, verschwindet aber normalerweise mit normokalorischer Ernährung.
- Die *intrahepatische Schwangerschaftscholestase* manifestiert sich typischerweise im 3. Trimenon mit Pruritus. Ein Ikterus kann 1–4 Wochen später auftreten, fehlt aber häufig. Pruritus und Ikterus sistieren unmittelbar nach der Entbindung, haben jedoch die Tendenz, bei einer erneuten Schwangerschaft zu rezidivieren.
- Die *(Prä-)Eklampsie* ist gekennzeichnet durch die Trias Ödeme (Edema), Proteinurie und Hypertonie (EPH-Ge-

stose) im späten 2. oder im 3. Trimenon. Diese sowie neurologische Symptome stehen im Vordergrund. Leberinfarkte und subkapsuläre Hämatome sowie Leberversagen können selten komplizierend auftreten.

- Das *HELLP-Syndrom* ist eine Komplikation der schweren Präeklampsie. Dem Syndrom liegt eine mikroangiopathische hämolytische Anämie mit erhöhten Transaminasen und Thrombopenie zugrunde. Die Veränderungen treten im 3. Trimenon auf und sind in den ersten 2 Tagen nach der Entbindung am ausgeprägtesten. Ein Ikterus tritt nur selten auf.
- Die *akute Schwangerschaftsfettleber* ist eine seltene, durch mikrovesikuläre Steatose charakterisierte, gegen Ende der Schwangerschaft auftretende Lebererkrankung mit ernster Prognose. Nausea, Erbrechen und Oberbauchschmerzen werden innerhalb von 1–2 Wochen von Ikterus gefolgt. Unbehandelt entwickelt sich häufig ein akutes Leberversagen. Eine sofortige Entbindung ist deshalb therapeutisch zwingend.

## Intrahepatische Cholestase bei schweren Infektionskrankheiten

Schwere bakterielle Infektionen (z.B. Sepsis, Pneumonie, Leptospirose, Salmonellose) können mit einem cholestatischen Ikterus einhergehen. Im Gegensatz zu den meisten anderen Ikterusformen finden sich in diesen Fällen in der Regel ein stark toxisch verändertes Blutbild und zudem Symptome der Grundkrankheit.

## Medikamentös induzierte cholestatische Hepatopathien

Zahlreiche Medikamente können zu einer intrahepatischen Cholestase führen. Prinzipiell unterscheidet man die *kanalikuläre (blande)* und die *hepatokanalikuläre (cholangiolitische)* Form.

Bei der kanalikulären Form steht die reine Cholestase im Vordergrund. Typische auslösende Medikamente sind Östrogene, insbesondere Ethinylestradiol, und anabole Steroide. Bei der hepatokanalikulären Form kommt es zusätzlich zu einer portalen Entzündung mit erhöhten Transaminasen. Typische auslösende Medikamente sind Amoxicillin-Clavulansäure und Phenothiazine. Im Gegensatz zur kanalikulären Form tritt diese Form der medikamentös induzierten cholestatischen Hepatopathie meist dosisunabhängig innerhalb der ersten 4 Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Das Prodromalstadium ist kurz, mit

Tab. 13.18 Schwangerschaftsspezifische Ursachen eines Ikterus.

Erkrankung	Ikterus	Trimester
Hyperemesis gravidarum	mild	1
intrahepatische Schwangerschaftscholestase	häufig nur Pruritus	2 oder 3
(Prä-)Eklampsie	selten, spät	2 oder 3
HELLP-Syndrom	selten, spät	3
akute Schwangerschaftsfettleber	häufig	3

Allgemeinerscheinungen wie bei einer Hepatitis, aber meist weniger intensiv. Initial werden oft febrile Temperaturen beobachtet. Der Ikterus ist nach Absetzen des auslösenden Medikamentes im Allgemeinen selbstlimtierend, kann in seltenen Fällen aber auch über mehrere Monate protrahiert verlaufen.

### Primär biliäre Cholangitis

III

Bei der biliären Zirrhose werden primäre und sekundäre Formen unterschieden. Jede chronische intra- oder extrahepatische Cholestase kann sekundär zu einer biliären Zirrhose führen. Davon abgegrenzt wird die primär biliäre Cholangitis.

► **Definition.** Die primär biliäre Cholangitis (PBC, ehem. primär biläre Zirrhose) ist eine durch Destruktion der kleinen intrahepatischen Gallengänge charakterisierte, chronisch-progressive cholestatiche Lebererkrankung ungeklärter Ätiologie, der wahrscheinlich ein Autoimmunprozess zugrunde liegt. Betroffen sind vorwiegend Frauen im Alter zwischen 35 und 70 Jahren.

► **Klinik.** Erstes Symptom ist oft ein hartnäckiger Pruritus, der den anderen Erscheinungen um Jahre vorausgehen kann. Typisch sind zudem Hepatomegalie, eine erhöhte AP und die praktisch pathognomonischen *anti-mitochondrialen Antikörper* (AMA) mit M2-Spezifität, die in 95 % der Fälle gefunden werden und eine sehr hohe Spezifität aufweisen. Müdigkeit, Skelettschmerzen (Osteoporose) und Arthralgien, Xanthelasmen und Hautxanthome sowie braune Pigmentation an den belichteten Hautstellen (Melanose) kommen oft vor. Ikterus ist Zeichen einer fortgeschrittenen PBC.

► **Diagnostik.** Die Laborbefunde sind durch erhöhte Cholestasenparameter, Hypercholesterinämie und im späteren Verlauf konstante Hyperbilirubinämie gekennzeichnet.

#### Merke



Diagnostisch sind bei der PBC AMA mit anti-M2-Spezifität sowie erhöhte IgM (► Tab. 13.6).

Die PBC ist häufig assoziiert mit anderen Autoimmunkrankheiten, z.B. Sjögren-Syndrom, Sklerodermie oder CREST-Syndrom.

### Primär sklerosierende Cholangitis

► **Definition.** Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine durch segmentale Entzündung und Fibrose der intra- und/oder extrahepatischen Gallengänge gekennzeichnete chronische cholestatiche Lebererkrankung ungeklärter Ätiologie. Sie führt über eine fortschreitende Stenosierung und Obliteration der betroffenen Gallengänge zur Zirrhose.

► **Epidemiologie.** 70 % der Betroffenen sind Männer, das durchschnittliche Manifestationsalter liegt bei 40 Jahren. Ca. 80 % haben gleichzeitig eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, meist eine Colitis ulcerosa. Umgekehrt findet man bei 2–4 % der Patienten mit Colitis ulcerosa eine PSC.

► **Klinik und Diagnostik.** Der Beginn der Erkrankung ist meist schleichend. Müdigkeit, Pruritus, Ikterus und Hepatomegalie können Symptome sein. Die AP ist erhöht, wobei die Werte im Verlauf schwanken können. Ein atypischer *perinukleärer anti-Neutrophilen-Zytoplasma-Antikörper* (pANCA) kommt in 70–85 % der Fälle vor, ist aber aufgrund seiner limitierten Sensitivität und Spezifität von untergeordneter Bedeutung. Entscheidend für die Diagnose ist die MRC oder ERC bzw. PTC, die typischerweise diffus verteilte Strikturen mit Befall der intra- und extrahepatischen Gallengänge zeigt (► Abb. 13.16). Rezidivierende Cholangitiden sind typische Komplikationen. Die Inzidenz von Cholangiokarzinomen ist erhöht.

► **Differenzialdiagnose.** Differenzialdiagnostisch müssen die PBC, Cholangiokarzinome, Gallengangsstrukturen nach intraarterieller Chemotherapie mit 5-Fluorouracil, die im Rahmen einer HIV-Infektion auftretende Cholangiopathie und sekundäre sklerosierende Cholangitiden, z.B. als Folge postoperativer Strikturen oder angeborener struktureller Veränderungen der Gallenwege, ausgeschlossen werden.

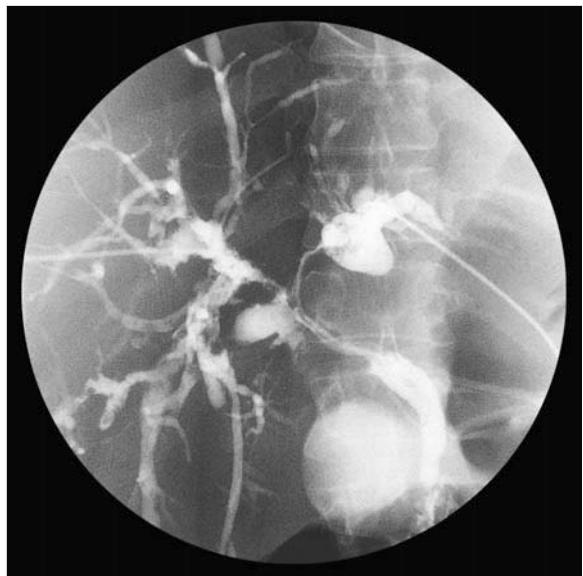


Abb. 13.16 Perkutane transhepatische Cholangiografie bei primär sklerosierender Cholangitis. Die intrahepatischen Gallenwege des 40-jährigen Patienten zeigen multiple Stenosierungen und dilatierte Segmente.

## Extrahepatische Cholestase

► **Klinik.** Bei dieser Form der Cholestase wird der Gallefluss durch ein mechanisches Hindernis im Bereich der Gallenwege kompromittiert. Die Leber ist oft vergrößert und druckdolent, die Milz hingegen normal groß. Biochemisch überwiegen die Zeichen der Cholestase (deutlich erhöht sind AP,  $\gamma$ -GT und Bilirubin). Die Transaminasen sind häufig leicht bis mäßig erhöht. Eine sichere Unterscheidung zwischen intra- und extrahepatoschem cholestatichem Ikterus ist anhand der Leberwerte und -biopsie oft nicht möglich. Beim totalen Verschluss der Gallenwege ist im Urin Bilirubin positiv und Urobilinogen negativ; der Stuhl ist entfärbt.

► **Diagnostik.** Diagnostisch entscheidend sind der sonografische Nachweis erweiterter Gallenwege (► Abb. 13.17) und der Nachweis und die Artdiagnose des Abflusshindernisses im Bereich der extrahepatischen Gallenwege mittels MRC oder ERC bzw. PTC.

## Steinverschluss

Mit häufigerem Gallensteinleiden assoziiert sind u. a. genetische Faktoren, Alter, weibliches Geschlecht, vorangegangene Schwangerschaften, Übergewicht und Diabetes (6 f: Family [familiäre Disposition], forty [vierzig], female [weiblich], fertile [fruchtbar], fat [adipös], fair [heller Hauttyp]). In etwa 75 % der Fälle gehen einer zu Ikterus führenden Steineinklemmung Gallekoliiken voraus. Die *Choledocholithiasis* wird meist von einer *Cholezystitis* begleitet, sodass die Gallenblasengegend oft druckempfindlich ist. Fieber und Schüttelfrost weisen auf eine *Cholangitis* hin. Beim Gallensteinverschluss folgt der Ikterus dem initialen Schmerz oder Schüttelfrost nach 12–24 h. Beim Steinverschluss ist der Stuhl in der Regel nicht oder nur kurzfristig acholisch im Gegensatz zum Tumorverschluss. Das Serumbilirubin erreicht keine exzessiven Werte.

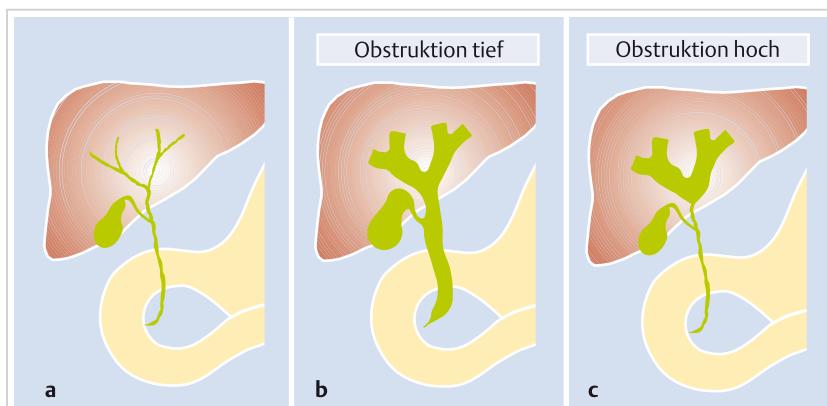
## Tumorverschluss

Pankreaskopfkarzinome, Karzinome der Papilla Vateri und Gallengangskarzinome können schon im frühen Stadium zu einem durch Verschluss bedingten cholestatichen Ikterus führen. Dieser ist oft, aber keineswegs immer, schmerzlos. Andererseits kann auch ein Steinverschluss schmerzlos verlaufen.

Ist die Gallenblase palpabel oder gar sichtbar, beruht die Stauung typischerweise auf einem Tumorverschluss (*Courvoisier-Zeichen*). Beim Steinverschluss hingegen fehlt das Courvoisier-Zeichen, da die im Rahmen der Cholelithiasis und Cholezystitis entzündlich veränderte und geschrumpfte Gallenblase sich nicht mehr erweitern kann.

## Weitere Ursachen für einen Verschlussikterus

- *Strikturen* der Gallenwege werden gelegentlich als Komplikationen nach Gallenblasenoperationen beobachtet. Hierdurch kann es zu wiederholten Cholangitischüben kommen.
- *Papillenstenosen*, vorwiegend bei Cholelithiasis oder postoperativ, können zu intermittierender Cholestase und evtl. rezidivierender Pankreatitis führen.
- Seltene weitere Ursachen sind *kongenitale Missbildungen* im Bereich des Ductus choledochus bzw. der Papilla Vateri, z. B. Choledochuszysten, Choledochozele, Duodenaldivertikel.
- Im Rahmen von *Pankreatitisschüben* wird ein Cholestasiesyndrom gehäuft beobachtet (Kompression des distalen intrapancreatischen Ductus choledochus).
- In seltenen Fällen kommt es zu einem Verschluss durch *Parasiten*, z. B. *Fasciola hepatica* (weltweit verbreitet, vor allem Lateinamerika, Mexiko und USA), *Ascaris lumbricoides* (weltweit verbreitet, vor allem in tropischen Ländern), *Clonorchis sinensis* (China, Japan und Südostasien) und *Opisthorchis viverrini* (Thailand).



**Abb. 13.17 Cholestase.** Schematische Darstellung typischer Sonografiebefunde.

- a Bei intrahepatischer Cholestase.
- b Bei extrahepatischer Cholestase mit tiefer Obstruktion.
- c Bei extrahepatischer Cholestase mit hoher Obstruktion.

## Cholangitis

Schmerzen, Schüttelfrost und Ikterus, die sog. *Charcot-Trias*, sind die Leitsymptome der Cholangitis. Häufig besteht nicht das Vollbild, insbesondere Schmerzen können fehlen. Die bakterielle Cholangitis entsteht auf dem Boden einer Stauung der extrahepatischen Gallenwege, vor allem bei Steinverschluss oder Striktur. Bei Tumorverschluss wird sie seltener beobachtet. Selten bilden Parasiten die Ursache für eine Cholangitis.

Erhöhte Entzündungs- und Cholestaseparameter fehlen praktisch nie. Meistens sind auch die Transaminasenmäßig erhöht. Die Leber ist druckdolent. Die Schübe klingen spontan oder unter antibiotischer Therapie innerhalb weniger Tage ab. Rezidive sind die Regel, solange die Ursache der Stauung weiter besteht. Komplikationen der Cholangitis sind vor allem Leberabszesse, Sepsis und bei chronisch rezidivierendem Verlauf die Ausbildung einer sekundären biliären Zirrhose.

## Raumfordernde Leberprozesse

► **Pathogenese.** Die meisten fokalen Leberprozesse können abhängig von Lokalisation und Ausdehnung zu einem partiellen oder vollständigen Verschluss syndrom führen. Ein kompletter Verschluss beider Hepatikusäste führt zum vollständigen Verschluss syndrom (gleichzeitiger Anstieg von Bilirubin und Cholestaseparametern). Verschluss eines Hepatikusastes oder dessen Verzweigungen bedingt bei sonst normaler Leberfunktion ein partielles Verschluss syndrom (erhöhte Cholestaseparameter, normales Bilirubin).

► **Ätiologie.** Bei vollständigem und partiellem Verschluss syndrom ist u.a. zu denken an ein Cholangiokarzinom, Lebermetastasen (vor allem bei kolorektalem Karzinom, Bronchial-, Mamma- und Magenkarzinom, malignem Melanom sowie Karzinoiden), ein HCC, das vorwiegend auf dem Boden einer Leberzirrhose entsteht, die Infiltration durch ein malignes Lymphom oder Leukämie, Leberabszesse und Echinokokkuszysten.

Die Frage, ob bei einem partiellen oder vollständigen Verschluss syndrom ein metastasierender Tumor vorliegt, stellt sich häufig. Die Symptome des Primärtumors können völlig fehlen (z.B. beim Pankreaskarzinom im Korpus- oder Schwanzbereich, beim Magenkarzinom und beim Kolonkarzinom, vor allem im rechten Hemikolon). Oftmals sind die Lebermetastasen Spätmanifestation eines seit längerer Zeit bekannten und therapierten Karzinoms.

► **Diagnostik.** Laborchemisch ist eine *erhöhte alkalische Phosphatase* typisch. Die Transaminasen können geringgradig erhöht sein. Ein Ikterus findet sich dagegen nur bei massiver Metastasierung. Mittels Sonografie oder CT sind raumfordernde Leberprozesse meist nachweisbar und durch sonografisch gezielte Punktion histologisch differenzierbar.



Abb. 13.18 Multiple Lebermetastasen. Metastasen eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms bei einem 58-jährigen Patienten (Sonografie).

## Lebertumoren

Tumoren der Leber sind entweder primär hepatische oder sekundär metastatische Läsionen (► Abb. 13.18). Gelegentlich kommt es auch zur Infiltration der Leber von außen durch einen extrahepatischen Tumor, z.B. durch ein Gallenblasenkarzinom.

► **Benigne Tumoren.** Häufige benigne Tumoren sind das kavernöse Hämangiom, die fokale noduläre Hyperplasie (FNH) und das Leberzelladenom.

Das *kavernöse Hämangiom* ist die häufigste fokale Leberläsion und wird meistens als Zufallsbefund im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung aus anderer Indikation gefunden. Therapeutische Konsequenzen haben nur große symptomatische Tumoren. Selten kann ein großes Hämangiom zu Thrombopenie und Hypofibrinogenämie führen (*Kasabach-Merritt-Syndrom*).

*FNH und Adenom* werden überwiegend bei Frauen im Alter von 20–45 Jahren im Zusammenhang mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva beobachtet, wobei der kausale Zusammenhang zwischen FNH und oralen Kontrazeptiva – im Gegensatz zum Adenom – kontrovers diskutiert wird. Während gewisse Formen des Leberzelladenoms in ein HCC übergehen können, wird die FNH nicht als Prämalignom betrachtet. Bildgebende Untersuchungen (Kontrastmittelsonoografie, Kernspintomografie) können eine Differenzierung von FNH und Adenom ermöglichen. Eine sichere Differenzierung und insbesondere Klassifizierung des Adenoms ist oft nur histologisch möglich.

► **Maligne Tumoren.** Von den malignen Lebertumoren ist das *hepatozelluläre Karzinom (HCC)* am wichtigsten. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Meistens liegt eine Leberzirrhose vor. Bekannte Risikofaktoren sind chronische Hepatitis B, C und D, Alkoholabusus, hereditäre Stoffwechselkrankheiten wie z.B. Hämochromatose und  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel sowie Aflatoxinexposition.

Auffallend selten kommt ein HCC bei Morbus Wilson, primär biliärer Zirrhose und Autoimmunhepatitis vor. Die klinische Präsentation des HCC ist unspezifisch. Neben weitgehend asymptomatischen Verläufen berichten Patienten gelegentlich über Druckgefühl im Oberbauch, Inappetenz, Gewichtsabnahme und Müdigkeit. Auch können HCC-bedingte Pfortaderthrombose mit Varizenblutung, neu aufgetretener Aszites oder andere Dekompensationszeichen einer bekannten Leberzirrhose erste Symptome darstellen.

### Merke

M!

Um ein HCC in einem möglichst frühen, subklinischen und potenziell kurativ behandelbaren Stadium zu erfassen, sind regelmäßige (alle 6 Monate) Kontrollen der Risikopatienten mit Sonografie und Bestimmung von AFP erforderlich.

In Ergänzung zu Ultraschall und AFP-Bestimmung spielen die CT und MRT eine wichtige Rolle, bei denen die Kontrastierung in der frührarteriellen Phase (► Abb. 13.19) und das „Wash out“ in der portalvenösen Phase typisch sind. Bei HCC-verdächtigen Herden ohne signifikante AFP-Erhöhung sollte die Diagnose histologisch gesichert werden.

Das *Hepatoblastom* kommt bei Kindern vor dem 3. Lebensjahr vor.

Das *Cholangiokarzinom* tritt entweder intrahepatatisch im Bereich der kleinen bzw. großen Gallenwege oder extrahepatatisch im Bereich der Gallengänge (Gallengangskarzinom) auf. Bei einem Cholangiokarzinom im Bereich der Hepatikusgabel spricht man von einem Klatskin-Tumor. Das Cholangiokarzinom kommt am häufigsten im 6. Lebensjahrzehnt vor. Es ist gelegentlich assoziiert mit einer PSC oder in Asien mit Infestationen der Gallenwege durch Leberegel (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*).

*viverrini*). Das *Gallenblasenkarzinom* wird meist erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert.

Das *maligne Hämangioendotheliom* ist sehr selten und kommt u.a. in Assoziation mit Thoriumdioxid (Thorotrast, von 1930 bis etwa 1955 als Röntgenkontrastmittel verwendet), Arsen (z.B. bei Winzern) und Vinylchloridmonomeren (z.B. bei Exposition in der Plastikindustrie) vor.

### Echinokokkose

► Erreger, Übertragung, Epidemiologie. Man unterscheidet 2 Erreger der Echinokokkose:

- *Echinococcus granulosus* (zystische Echinokokkose)
- *Echinococcus multilocularis* (alveolare Echinokokkose).

Der *E. granulosus* ist am weitesten verbreitet und kommt vor allem in Viehzucht treibenden Ländern vor. Hauptwirt ist der Hund, Zwischenwirte können Schaf, Schwein, Rind, Fuchs, Rotwild und der Mensch sein. Der *E. multilocularis* ist endemisch in umschriebenen Gebieten. Hauptwirt ist der Fuchs, gelegentlich der Hund, Zwischenwirt die Feldmaus. Der Mensch kann als Zwischenwirt infiziert werden. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch Kontakt mit eierhaltigem Kot und Speichel infizierter Hunde (*E. granulosus*) oder durch Verzehr kontaminiert Beeren und Gemüse (*E. multilocularis*).

► Klinik. Beide bilden *Zysten* in der Leber und in anderen Organen (z.B. Lunge, Gehirn, Milz). Die Zysten wachsen langsam und führen erst nach Jahren zu klinischen Symptomen. Diese und lokale Komplikationen werden von Lage und Größe der Zysten bestimmt. Der *E. granulosus* wächst verdrängend und bleibt häufig lange Zeit symptomlos. Der *E. multilocularis* ist durch die Ausbildung multipler kleiner Zysten gekennzeichnet, die infiltrierend und metastatisch wachsen.

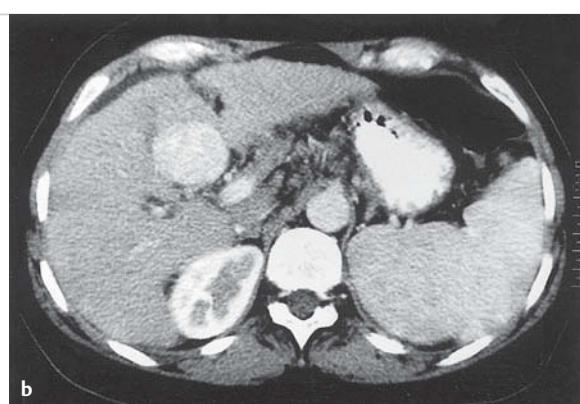
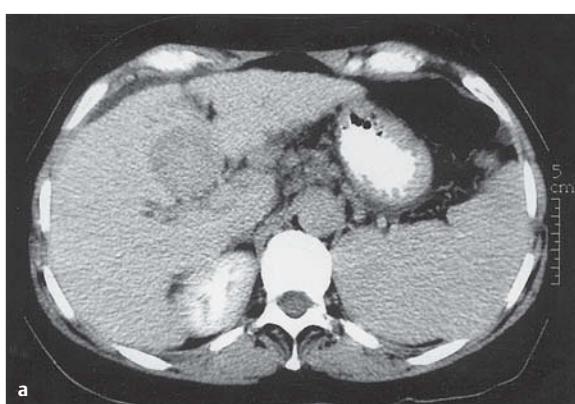


Abb. 13.19 Hepatozelluläres Karzinom. HCC bei einem 70-jährigen Patienten mit Leberzirrhose auf dem Boden einer chronischen Hepatitis C (CT).

- a In der nativen Phase hypodense Darstellung des HCC.
- b In der frührarteriellen Phase deutliche Kontrastmittelaufnahme durch den Tumor.

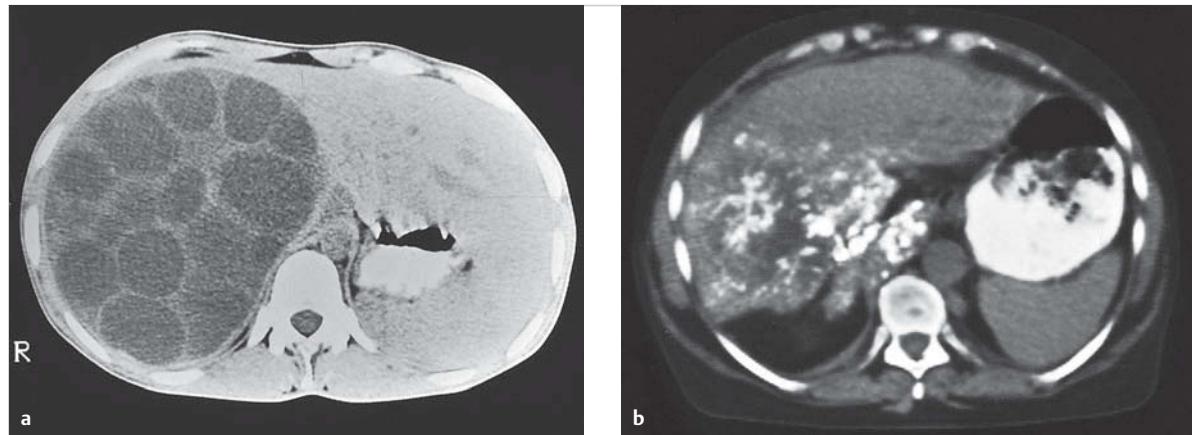


Abb. 13.20 Echinokokkose.

a Echinococcus cysticus.

b Echinococcus multilocularis. Tumorartige Ausbreitung im rechten Leberlappen und reichlich schollige Verkalkungen.

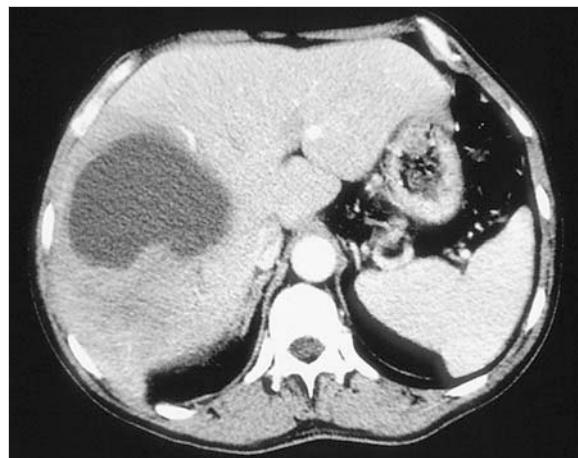


Abb. 13.21 Amöbenabszess.

► **Diagnostik.** Mittels Sonografie, CT und/oder MRT ist es meist möglich, zwischen *E. granulosus* und *E. multilocularis* zu unterscheiden (► Abb. 13.20). Die serologische Differenzierung gelingt bei 85 % der Patienten. Eine Eosinophilie findet sich nur ausnahmsweise. Bei Punktionsnähe können anaphylaktische Reaktionen auftreten, außerdem besteht die Gefahr der Verschleppung.

## Leberabszess

Der Leberabszess ist am besten als Komplikation der *Amöbiasis* und der *bakteriellen Cholangitis* bekannt. Fieber und Schmerzen sind in der Regel die ersten Symptome. Die Leber ist vergrößert, deutlich druck- und klopfadolent. Transaminasen und AP sind in der Regel geringgradig erhöht bei gleichzeitiger Leukozytose und erhöhtem CRP bzw. erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG). Sonografie und CT sind diagnostisch (► Abb. 13.21). Die Unterschei-

dung eines Amöbenabszesses von einem bakteriellen Leberabszess ist serologisch und mittels sonografisch gezielter Punktion möglich. Bei über 50 % der betroffenen Patienten mit Amöbenabszess ist eine klinisch manifeste Amöbenenteritis vorausgegangen. Bei Patienten mit *Streptococcus-equinus*-Infektion (früher *Streptococcus bovis*) sollte eine Koloskopie zum Ausschluss bzw. zur Entfernung von Kolonpolypen durchgeführt werden.

## Literatur

### ► Übersichts- und Originalarbeiten

- [1] Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013; 369: 2525–2534
- [2] Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG, Hrsg. *The Liver an portal hypertension*. Philadelphia: Saunders 1964: 50–64
- [3] Ekanayake D, Roddick C, Powell LW. Recent advances on hemochromatosis: a 2015 update. *Hepatol Int* 2015; 9: 174–182
- [4] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379: 1245–1255
- [5] Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V et al. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646–1654
- [6] Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008; 47: 1067–1077
- [7] Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 134–144
- [8] Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S et al. Autoimmune hepatitis. *Lancet* 2013; 382: 1433–1444
- [9] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169–176
- [10] Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013; 382: 1587–1599
- [11] Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012; 367: 1237–1244
- [12] Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011; 378: 73–85
- [13] Kamar N, Bendall R, Legrand-Abranavel F et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012; 379: 2477–2488
- [14] Karlsen TH, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2013; 59: 571–582

- [15] Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology* 2006; 43: S 164–S 172
- [16] Moradpour D, Blum HE. Virushepatitis. *Ther Umsch* 2011; 68: 175–181
- [17] Moradpour D, Müllhaupt B. Hepatitis C: Epidemiologie, natürlicher Verlauf und Diagnostik. *Schweiz Med Forum* 2015; 15: 360–365
- [18] Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol* 2012; 56 (Suppl. 1): S 25–S 38
- [19] Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266–1271
- [20] Pugh RHN, Murray-Lyon IM, Dawson JC et al. Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices. *Brit J Surg* 1973; 60: 646–654
- [21] Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 145: 1215–1229
- [22] Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838–851
- [23] Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME et al. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2011; 377: 1600–1609
- [24] Silvermann EK, Sandhaus RA. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 2009; 360: 2749–2757
- [25] Webster DP, Klennerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet* 2015; 385: 1124–1135
- Leitlinien
- [26] Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV et al. AASLD Practice Guideline: Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2011; 54: 328–343
- [27] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. AASLD-ACG-AGA Practice Guideline: Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55: 2005–2023
- [28] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237–267
- [29] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167–185
- [30] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012; 57: 399–420
- [31] EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012; 56: 671–685
- [32] Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R et al. AASLD Practice Guideline: Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 291–308
- [33] Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guideline: Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2009; 50: 661–662. Im Internet: <http://www.aasld.org/publications/practice-guidelines-0>; Stand: 22.01.2016
- [34] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD et al. AASLD Practice Guideline: Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193–2213
- Standardwerke
- [35] Boyer TD, Sanyal AJ, Manns MP, eds. *Zakim and Boyer's Hepatology – a textbook of liver disease*. 6<sup>th</sup>. ed. Philadelphia: Elsevier; 2012
- [36] Dooley S, Lok ASF, Burroughs AK, Heathcote EJ, eds. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. 12<sup>th</sup>. ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011
- [37] Riemann JF, Fischbach W, Galle PR, Mössner J, Hrsg. *Gastroenterologie*. Stuttgart: Thieme; 2008

# Kapitel 14

## Abnorme Nierenfunktion

14.1	Übersicht und Einteilung	434
14.2	Differenzialdiagnostisches Management	435
14.3	Differenzialdiagnose bei reduzierter glomerulärer Filtrationsrate	449
14.4	Differenzialdiagnose von nephrologischen Syndromen	462



# 14 Abnorme Nierenfunktion

C. D. Cohen, R. P. Wüthrich

## 14.1 Übersicht und Einteilung



### Kernpunkte

- Nierenerkrankungen können eingeteilt werden anhand des zeitlichen Verlaufs in akute und chronische Erkrankungen (z. B. akute tubulointerstitielle Nephritis, chronische Glomerulonephritiden), in isoliert auftretende (z. B. primäre idiopathische Glomerulonephritiden) und Erkrankungen im Rahmen einer Systemerkrankung (z. B. Lupus-Nephritis, diabetische Nephropathie) sowie anhand der betroffenen renalen Strukturen (Glomerulonephritiden, tubulointerstitielle Nephritiden).
- Das Nierenversagen wird unterteilt in das akute Nierenversagen (Acute Kidney Injury), bei dem wiederum prärenale, intrarenale und postrenale Formen unterschieden werden und das gekennzeichnet ist durch eine innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen eintretende signifikante Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR), und das chronische Nierenversagen, das den chronischen Verlauf einer Nierenerkrankung mit oft stetiger Abnahme der GFR darstellt.
- Anhand einer spezifischen nephrologischen Anamnese mit Suche nach Hinweisen auf Systemerkrankungen, Medikamenten, Kontrastmitteluntersuchungen etc., einer sorgfältigen körperlichen Untersuchung (Ödeme, Haut, Blutdruck) und eines Basislabors sowie einer

Urinuntersuchung mit mikroskopischer und chemischer Analyse und Abschätzung der Proteinurie, sind häufig die Unterscheidung in eine akute oder chronische Nierenerkrankung und eine ätiologische Zuordnung möglich.

- Mithilfe dieser Basisdiagnostik lassen sich die nephrologischen Syndrome, mit denen sich viele Nierenerkrankungen manifestieren (z. B. nephrotisches Syndrom, nephritisches Syndrom), identifizieren. Das Erkennen dieser Syndrome ist für die Differenzialdiagnose und das weitere Vorgehen von großer Bedeutung.
- Bei vielen Nierenerkrankungen ist für eine frühzeitige klare Diagnosestellung eine Nierenbiopsie erforderlich, um therapeutische Entscheidungen treffen und prognostische Vorhersagen machen zu können.

### 14.1.1 Einteilung, Ursachen und Symptomatik

Da die Nieren neben der offensichtlichen Ausscheidungsfunktion verschiedene weitere Funktionen im Stoffwechsel wahrnehmen, äußern sich Nierenerkrankungen in vielfältiger Weise. Nierenerkrankungen können anhand der vorrangig betroffenen renalen Strukturen, anhand ihres zeitlichen Verlaufs (akut vs. chronisch) und in primäre und sekundäre Nephropathien eingeteilt werden (► Tab. 14.1).

Tab. 14.1 Einteilungen von Nierenerkrankungen und Beispiele.

Einteilungsprinzip	Erkrankungen (Beispiele)
<b>zeitlicher Verlauf</b>	
akute Nierenerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute tubulointerstitielle Nephritis</li> <li>• akute Tubulusnekrose</li> <li>• akute Pyelonephritis</li> </ul>
chronische Nierenerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diabetische Nephropathie</li> <li>• Analgetikanephropathie</li> </ul>
<b>primäre und sekundäre Nephropathien</b>	
primäre (isoliert die Niere betreffende) Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• primäre (idiopathische) Glomerulonephritiden</li> <li>• polyzystische Nierenerkrankung</li> </ul>
sekundäre (im Rahmen von Systemerkrankungen auftretende) Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus-Nephritis</li> <li>• RPGN bei Goodpasture-Syndrom</li> <li>• diabetische Nephropathie</li> </ul>
<b>betroffene renale Strukturen</b>	
Glomeruli	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glomerulonephritiden</li> </ul>
Tubuli und Interstitium	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tubulointerstitielle Nephritiden</li> </ul>
Gefäße	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nierenarterienstenose</li> <li>• Vaskulitis</li> </ul>
ableitende Harnwege	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nephrolithiasis</li> <li>• Pyelonephritis</li> </ul>
Neubildungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nierenzellkarzinom</li> </ul>
RPGN: rasch progrediente Glomerulonephritis	

Nierenerkrankungen können isoliert auftreten (primär) und sich klinisch z.B. als nephrotisches oder nephritisches Syndrom manifestieren, oder aber im Rahmen von systemischen Erkrankungen entstehen (sekundär), wie z.B. beim Lupus erythematoses (Lupusnephritis) oder beim Diabetes mellitus (diabetische Nephropathie). In ► Tab. 14.2 sind die verschiedenen nephrologischen Syndrome und deren wichtigste Charakteristika beschrieben. Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushalts werden in Kap. 16 besprochen.

► Abb. 14.1 zeigt eine Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei abnormer Nierenfunktion und wegweisende diagnostische Maßnahmen.

► **Symptome.** Gewisse Nierenerkrankungen können mit markanter klinischer Symptomatik einhergehen, z.B. Flankenschmerzen und Koliken bei Patienten mit Nierensteinen. In vielen Fällen äußern sich Nierenerkrankungen nur in Form von pathologischen Urinbefunden. Geradezu heimtückisch manifestieren sich viele Nierenerkrankungen erst in einem späten Stadium der dann weit fortgeschrittenen Niereninsuffizienz. Nicht selten zeigen solche Patienten trotz eines Verlusts der GFR von mehr als 80% keine oder nur unspezifische Symptome wie vermehrte Müdigkeit oder Inappetenz.

## 14.2 Differenzialdiagnostisches Management

Bei der Untersuchung von Patienten mit vermuteten nephrologischen Problemen stellen sich folgende Fragen:

- Ist eine ätiologische Zuordnung der renalen Erkrankung möglich (primäre oder sekundäre Nephropathie)?
- Handelt es sich um eine akute oder chronische Nierenkrankung?
- Hat die bestehende Erkrankung bereits zu einer Einschränkung der Nierenfunktion geführt?

Diese Fragen lassen sich häufig durch eine gründliche Anamnese, die klinische Untersuchung und durch einfache Laborbefunde beantworten (► Tab. 14.3).

Es sollen Hinweise auf Systemerkrankungen, die zu einer Nierenfunktionsverschlechterungen führen können, wie auch Hinweise auf Manifestationen und Folgeprobleme einer Nierenerkrankung in Anamnese und Untersuchung gesucht werden. Ein minimales, standardisiertes Laborprogramm (► Tab. 14.3 „Basislabor“ und „Urin“) hilft häufig. Erst der pathologische Ausfall einer oder mehrerer dieser Untersuchungen gibt Anlass zu weiteren Abklärungen, die dann je nach Anamnese und Klinik eine

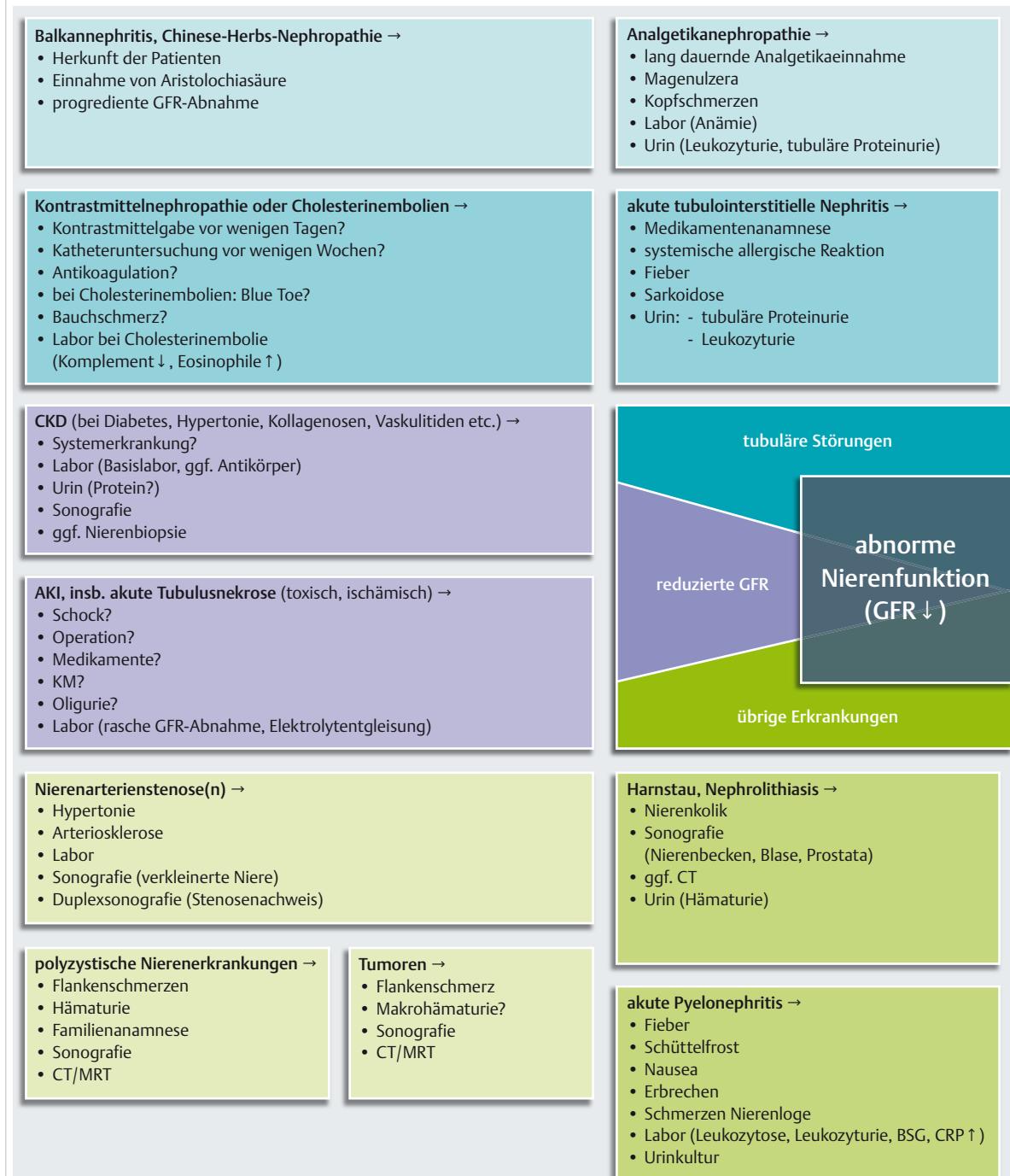
Tab. 14.2 Wichtigste nephrologische Syndrome.

Syndrom und Befunde	Charakteristika
<b>Erkrankungen in den Nieren</b>	
nephrotisches Syndrom	Ödeme, Proteinurie > 3,5 g/d, Hypalbuminämie, Hyperlipidämie
isolierter pathologischer Urinbefund	asymptomatisch (Hämaturie, Leukozyturie, Proteinurie)
nephritisches Syndrom	Hämaturie (dysmorphie Erythrozyten, Erythrozytenzylinder), Hypertonie, Proteinurie
rasch progrediente Glomerulonephritis	nephritisches Urinsediment, Hypertonie, rasch progrediente Niereninsuffizienz
urämisches Syndrom	Inappetenz, Müdigkeit, Pruritus, Übelkeit, Erbrechen, Dysästhesien, Perikarditis, Pleuritis
<b>Erkrankungen in den ableitenden Harnwegen</b>	
Nierensteine	Flankenschmerzen und Koliken, Hämaturie
Harnwegsinfekte	trüber Urin, Dysurie, Pollakisurie, Leukozyturie, Bakteriurie; bei Pyelonephritis zusätzlich Fieber, Schüttelfrost und Klopfdolenz der Nierenlogen

Tab. 14.3 Diagnostik bei Verdacht auf eine Nierenerkrankung.

Basisdiagnostik	weiterführende Diagnostik
Anamnese: urämische Symptome, Gewichtszunahme, Ödeme, Urinveränderungen Vorgesichte: Diabetes, Hypertonie, Autoimmunerkrankungen Medikamente, Kontrastmitteluntersuchungen, Familienanamnese	Labor: Säure-Base-Status, Parathormon (PTH), Vitamin-D-Status, immunologische (Antikörper-) Diagnostik (ANA, ANCA, Anti-DNS-Antikörper, Anti-GBM-Antikörper, Anti-Phospholipase-A2-Rezeptor-Antikörper etc.), freie Leichtketten
körperliche Untersuchung: Blutdruck, Gewicht, Ödeme, Hautauffälligkeiten, Kratzspuren, Fötör, Fundus, bimanuelle Palpation der Nierenlogen, Auskultation: Perikard- und Pleurareiben	Bildgebung: Sonografie, CT/MRT, Nierensintigrafie, Angiografie der Nierenarterien
Basislabor: Blutbild, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Elektrolyte, Natrium, Kalium, Kalzium, Phosphat, Chlorid, C-reaktives Protein, Gesamteiweiß, Albumin und Eiweißelektrophorese, GFR-Abschätzung (mit Formel)	ggf. Nierenbiopsie
Urin: Abschätzung der Proteinurie, chemische (Glukose, Eiweiß, Ketone, Bilirubin/Urobilinogen, Nitrit) und mikroskopische (Urinsediment: Erythrozyten, Leukozyten, Zylinder, Keime, Kristalle, Plattenepithelzellen) Urinanalyse (Kap. 14.2.4)	
ANA: antinukleäre Antikörper, ANCA: antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, CT: Computertomografie, GBM: glomeruläre Basalmembran, MRT: Magnetresonanztomografie	





**Abb. 14.1 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei abnormer Nierenfunktion.** Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen. AKI: Acute Kidney Injury, CKD: Chronic Kidney Disease, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, GN: Glomerulonephritis, GPA: Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener), KM: Kontrastmittel, MPA: mikroskopische Polyangiitis, RPGN: rasch progrediente Glomerulonephritis.

		membranoproliferative GN → • systemische Immunkomplexerkrankung? • Hepatitis C? • nephritisches Syndrom (schwere Proteinurie, nephritisches Urinsediment) • Labor (Kryoglobulinämie, Komplement ↓) • Nierenbiopsie
fokal-segmentale Glomerulosklerose → • HIV? • Drogenabusus? • Labor (ausgeprägtes nephrotisches Syndrom) • Nierenbiopsie	Minimal-Change-Disease → • NSAR? • Lymphom? • Labor (nephrotisches Syndrom: - Proteinurie - Hypalbuminämie - Hyperlipidämie) • Nierenbiopsie	RPGN bei Goodpasture-Syndrom → • pulmorenales Syndrom • Hämoptoe • Labor (Anti-GBM-Antikörper) • Nierenbiopsie
glomeruläre Syndrome und Glomerulopathien	diabetische Nephropathie → • langjähriger Diabetes • andere diabetische Folgeschäden (Retina)? • Labor (Diabeteseinstellung, Lipide) • Urin (Albumin)	renal limitierte ANCA-Vaskulitis → • keine Hinweise auf Systemerkrankung • Labor (ANCA-Nachweis) • Nierenbiopsie
Schoenlein-Henoch-Purpura → • palpable Purpura • Arthralgien • Arthritiden • Bauchschmerzen • Darmblutungen • nephritisches Syndrom • Hautbiopsie • Nierenbiopsie	IgA-Nephritis → • evtl. Infekt der Luftwege vor 2–3 Tagen • Urin (glomeruläre Hämaturie, Proteinurie) • ggf. Nierenbiopsie	RPGN bei Polyangiitis (MPA, GPA) → • Gelenk-, Muskel-, Lungen-, Augen-, Hautbefall? • neurologische Symptome? • blutiger Schnupfen und Granulome (bei GPA) • Labor (pANCA (MPO), cANCA (PR3)) • Nierenbiopsie
	membranöse Glomerulopathie → • Hepatitis B? • andere Infekte? • Lupus? • Medikamente? • Tumorerkrankung? • Labor (nephrotisches Syndrom, Anti-PLA2R-Antikörper?) • Nierenbiopsie	Lupus-Nephritis → • Schmetterlingserythem • Haarausfall • Gelenk-, Haut-, Muskelbefall • Hämatologie • ZNS • Labor (antinukleäre AK, Anti-DNS-Antikörper etc.) • Nierenbiopsie
	postinfektiöse GN → • 6–30 Tage bei oder nach Infekt • Labor (Komplement ↓) • Urin (Proteinurie, nephritisches Sediment) • ggf. Nierenbiopsie	

Abb. 14.1 Fortsetzung.



**Tab. 14.4** Triage bei abnormer Nierenfunktion.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
Notfalldialyse oder/und Intensivstation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urämie (Enzephalopathie, Perikarditis)</li> <li>• schwere Hyperkaliämie</li> <li>• schwere Azidose</li> <li>• schwere Hypervolämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akut auf chronisches Nierenversagen</li> <li>• medikamentös-toxisch bei chronischer Niereninsuffizienz</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Anurie</li> </ul>
Hospitalisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pulmoriales Syndrom</li> <li>• rascher Kreatininanstieg</li> <li>• schweres nephrotisches Syndrom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaskulitis</li> <li>• interstitielle Nephritis</li> <li>• Glomerulopathie</li> </ul>
ambulante Klärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chronische Kreatininerhöhung</li> <li>• milde Proteinurie</li> <li>• Mikrohämaturie</li> <li>• Zystennieren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chronische Nierenerkrankung wie z. B. diabetische Nephropathie</li> <li>• IgA-Nephritis</li> <li>• autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung</li> </ul>

immunologische Diagnostik, Säure-Base-Status, bildgebende Verfahren (insbesondere Sonografie) bis hin zur Nierenbiopsie beinhalten (► Tab. 14.3). Die Triage der Nierenerkrankungen zeigt ► Tab. 14.4.

### 14.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

► **Anamnese.** Die spezifische nephrologische Anamnese muss folgende Aspekte umfassen: Beschwerden und Vorerkrankungen im Urogenitaltrakt, Wassereinlagerung (Gewichtszunahme, Ödeme), Urinvolumen und -farbe, schäumender Urin (Proteinurie), Blutdruck, Blutzucker, Medikamenteneinnahme, Kontrastmittelgabe, Katheteruntersuchungen, operative Eingriffe, Familienanamnese. Ferner muss je nach klinischer Fragestellung nach Hinweisen für Systemerkrankungen gefragt werden (Auffälligkeiten der Haut und Schleimhaut, Gelenke, blutiger Schnupfen oder Husten, Augenentzündung, Nervenausfälle etc.). Bei fortgeschrittenener Nierenfunktionseinschränkung muss immer nach urämischen Symptomen gefragt werden (z. B. Übelkeit, Inappetenz und Pruritus).

► **Körperliche Untersuchung.** Die körperliche Untersuchung richtet sich wie die Anamnese sowohl auf Hinweise für Grunderkrankungen wie auf Manifestationen der Nierenfunktionseinschränkung selbst. Hierbei müssen Blutdruck, Körpergewicht und Ausmaß von Ödemen dokumentiert werden. Neben der umfassenden körperlichen Untersuchung muss bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion nach Urämizeichen wie Fötör, Kratzspuren und insbesondere Perikard- und Pleurareiben gesucht werden.

In der körperlichen Untersuchung können viele diagnostische Hinweise gefunden werden, die z. T. in den einzelnen Unterkapiteln aufgeführt und hier nur beispielhaft skizzieren. Bei einer unklaren Nierenfunktionseinschränkung ist immer auf die Haut, z. B. Purpura (Kleingefäßvaskulitis), Blue Toe (Cholesterinembolie), Schmetterlingserythem (Lupus), Sklerose und „Tabaksbeutelmund“ (Sklerodermie), und Schleimhäute (orale Ulzera, Nasen-

septumdefekt, Skleritis, Uveitis, Konjunktivitis bei Lupus oder Vaskulitis) besonderes Augenmerk zu legen. Auch Arthritiden und Nervenausfälle (Mononeuritis multiplex) sind bei klinischem Verdacht auf eine Vaskulitis aktiv zu suchen.

### 14.2.2 Schätzung und Messung der glomerulären Filtrationsrate

Das Serumkreatinin ist der verbreitetste Messwert zur Abschätzung der Entgiftungsfunktion der Niere bzw. der glomerulären Filtration. Daneben haben sich Harnstoff und Cystatin C etabliert. Da bei steter Abnahme der GFR das Serumkreatinin nicht linear, sondern exponentiell zunimmt und das Serumkreatinin von Geschlecht, Alter, Muskelmasse und anderen nierenunabhängigen Faktoren abhängt, ist es sinnvoll, die glomeruläre Filtration (oder Kreatinin-Clearance) zu messen oder zumindest abzuschätzen.

► **Kreatinin-Clearance.** Im klinischen Alltag wird die Kreatinin-Clearance nur noch selten gemessen, da dies aufwendiger als die Schätzformeln (s.u.) und zudem fehleranfällig ist (z.B. durch unvollständiges Urinsammeln). Es bedarf der Sammlung und Volumenmessung des 24-h-Urins und der Bestimmung des Kreatinins im Serum und Sammelurin. Für die Ermittlung der Kreatinin-Clearance gilt folgende Formel:

$$Cl_{\text{Kreatinin}} = V_{\text{Urin}} \times \frac{U_{\text{Kreatinin}}}{S_{\text{Kreatinin}}}$$

$V_{\text{Urin}}$  = Urinvolumen in ml/1440 min (entspricht 24 h)

$U_{\text{Kreatinin}}$  = Konzentration des Kreatinins im Urin in  $\mu\text{mol/l}$

$S_{\text{Kreatinin}}$  = Konzentration des Kreatinins im Serum in  $\mu\text{mol/l}$

Als Normwerte der Kreatinin-Clearance gelten bei Erwachsenen:

- Männer: 95–140 ml/min
- Frauen: 75–125 ml/min

Clearance-Werte werden aus Gründen der Vergleichbarkeit jeweils auf  $1,73 \text{ m}^2$  Körperoberfläche normiert.

► **Schätzformeln.** In der Praxis wird zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate häufig die MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) verwendet, die auch vom Labor anhand der Routinedaten berechnet werden kann. Hierbei erlaubt folgende Formel eine gute Abschätzung der GFR bei eingeschränkter Nierenfunktion (<60 ml/min):

$$\text{GFR}[\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2] = 186 \times \text{SKr}[\text{mg}/\text{dl}]^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} \times (0,742 \text{ bei Frauen}) \times (1,21 \text{ bei Farbigen})$$

Bei einer GFR > 60 ml/min ist diese Formel nicht zuverlässig. Hier ist die neuere CKD-EPI-Formel verlässlicher, die daher im klinischen Alltag die MDRD-Formel zunehmend ersetzt.

### Merke



Die Schätzformeln für die GFR erfassen auch den mit dem Alter einhergehenden Nierenfunktionsverlust und können deshalb zur Dosisanpassung von Medikamenten bei älteren Patienten verwendet werden.

Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass die Formeln für eine stabil eingeschränkte Nierenfunktion etabliert wurden und für akute Nierenfunktionsverschlechterung nicht verwendet werden dürfen. Ferner muss beachtet werden, dass die Ergebnisse bei Patienten mit besonders niedriger oder hoher Muskel- oder Körpermasse, Kindern und schwangeren Frauen fehlerbehaftet sind (z.B. überschätzte GFR bei untergewichtigem Patienten).

## 14.2.3 Serologische Untersuchungen

Wenn sich aus Anamnese, Klinik, Nierenfunktionsbestimmung und Urindiagnostik Hinweise für eine immunologische Grunderkrankung ergeben, sind immunserologische Tests sinnvoll. Diese umfassen u.a. die Bestimmung von Antikörpern (► Tab. 14.5), Komplementfaktoren und Kryoglobulinen.

► **Quantifizierung von CH50, C3, C4.** Im Rahmen bestimmter Glomerulonephritiden finden sich erniedrigte Komplementfaktoren im Serum. Hierzu gehören postinfektiöse GN (z.B. Poststreptokokken-GN, GN bei Endo-

**Tab. 14.5** Autoantikörperbestimmungen bei Hinweisen für eine immunologische Grunderkrankung.

Autoantikörper	Vorkommen bei	Erläuterung	Sensitivität/Spezifität
antinukleäre Antikörper (ANA)	SLE, Sjögren-Syndrom, systemischer Sklerose	gegen Bestandteile des Zellkerns gerichtet	Suchtest für weitere Antigen- und Färbe-musterbestimmung; Spezifität und Sensitivität bei hohen Titern hoch
• Anti-DNS-Antikörper	SLE		Anti-DNS häufiger als Anti-Sm; mäßige Sensitivität bei hoher Spezifität
• Anti-Smith-(Sm-)Antikörper			
• Anti-U1 RNP-Antikörper	MCTD		definiert das Krankheitsbild mit
• Anti-Centromer	systemischer Sklerose		Scl-70 häufiger bei diffusem Verlauf, Centromer mehr bei limitiertem Verlauf bzw. CREST. RNA-Polymerase III mit Risiko für renale Krise.
• Anti-Scl-70			
• Anti-RNA-Polymerase III			
• Anti-Ro-(SSA-)Antikörper	Sjögren-Syndrom; SLE		Vorkommen bei Sjögren jeweils zu 40–70 %
• Anti-La-(SSB-)Antikörper			
Anti-Neutrophilen-Zytoplasmma-Antikörper (ANCA)	systemischen Vaskulitiden	gegen zytoplasmatische Bestandteile von neutrophilen Granulozyten gerichtet	Suchtest für weitere Antigen- und Färbe-musterbestimmung
• Proteinase 3 (PR3), meist cytoplasmatisches Färbe-muster (cANCA)	Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Wegener)		häufiger bei granulomatösem Verlauf (GPA)
• Myeloperoxidase (MPO), meist perinukleäres Färbe-muster (pANCA)	mikroskopischer Polyangiitis		häufiger bei nicht granulomatösem Verlauf (MPA)
Anti-GBM-Antikörper (Antikörper gegen glomeruläre Basalmembran)	Goodpasture-Syndrom	Gegen $\alpha_3$ -Ketten des Kollagens IV gerichtet	sehr hohe Spezifität und Sensitivität
Antikörper gegen M-Typ-Phospholipase-A2-Rezeptor	idiopathischer membranöser Glomerulonephritis		hohe Sensitivität und Spezifität

MCTD = Mixed connective Tissue Disease; SLE = systemischer Lupus erythematoses



karditis), membranoproliferative GN, GN bei Kryoglobulinämie (oft im Rahmen einer Hepatitis C) und systemischer Lupus erythematoses.

► **Kryoglobuline.** Immunglobuline, die in Kälte zusammen mit Komplement präzipitieren, können ohne offensichtliche Ursache (essenzielle Kryoglobulinämie) oder sekundär bei verschiedenen Erkrankungen (Lymphome, Hepatitis C) auftreten und eine Glomerulonephritis und systemische Vaskulitis auslösen. Da ihre Testung aufwendig ist (Abnahme, Transport und Zentrifugation bei Körpertemperatur), kann zuweilen die Testung auf Rheumafaktoren (Antikörper gegen IgG) und Komplementverbrauch schneller und somit ergänzend hilfreich sein.

#### 14.2.4 Urinuntersuchungen

##### Spontan- und Sammelurin

► **Spontanurin.** Bei der Gewinnung von Spontanurin eignet sich der *erste Morgenurin* vor allem für bakteriologische Untersuchungen sowie für die Aufdeckung einer geringfügigen Proteinurie, da er konzentriert ist. Im *zweiten Morgenurin* können die zellulären Bestandteile wie etwa Zylinder wesentlich besser beurteilt werden, weil sie weniger degradiert sind als im sauren, konzentrierten ersten Morgenurin. Bei der Gewinnung von Spontanurinproben sollte die sog. *Mittelstrahltechnik* eingesetzt werden, um eine Verunreinigung durch die äußeren Genitalien zu vermindern. Das Ausmaß der genitalen Verunreinigung kann am besten durch die Bestimmung der Zahl der Plattenepithelien im Urinsediment abgeschätzt werden.



##### Merke

Urin soll möglichst frisch untersucht werden. Wird der Urin gelagert, treten zahlreiche Veränderungen auf (z. B. Erhöhung des pH-Wertes durch Ammoniakbildung aus Harnstoff, Verminderung des Glukosegehalts durch bakteriellen Abbau, Verflüchtigung von Ketonen und Verformung von Erythrozyten).

► **Teststreifen.** Die Untersuchung des Urins mit Teststreifen (Stix) hat die Technik erheblich, stellt aber in ers-

ter Linie eine Screening-Methode dar. Damit kann eine Proteinurie (Ausnahme niedrige Albuminurie und Bence-Jones-Proteinurie), eine (Mikro-)Hämaturie oder ein Harnwegsinfekt (positiver Nachweis von Nitrit und Leukozyten) grob erfasst werden. Positive Ableseresultate bedürfen aber einer Bestätigung z. B. durch Mikroskopie.

► **24-h-Urin.** Die Sammlung des 24-h-Urins ist in der Praxis nicht immer einfach und erfordert eine gute Instruktion und Mitarbeit der Patienten: Vor Beginn der Sammlung Morgenurin in die Toilette verwerfen, danach Urin durchgehend sammeln und am folgenden Tag zur entsprechenden Uhrzeit Morgenurin komplett im Sammelgefäß asservieren. Der Sammelurin muss vor Entnahme der zu analysierenden Probe gut durchmischt werden. Der 24-h-Urin dient vor allem dazu, die *Proteinurie* zu quantifizieren und die Kreatinin-Clearance zu bestimmen oder eine gesteigerte Kalziurie oder Urikosurie zu dokumentieren.

► **Proteinurieabschätzung im Spontanurin.** Da die korrekte Durchführung eines Sammelurins für den Patienten im Alltag nicht einfach ist und daher durch Unter- oder Übersammeln häufig Fehler eingebracht werden, hat sich die Abschätzung der Proteinurie mittels *Protein-Kreatinin-Ratio* aus dem Spontanurin in der Praxis etabliert. Da die Kreatininausscheidung eines Menschen recht stabil 1 g/d entspricht, kann die Proteinurie aus dem Spontanurin mittels folgender Formel geschätzt werden:

$$\text{Proteinurie (g/24 h)} = \frac{\text{Urineiweiß (g/l)}}{\text{Urinkreatinin (g/l)}}$$

bzw. wenn die Kreatininangabe des Labors in mmol statt g erfolgt:

$$\text{Proteinurie (g/24 h)} = \frac{\text{Urineiweiß (g/l)}}{\text{Urinkreatinin (mmol/l)}} \times 11,3$$

##### Physikalische Urinuntersuchung

Die physikalischen Eigenschaften des Urins, einschließlich Trübung, Farbe, Geruch, Volumen, spezifischem Gewicht und pH, geben schon eine ganze Anzahl von diagnostischen Informationen (► Tab. 14.6). Normaler Urin ist klar und durchsichtig. Steht der Urin längere Zeit, können

**Tab. 14.6** Physikalische Untersuchung des Urins.

Parameter	Normwert	pathologische Befunde
Trübung	klar	trüb (Infekt, Lipidurie, Kristallurie)
Farbe	leicht gelb	rot (Hämaturie) dunkelbraun (Bilirubin)
Menge	1000–2500 ml	<400 ml (Oligurie) >3 000 ml (Polyurie)
spezifisches Gewicht	1,005–1,030	<1,005 (Polydipsie; Diabetes insipidus) >1,030 (Exsikkose, prärenale Niereninsuffizienz, Kontrastmittel)
pH-Wert	5,0–6,0	≥6,0 (Harnwegsinfekt, renal-tubuläre Azidose, metabolische Alkalose)

amorphe Phosphate, Urat und Karbonate ausfallen, wodurch der Urin trüb wird. Pyurie, Hämaturie, Bakteriurie und Lipidurie bewirken ebenfalls eine Urintrübung. Durch Schütteln entsteht im Urin normalerweise etwas Schaum, der jedoch nach kurzer Zeit wieder verschwindet. Persistierender Schaum kann ein Indiz für eine Proteinurie sein.

## Urinvolumen

Mit Anurie beschreibt man die fehlende ( $< 100 \text{ ml/d}$ ), mit Oligurie die geringe ( $< 400\text{--}500 \text{ ml/d}$ ) und mit Polyurie die gesteigerte ( $> 3000 \text{ ml/d}$ ) Urinproduktion. Erstere können bei allen Formen des akuten Nierenversagens auftreten, eine Polyurie wird bei Diabetes mellitus, Diabetes insipidus oder psychogener Polydipsie gefunden.

## Urinfarbe

Die normale *gelbe* Farbe des Urins wird durch sog. Urochrome verursacht. Die Exkretion dieser Urochrome bleibt auch bei variabler Diurese konstant. Bei Polyurie wird deshalb ein farbloser oder blassgelber Urin vorgefunden, bei Oligurie ein dunkelgelber Harn.

*Roter* oder *brauner* Urin kann Folge einer Hämaturie, einer Hämoglobinurie oder einer Myoglobinurie sein. Die Differenzierung erfolgt nach Zentrifugation und Mikroskopie (► Abb. 14.2). Das Fehlen von Erythrozyten im Sediment bei positivem Streifentest spricht für eine Hämoglobinurie (häufig auch rötliche Farbe des Serums durch

Hämolyse) oder Myoglobinurie (normal gefärbtes Serum, Erhöhung der Creatinkinase). Nahrungsmittel und Medikamente, wie z. B. rote Beete (Randen) oder Rifampicin, können den Urin ebenfalls rötlich verändern. Roter Urin kann auch durch postrenale Kontamination wie Menstruation oder Blasenblutung entstehen.

*Rosa* gefärbter Urin kann durch große Mengen von amorphen Uraten auftreten (sog. „Ziegelmehl“). *Dunkelbrauner* oder *gelb-oranger* Urin weist auf eine Bilirubinurie hin. *Schwarzer* Urin findet sich selten bei Ausscheidung von Melanin bei metastasierendem Melanom oder bei Alkaptonurie. *Weißlicher* (und trüber) Urin kann ein Hinweis sein auf Pyurie, vaginale Kontamination mit Plattenepithelen und Schleim, Kristallurie, Lipidurie, Chylurie (selten, z. B. bei Filariose).

## Urin-pH

Der Urin-pH-Wert ist ein Maß der Protonenkonzentration im Urin, normalerweise liegt er zwischen 5 und 6. Mit dem Streifentest kann der Urin-pH-Wert zwischen 4,5 und 8 gemessen werden. Dabei sollte aber nur frischer Urin untersucht werden, weil der pH spontan bei Zimmertemperatur alkalisch wird. Ein pH-Wert  $> 7,5\text{--}8$  sollte an eine *Harnwegsinfektion* mit harnstoffspaltenden Erregern denken lassen (häufig auch positiver Nitrittest). Ein alkalischer pH findet sich auch bei der *metabolischen Alkalose*. Bei einer *metabolischen Azidose* sollte der Urin-pH-Wert  $< 5$  sein, ansonsten muss eine Störung der renalen Säureelimination im Sinne einer renal-tubulären Azidose vermutet werden.

## Spezifisches Gewicht und Osmolalität

Spezifisches Gewicht und Urinosmolalität erfassen die Konzentrationsfähigkeit der Niere. Das *spezifische Gewicht* des Urins kann mittels Urometer, Refraktometer oder einfach mittels Teststreifen ermittelt werden. Normalerweise variiert das spezifische Gewicht zwischen 1,005 (stark verdünnter Urin) und 1,030 (stark konzentrierter Urin). Unabhängig vom Konzentrationsgrad des Urins können dichte Partikel wie Glukose, Eiweiß oder Röntgenkontrastmittel das spezifische Gewicht des Urins erhöhen. *Isosthenurie* bedeutet gleiche Dichte im Serum und Urin, sie liegt bei 1,010 (entsprechend 285 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) und wird häufig bei Patienten mit fortgeschrittenem chronischem Nierenversagen gefunden.

Die mittels Osmometer bestimmte *Urinosmolalität* variiert von 50–100 mmol/kg bei reichlicher Flüssigkeitszufuhr mit Suppression der Freisetzung von antidiuretischem Hormon (ADH, Vasopressin) bis zu 1200 mmol/kg im Rahmen einer Durstperiode mit nachfolgender maximaler ADH-Freisetzung. Die Bestimmung der Urinosmolalität erfolgt bei der Abklärung polyurisch-polydiptischer Syndrome im Rahmen des Durstversuchs, bei der Abklärung einer unklaren Hyponatriämie und in der Differenzialdiagnose des akuten Nierenversagens.

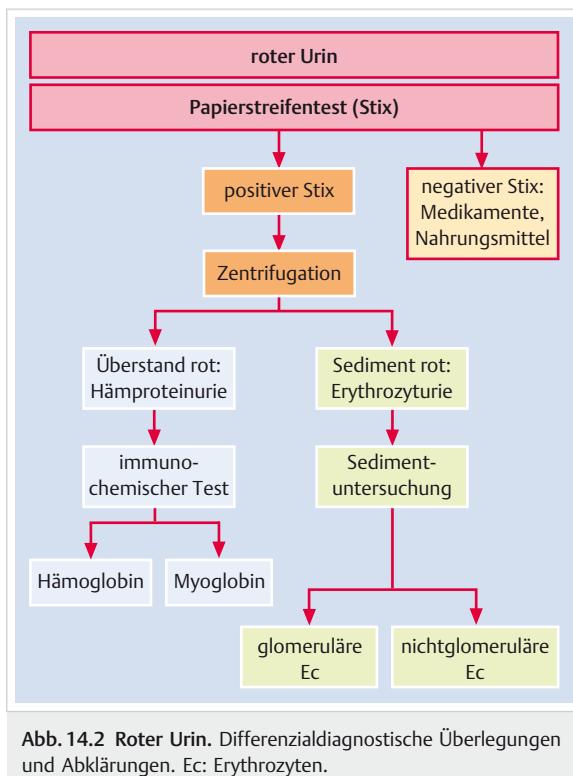


Abb. 14.2 Roter Urin. Differenzialdiagnostische Überlegungen und Abklärungen. Ec: Erythrozyten.



## Chemische Urinanalyse

Im Urin kann mittels Teststreifen und laborchemischer Verfahren eine Vielzahl von anorganischen und organischen Stoffen bestimmt werden. Die semiquantitative oder die quantitative Bestimmung im Spontan- oder im 24-h-Urin liefert wichtige diagnostische Hinweise auf metabolische und renale Erkrankungen.

**Teststreifen** beinhalten bis zu 10 verschiedene Analysen, die neben den chemischen Parametern (Glukose, Eiweiß, Hämoglobin, Ketone, Bilirubin, Urobilinogen, Nitrit) auch den pH, das spezifische Gewicht sowie Blut und Leukozyten nachweisen können (► Tab. 14.7). Die Bestimmung mittels Teststreifen ist *semiquantitativ*. Die Konzentration bestimmter Moleküle kann aber auch präzise *quantitativ* bestimmt werden.

### Glukosurie

Glukose wird im Teststreifen mittels Glukoseoxidase nachgewiesen. Der Nachweis ist am häufigsten durch Überschreiten des tubulären Transportmaximums bei hoher Blutglukose bedingt (z. B. Diabetes mellitus). Seltener zeigt ein positives Teststreifenergebnis eine renale Glukosurie an, die entweder primär durch Mutationen im Na<sup>+</sup>-Glukosetransporter im proximalen Tubulus oder sekundär durch tubuläre Schädigung bedingt ist. Beim Fanconi-Syndrom, der generalisierten Störung der Funktionen des proximalen Tubulus, bestehen neben einer renalen Glukosurie häufig eine Bikarbonaturie, ein Phosphatdiabetes und eine Aminoazidurie.

### Ketonurie

Unter dem Sammelbegriff Ketone versteht man die Stoffe Aceton, Acetoacetat und β-Hydroxybuttersäure. Ketone entstehen aus dem Intermediärstoffwechsel der Fette. Normalerweise sind sie nicht im Urin vorhanden. Die

Teststreifenreaktion mit *Nitroprussid* erfasst vor allem Acetoacetat und nur in geringem Maß Aceton, nicht jedoch β-Hydroxybuttersäure. Ketone im Urin werden bei diabetischer oder bei alkoholischer Ketoazidose und bei Hungerzustand oder chronisch rezidivierendem Erbrechen gefunden.

## Proteinurie

Verschiedenste Eiweiße können im Urin nachgewiesen werden, wobei *Albumin* wegen seiner Bedeutung bei der Früherkennung von Nierenerkrankungen das wichtigste Protein darstellt.

► **Mikro- und Makroalbuminurie.** Die beiden oft benutzten Ausdrücke Mikro- und Makroalbuminurie beschreiben das Ausmaß der Albuminausscheidung. Bei geringer, aber schon unphysiologischer Albuminausscheidung (d. h. 30–300 mg/d) spricht man herkömmlich von „Mikroalbuminurie“, bei deutlich erhöhter Albuminausscheidung (>300 mg/d) von „Makroalbuminurie“. Die Vorsilben „Mikro“ und „Makro“ beziehen sich also auf das Ausmaß der Ausscheidung und nicht auf das Albumin selbst. Beide Ausdrücke sind aber unscharf, deshalb sollte direkt das Ausmaß der Albuminausscheidung angegeben werden (► Tab. 14.8).



### Merke

Die reguläre Teststreifenmethode erfasst vor allem größere Mengen von Albumin (> 300 mg/d), jedoch keine Albuminurie von < 300 mg/d, keine Immunglobuline und keine Leichtketten (Bence-Jones-Proteine).

Zur Erfassung einer Mikroalbuminurie kann ein speziell sensibler Teststreifen verwendet werden (Mikroalbumin-Teststreifen) oder das Albumin quantitativ im Spot-

Tab. 14.7 Chemische Untersuchung des Urins mittels Teststreifen.

Parameter	Normwert	pathologische Befunde
Glukose	negativ	+ bis +++ (Diabetes mellitus, renale Glukosurie)
Eiweiß	negativ	+ bis +++ (glomeruläre Schädigung)
Ketone	negativ	+ bis ++ (Ketoazidose, Hungerzustand)
Bilirubin	negativ	+ bis +++ (Hepatitis, Zirrhose, Verschlussikterus)
Urobilinogen	schwach positiv	+ bis +++ (Leberzellschaden, Hämolyse)
Nitrit	negativ	positiv (gramnegativer Harnwegsinfekt)

Tab. 14.8 Einteilung der Albuminurie.

Bereich	Spontanurin (mg/l)	Spontanurin mg/mmol Kreatinin	Sammelurin mg/24 h	Sammelurin µg/min
Normalalbuminurie	< 20	< 2	< 30	< 20
„Mikroalbuminurie“	20–200	2–20	30–300	20–200
„Makroalbuminurie“	> 200	> 20	> 300	> 200

urin bestimmt werden und – wie für die Proteinurie (S.440) beschrieben – anhand des Quotienten [Albumin/Kreatinin] die Albuminurie pro Tag geschätzt werden. Diese Untersuchungen haben insbesondere bei der Früherkennung einer diabetischen Nephropathie eine große Bedeutung, sie müssen aber durch Wiederholung bestätigt werden (d. h. 2 von 3 Tests müssen positiv ausfallen).

- **Einteilung der Proteinurie.** Die Art und die Menge von Urineiweißen haben vielfältige klinische Bedeutung.
- Tab. 14.9 und ► Abb. 14.3 zeigen die Einteilung der Proteinurie nach pathophysiologischen Gesichtspunkten.

► **Glomeruläre Proteinurie.** Die glomeruläre Proteinurie entsteht durch eine Schädigung des glomerulären Filterapparats und ist häufiges Leitsymptom bei primären und sekundären glomerulären Erkrankungen. Man kann die glomeruläre Proteinurie schematisch in *selektiv* und *nicht selektiv* unterteilen. Selektiv bedeutet, dass mittelgroße anionische Proteine mit Molekulargewicht 50 000–80 000 Dalton (wie etwa Albumin) vermehrt nachgewiesen werden (z. B. bei Minimal-Change-Glomerulopathie). Nicht selektiv bedeutet, dass neben Albumin auch Proteine mit einer Molekularmasse von > 100 000 Dalton im Urin auftauchen (IgG).

► **Tubuläre Proteinurie.** Die tubuläre Proteinurie resultiert aus einem ungenügenden tubulären Resorptionsvermögen bei normalen, glomerulär gefilterten Eiweißmen-

gen. Im Urin treten vermehrt niedermolekulare Plasmaproteine auf, wie etwa  $\alpha_1$ - und  $\beta_2$ -Mikroglobulin. Zugrunde liegende Erkrankungen sind z. B. *interstitielle Nephropathien* oder das *Fanconi-Syndrom* als globale Schädigung des tubulären Transports inklusive Phosphat und Glukose.

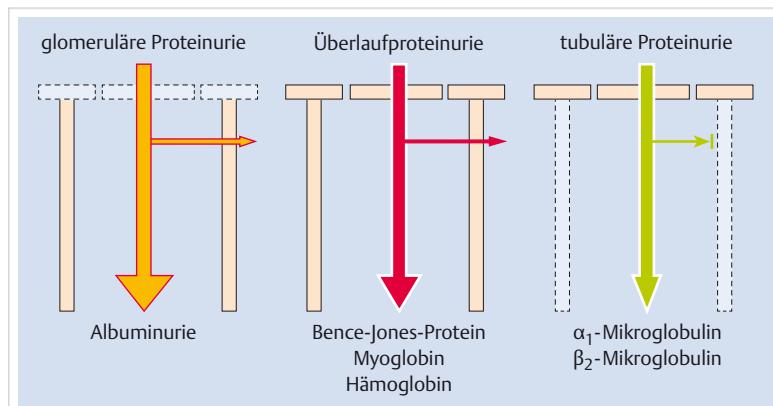
► **Überlaufproteinurie.** Ähnlich wie die Glukosurie bei hohen Blutzuckerwerten kann auch eine Überlaufproteinurie (Overflow-Proteinurie) ohne primäre Nierenschädigung in Anwesenheit abnormer Eiweiße im Blut auftreten. Übersteigt die Filtration dieser Eiweiße (insbesondere Bence-Jones-Protein, Hämoglobin und Myoglobin) das tubuläre Reabsorptionsvermögen, kommt es zur Überlaufproteinurie.

Nach einer *Bence-Jones-Proteinurie* als Folge einer monoklonalen Gammopathie muss mit speziellen Methoden gefahndet werden, da sie mit den Streifentests verpasst wird. Eine positive Sulfosalicylsäureprobe gilt bei negativem Streifentest als Hinweis auf eine Bence-Jones-Proteinurie, die dann mittels Immunfixation oder Nachweis von freien Leichtketten im Blut weiter abgeklärt werden muss.

► **Urineiweißelektrophorese.** Zur Differenzierung der Form der Proteinurie ist die Urineiweißelektrophorese hilfreich, da sie einen Eindruck von den beteiligten klein- und größermolekularen Fraktionen vermittelt (► Abb. 14.4).

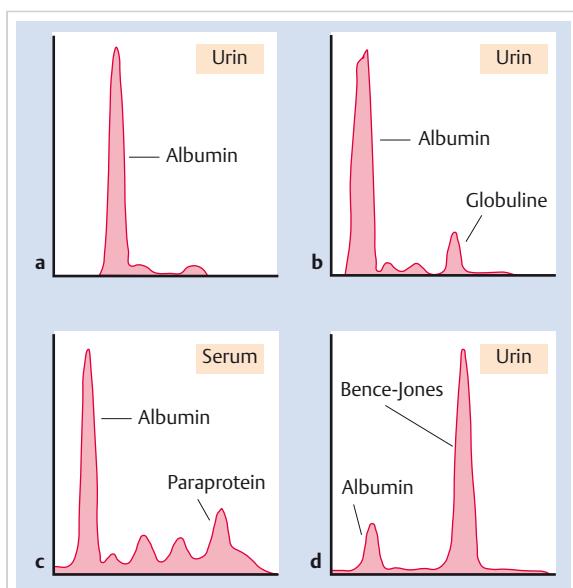
**Tab. 14.9** Einteilung der Proteinurie nach pathophysiologischen Gesichtspunkten.

Klassifikation	Art des ausgeschiedenen Proteins und Pathophysiologie
glomeruläre Proteinurie	normale Plasmaproteine bei defektem glomerulärem Filter (Hauptfraktion: Albumin)
Überlaufproteinurie	vermehrte gebildetes und filtriertes niedermolekulares Protein (z. B. monoklonale Leichtketten, Myoglobin, Hämoglobin) läuft in den Endharn über, wenn die tubuläre Reabsorptionsrate überschritten wird; Niere primär strukturell und funktionell intakt
tubuläre Proteinurie	normale niedermolekulare Plasmaproteine erscheinen wegen verminderter tubulärer Reabsorptionskapazität im Endharn; Niere strukturell (z. B. interstitielle Nephropathie) oder funktionell (z. B. Fanconi-Syndrom) gestört



**Abb. 14.3** Schematische Darstellung der verschiedenen Proteinurieformen. Die glomeruläre Proteinurie entsteht durch eine Schädigung im Bereich der glomerulären Filterbarriere. Die Überlaufproteinurie entsteht durch übermäßiges Anfallen von niedermolekularen Eiweißen wie Leichtketten, Myoglobin und Hämoglobin im Blut. Die tubuläre Proteinurie entsteht durch verminderte tubuläre Rückresorption von normal filtrierten niedermolekularen Eiweißen ( $\alpha_1$ -Mikroglobulin,  $\beta_2$ -Mikroglobulin).





**Abb. 14.4 Urin- und Serumweißelektrophorese.**  
 a Urineweißelektrophorese bei selektiver Albuminurie.  
 b Urineweißelektrophorese bei nicht selektiver Proteinurie.  
 c Serumweißelektrophorese bei einem Patienten mit Morbus Waldenström (monoklonale Gammopathie vom Typ IgMk).  
 d Urineweißelektrophorese bei dem Patienten mit Morbus Waldenström. Es zeigt sich deutlich eine Mikroglobulinurie vom Typ Bence-Jones (leichte Ketten  $\kappa$ ).

## Nachweis von Bilirubin und Urobilinogen im Urin

Wenn **Bilirubin** mittels Teststreifen nachgewiesen wird, so deutet dies auf einen erhöhten Serumspiegel von konjugiertem (direktem) Bilirubin hin. Dies könnte das erste Anzeichen einer Lebererkrankung sein und wird häufig früher als der klinische Ikterus entdeckt. Bilirubin tritt im Urin bei Hepatitis, Leberzirrhose und Cholestase auf. Bei hämolytischem Ikterus wird Bilirubin im Urin kaum nachgewiesen, da im Serum durch die Hämolyse unkonjugiertes Bilirubin entsteht, das nicht filtriert wird.

**Urobilinogen** entsteht im Darm durch Reduktion von Bilirubin, wird rückresorbiert und im Urin ausgeschieden. Geringe Mengen von Urobilinogen werden im Urin physiologischerweise nachgewiesen. Erhöhte Werte werden bei Leberschädigung und hämolytischer Anämie beobachtet, nicht jedoch beim Verschlussikterus.

## Nitritnachweis zur Diagnose von Harnwegsinfekten

Der Nitritnachweis mittels *Teststreifen* ist von Bedeutung bei der Diagnose von bakteriellen Harnwegsinfekten. Die meisten gramnegativen Bakterien können Nitrat zu Nitrit umwandeln. Grampositive Bakterien und Candida bewirken keine Umwandlung von Nitrat in Nitrit.

## Mikroskopische Untersuchung des Urinsediments

Die Mikroskopie des Urinsediments, d. h. des zentrifugierten Urins, ist besonders bei Verdacht auf Harnwegsinfekte, Glomerulonephritiden und tubulointerstitielle Nephropathien hilfreich. Auch die Analyse von Kristallen bei akutem Nierenversagen oder Nierensteinen ist wichtig.

Am besten wird das Sediment mittels Phasenkontrastmikroskopie bei 100- und 400-facher Vergrößerung untersucht. Mit polarisiertem Licht können doppeltbrechende Elemente wie Harnsäurekristalle, Lipidtröpfchen oder ovale Fettkörnchen (Malteserkreuze) nachgewiesen werden.

Im Urinsediment wird nach folgenden Bestandteilen gefahndet:

- Erythrozyten und deren Morphologie, Leukozyten und Epithelzellen
- Erythrozyten-(Hämoglobin-) Zylinder
- Leukozyten-, Epithel- und gemischte Zellzyliner
- breite und granulierte Zylinder
- bakterielle Keime, Trichomonaden, pathognomonische Kristalle (Cystin) und Plattenepithelzellen (Letztere als Hinweis auf eine vaginale Kontamination der Urinprobe)

Wenige Plattenepithelzellen und einige hyaline Zylinder können auch im normalen Urinsediment vorkommen, wie auch Spermatozoen. Größere Mengen von Erythrozyten und Leukozyten werden bereits mit dem Teststreifen erfasst. Deshalb ist es wichtig, das Teststreifenresultat mit dem Sedimentbefund zu vergleichen. Wenn im Teststreifen die Hämoglobinprobe positiv ist, hingegen im Urin keine Erythrozyten gefunden werden, muss an eine Myoglobinurie gedacht werden; die Erythrozyten könnten aber auch lysiert worden sein.

### Erythrozyten



#### Merke

Ein normales Urinsediment enthält nur wenige Erythrozyten (<5/Gesichtsfeld) und nur wenige Leukozyten (<5/Gesichtsfeld) bei 400-facher Vergrößerung.

Wenn Erythrozyten in größeren Mengen im Urin auftreten, so besteht eine **Mikro-** oder gar eine **Makrohämaturie**.

- Sind die Erythrozyten *eumorph*, so stammen sie meist aus den ableitenden Harnwegen und können durch Tumoren, Steine oder Infekte in den Urin gelangen (► Abb. 14.5a).
- **Dysmorphie** Erythrozyten deuten auf einen glomerulären Ursprung hin. Dabei sollte der Prozentsatz von dysmorphen Erythrozyten > 70 % sein. Die Spezifität dieses Befundes ist aber nicht sehr hoch.

**Tab. 14.10** Unterscheidung zwischen glomerulärer und nicht glomerulärer Hämaturie.

	glomeruläre Hämaturie	extraglomeruläre Blutungsursache
dysmorph Erythrozyten	> 70 %	< 70 %
Akanthozyten	> 5 %	< 5 %
Erythrozytenzylinder	+	-
Proteinurie	+ (typisch > 60 % Albumin)	-

- Akanthozyten als Sonderform der dysmorphen Erythrozyten mit bläschenartigen Ausstülpungen sind bei einem Auftreten von > 5 % der Erythrozyten im Urin sehr suspekt für das Vorliegen einer Glomerulonephritis (► Abb. 14.5b).
  - Finden sich eine oder mehrere Erythrozytenzylinder im Sediment zusammen mit dysmorphen Erythrozyten, so ist die Diagnose einer glomerulären Erkrankung ebenfalls sehr wahrscheinlich (► Abb. 14.5c).
- Tab. 14.10 fasst die Kriterien zur Unterscheidung einer glomerulären von einer nicht glomerulären Hämaturie zusammen.

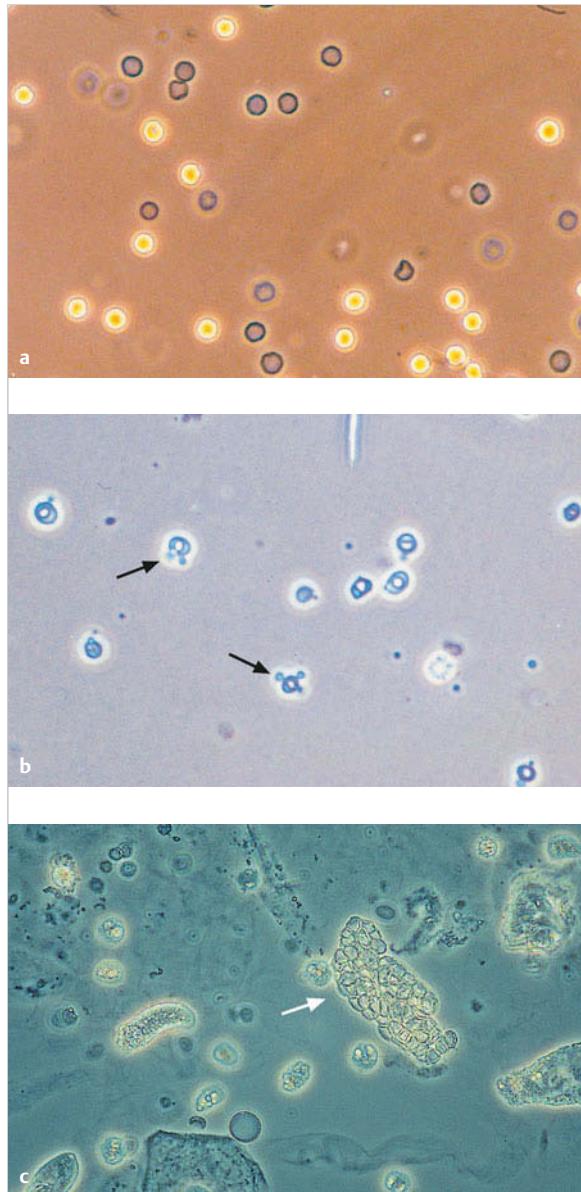
## Leukozyten

### Merke

M!

Vermehrtes Auftreten von Leukozyten im Urin kann auf einen Harnwegsinfekt hinweisen (► Abb. 14.6a). Bei manifestem Infekt sind die Leukozyten oft in Haufen verklumpt. Eine Beimengung von Plattenepithelzellen spricht für eine vaginale Kontamination (► Abb. 14.6b).

- Leukozytenzylinder (► Abb. 14.6c) im Sediment sind ein Hinweis darauf, dass die Entzündung in den Nieren lokalisiert ist (Pyelonephritis, aber auch interstitielle Nephritis).
- Eine vermehrte Ausscheidung von eosinophilen Leukozyten wird bei der medikamentös bedingten akuten interstitiellen Nephritis beobachtet, wobei Spezifität und Sensitivität gering sind.
- Eine sterile Leukozyturie (kein Keimwachstum auf konventionellen Eintauchnährböden) kann auf eine Infektion mit atypischen Keimen hinweisen, z. B. mit Chlamydien oder mit Mykobakterien (Urogenitaltuberkulose), oder auf abakterielle, tubulointerstitielle Erkrankungen (interstitielle Nephritis).

**Abb. 14.5** Typische Urinsedimentbefunde bei Hämaturie.

a Eumorphe Erythrozyten.

b Akanthozyten, eine charakteristische Form von dysmorphen Erythrozyten mit „ohrenförmigen“ Ausstülpungen (Micky-maus-Form).

c Erythrozytenzylinder.



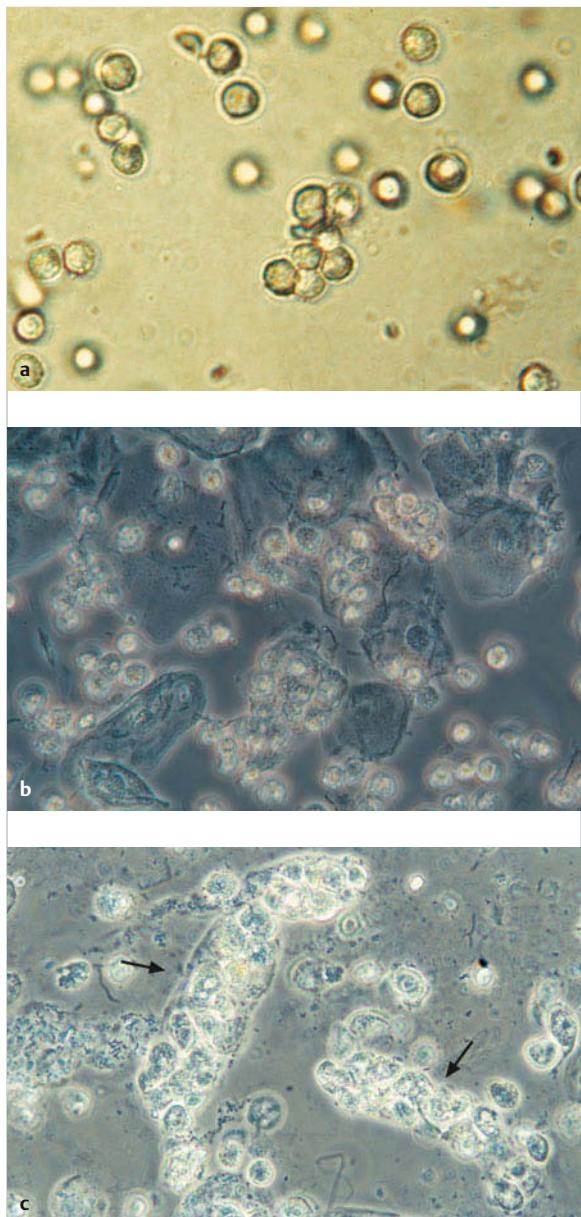


Abb. 14.6 Typische Urinsedimentbefunde bei Leukozyturie.

- a Mehrere Leukozyten, zum Teil in Haufen.
- b Durch den Genitalbereich verunreinigter Urinsedimentbefund mit Plattenepithelzellen und Leukozyten.
- c Typische Leukozytenzylinder (Pfeile).

## Epithelzellen

Im Urinsediment können verschiedene Epithelzellen auftreten. Diese können von Tubuli, dem Nierenbecken, den Ureteren, der Blase, Urethra oder Vagina stammen.

Man unterscheidet

- *Plattenepithelzellen* (groß, polygonal, mit pyknotischem Kern, aus dem Genitalbereich stammend; ▷ Abb. 14.7a),
- *Übergangsepithelzellen* (runde Epithelzellen mit kleinem Kern, aus dem Urothel stammend; ▷ Abb. 14.7b) und

- *Nieren- oder Tubulusepithelzellen* (kleine Rundepithelzellen mit größerem Kern, aus den Nephronen stammend; ▷ Abb. 14.7c). Tubulusepithelzellen können fettig degenerieren, wobei dann Cholesterintröpfchen im Zytoplasma auftreten (sog. ovale Fettkörperchen- oder *Fettkörnchenzellen*; ▷ Abb. 14.7d). Unter polarisiertem Licht finden sich in diesen die typischen *Malteserkreuze* (▷ Abb. 14.7e).

## Zylinder

Zylinder sind Ausgüsse oder Konglomerate aus den Tubuluslumina. Im Sediment können verschiedene Zylinder auftreten. Die Bedeutung der Zylinder hängt von ihrer Struktur und ihrem Zellinhalt ab.

- Die *hyaline Matrix* besteht fast ausschließlich aus Tamm-Horsfall-Mukoprotein, das im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife gebildet wird. Dieses Protein geliert leicht im sauren Urin und bei hoher Salzkonzentration im distalen Tubulus und im Sammelrohr zu *hyalinen Zylindern* (▷ Abb. 14.8a), deren Auftreten insbesondere bei geringer Harnflussrate beobachtet wird. Azelluläre hyaline Zylinder werden auch in normalem Urin vorgefunden.
- *Granulierte Zylinder* (▷ Abb. 14.8b) bestehen aus Zelldetritus, Fett und aggregierten Serumproteinen.
- Der Nachweis von *Erythrozytenzylindern* ist hoch suggestiv für das Vorliegen einer Glomerulonephritis.
- *Leukozytenzylinder* werden bei Pyelonephritis und bei interstitieller Nephritis gefunden.
- *Epithelzylinder* (▷ Abb. 14.8c) weisen auf eine tubuläre Schädigung hin.
- *Wachszylinder* (▷ Abb. 14.8d) und breite Zylinder sind ein Hinweis auf fortgeschrittenes chronisches Nierenversagen.



### Merke

Zellzylinder sind durch Einlagerungen von Zellen in die hyaline Matrix gekennzeichnet und weisen praktisch immer auf eine renal-parenchymatöse Erkrankung hin.

## Kristalle

Verschiedene Kristalle können im normalen Urinsediment vorkommen, sie bilden sich *ex vivo* durch Präzipitation aus der Urinprobe infolge von Abkühlung und pH-Veränderungen. In saurem Urin präzipitieren am häufigsten Oxalatkristalle, Harnsäurekristalle und amorphe Urate, in alkalischem Urin amorphe Phosphate, Tripelphosphatkristalle und Kalziumphosphate.

- Die am häufigsten vorkommenden *Oxalatkristalle* (Briefumschläge; ▷ Abb. 14.9a) finden sich auch bei Einnahme von hohen Dosen von Vitamin C. Sie sind gehäuft im Rahmen einer rezidivierenden Kalziumoxalat-Nephrolithiasis, bei dem seltenen Krankheitsbild der

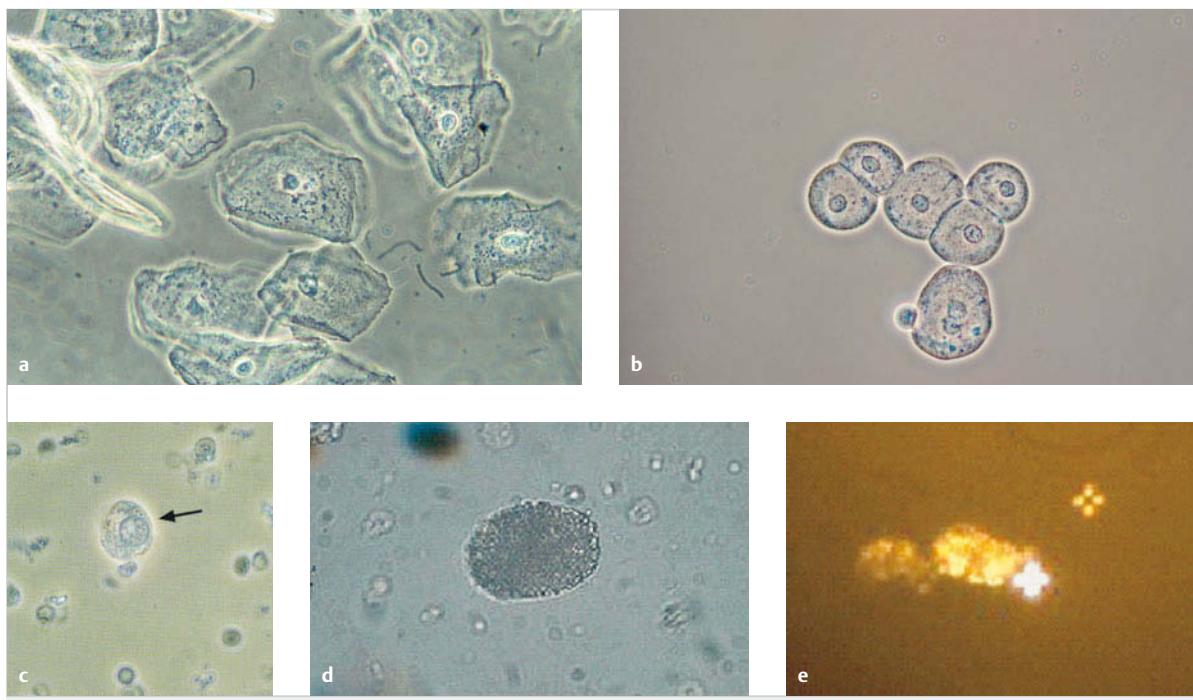


Abb. 14.7 Verschiedene Epithelzellen.

- a Große polygonale Plattenepithelzellen mit pyknotischem Kern, zum Teil in Haufen.
- b Rundepithelzellen mit kleinem Kern, in Haufen, aus dem Übergangsepithel der ableitenden Harnwege stammend.
- c Selten auftretende Tubuluszelle mit großem Kern (Pfeil).
- d Fettkörnchenzelle („oval fat body“) bei nephrotischem Syndrom.
- e Typische Malteserkreuze bei Lipidurie.

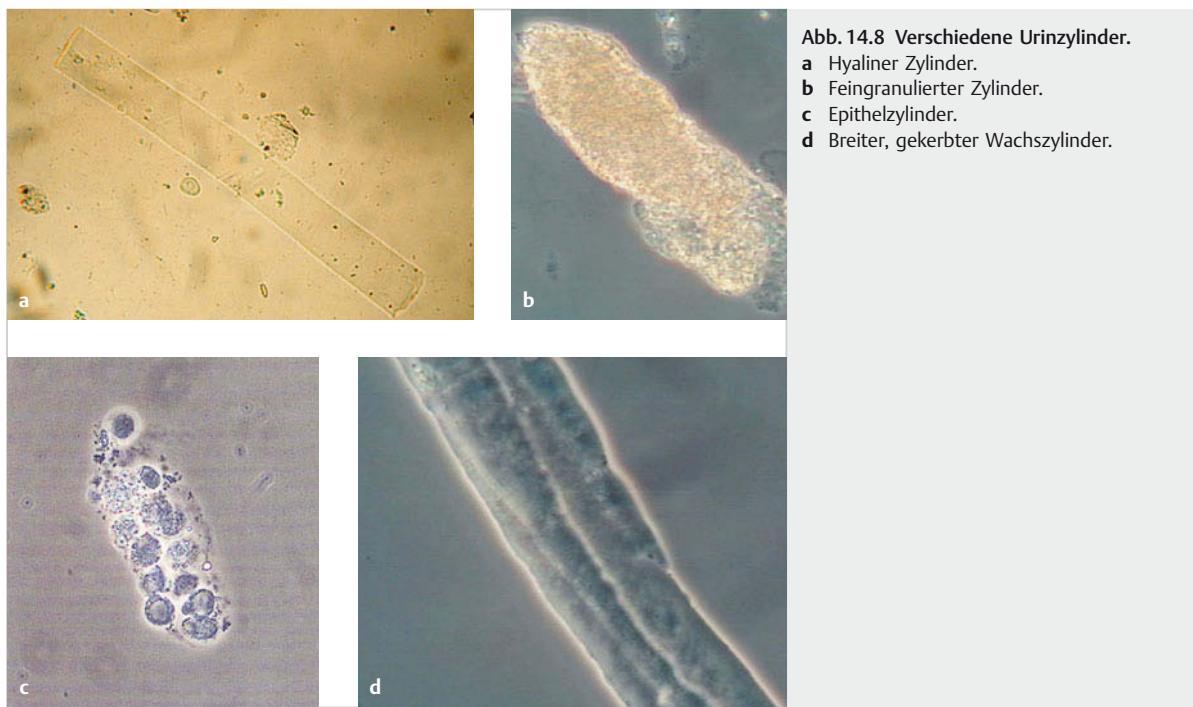


Abb. 14.8 Verschiedene Urinzyliner.

- a Hyaliner Zylinder.
- b Feingranulierter Zylinder.
- c Epithelzylinder.
- d Breiter, gekerbter Wachszylinger.



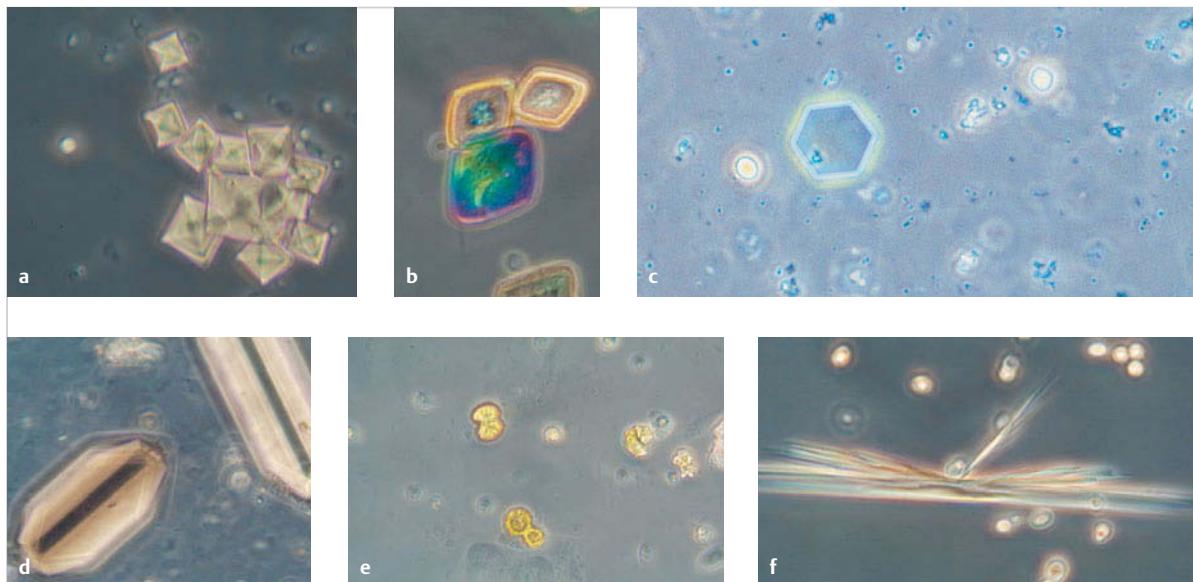


Abb. 14.9 Verschiedene Urinkristalle.

- a Typische Oxalatkristalle (Briefkuvertform).
- b Rhombenförmige, im polarisierten Licht farbig erscheinende Harnsäurekristalle.
- c Charakteristische hexagonale Cystinkristalle.
- d Tripelphosphatkristalle.
- e Leucinkristalle.
- f Indinavir-Kristalle bei antiretroviraler Therapie.

Oxalose und bei akutem Nierenversagen im Rahmen einer Ethylenglykolintoxikation.

- **Harnsäurekristalle** (► Abb. 14.9b) wie auch *amorphe Urate* können bei der Uratnephropathie und beim Tumorsyndrom in großen Mengen im Urin vorgefunden werden.
- Sehr selten, aber pathognomonisch für das Krankheitsbild der Zystinurie ist das Auftreten der typischen hexagonal geformten *Cystinkristalle* (► Abb. 14.9c).
- *Tripelphosphate* (Sargdeckel; ► Abb. 14.9d) sieht man bei chronischen Entzündungen der Niere und Harnwege. Sie legen eine entsprechende Genese bei Auftreten einer Urolithiasis nahe.
- Die seltenen *Leucinkristalle* (kugelförmig, braungelb gefärbt; ► Abb. 14.9e) und *Tyrosinkristalle* (nadelförmig, in Büscheln oder Rosetten auftretend) kommen meistens gemeinsam bei schweren Leberparenchymstörungen vor.
- Verschiedene *Medikamente* können als Urinkristalle imponieren und in seltenen Fällen gar ein akutes kristallbedingtes Nierenversagen verursachen. Sulfonamide wie Sulfadiazin oder im HIV-Bereich eingesetzte Medikamente wie Indinavir können die verschiedensten Kristallformen im Urin bilden (► Abb. 14.9f).

► **Konstellationen.** Einige typische Konstellationen des Urinbefundes sind in ► Tab. 14.11 zusammengestellt.

Tab. 14.11 Typische Urinkonstellationen

Erkrankung	Charakteristika
Harnwegsinfekt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nitrit positiv</li> <li>• Leukozyten massenhaft, z. T. in Klumpen</li> <li>• wenige Erythrozyten</li> <li>• Bakterien</li> <li>• Leukozytenzylinder bei Pyelonephritis</li> </ul>
Mikrohämaturie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wenig Eiweiß</li> <li>• viel Hämoglobin</li> <li>• eumorphe oder z. T. dysmorphe Erythrozyten</li> <li>• keine Leukozyten</li> </ul>
nephrotisches Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• massiv Eiweiß</li> <li>• keine bis wenige Erythrozyten und Leukozyten</li> <li>• hyaline Zylinder, Wachszylinder</li> <li>• Fettröpfchen, Fettkörnchenzellen und Fetttröpfchenzylinder</li> <li>• Malteserkreuze</li> </ul>
nephritisches Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eiweiß ++ bis +++</li> <li>• viel Hämoglobin</li> <li>• dysmorphe Erythrozyten, Akanthozyten und Erythrozytenzylinder</li> </ul>
akute Tubulusernährung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• evtl. leichte renale Glukosurie</li> <li>• kein Eiweiß</li> <li>• keine Erythrozyten und Leukozyten</li> <li>• viele granulierte Zylinder, Epithelzylinder, evtl. pigmentierte Zylinder</li> </ul>
akute interstitielle Nephritis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wenig Eiweiß</li> <li>• Leukozyturie, Leukozytenzylinder</li> <li>• Erythrozyturie</li> <li>• Eosinophilurie</li> </ul>

## 14.3 Differenzialdiagnose bei reduzierter glomerulärer Filtrationsrate

Bei Nierenfunktionsstörungen kann es sich um eine isolierte Nephropathie oder eine Funktionsstörung infolge anderer Organerkrankungen (z.B. hepatorenales Syndrom) oder um eine Funktionsstörung im Rahmen einer Systemerkrankung (z.B. systemischer Lupus erythematoses) handeln. Ebenso haben auch primäre Nierenkrankungen Auswirkungen auf die Körperhomöostase und Organfunktionen (z.B. Lungenödem bei Nephropathie). Das Spektrum der klinischen Manifestationen von Nierenerkrankungen reicht von akuten lebensbedrohlichen Zuständen bis zu chronischen, über lange Zeit nicht symptomatischen Erkrankungen.

Ein frühzeitiges Erkennen der oft mit diskreten Manifestationen wie Hypertonie, Ödeme, Proteinurie und Hämaturie beginnenden Nierenkrankheiten ist von großer Wichtigkeit. Dies ermöglicht eine rechtzeitige Diagnosestellung, idealerweise noch vor einer signifikanten Abnahme der Nierenfunktion. Die frühe und korrekte Diagnose ist wichtig für die Therapieplanung und hat Einfluss auf die Prognose.

### 14.3.1 Akute Niereninsuffizienz (Acute Kidney Injury)

► **Definition.** Die akute Niereninsuffizienz (engl. Acute Kidney Injury, AKI) ist ein klinisches Syndrom, charakterisiert durch eine rasche – innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen sich ereignende – signifikante Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) mit Ansteigen von Kreatinin und Harnstoff und Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basis-Haushalts. Meist ist die AKI asymptomatisch und wird erst aufgrund von Laboruntersuchungen diagnostiziert. Eine Oligurie (Abnahme der Urinmenge auf < 400 ml/d) ist nicht obligat, tritt aber in etwa der Hälfte der Fälle ein. Die AKI ist oft reversibel, aber aufgrund der Schwere der Grunderkrankungen und der Komplikationen mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität assoziiert.

► **Einteilung.** Obwohl die AKI Ausdruck verschiedenster Erkrankungen sein kann, wird sie zwecks Diagnose und Management in 3 Kategorien eingeteilt (► Abb. 14.10):

- prärenal, durch renale Hypoperfusion
- intrarenal (intrinsisch, renoparenchymatös), durch in der Niere liegende Prozesse
- postrenal, durch Obstruktion

► Tab. 14.12 ordnet dieser Einteilung der AKI (► Abb. 14.10) die wichtigsten Krankheitsbilder zu.

Tab. 14.12 Akutes Nierenversagen.

prärenale Erkrankungen	intrarenale Erkrankungen	postrenales Nierenversagen
<b>intravaskuläre Volumendepletion:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ungenügende Flüssigkeitsaufnahme (Immobilisation)</li> <li>• gastrointestinale Blutungen und Flüssigkeitsverluste (Erbrechen/Durchfall)</li> <li>• renale Verluste (Diuretika, Diabetes insipidus, osmotische Diurese)</li> <li>• Verluste durch die Haut/Schleimhäute (Verbrennungen, Hyperthermie) oder in den dritten Raum (Pankreatitis)</li> </ul> <b>erniedrigtes Herzminutenvolumen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schwere Herzinsuffizienz</li> <li>• Lungenembolien</li> </ul> <b>systemische Vasodilatation:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis</li> <li>• Anaphylaxie</li> <li>• Antihypertensiva</li> <li>• hepatorenales Syndrom</li> </ul> <b>gestörte Autoregulation der Nierendurchblutung und GFR:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Stenosen der Nierenarterien oder der intrarenalen Arterien</li> <li>• NSAR bei renaler Hypoperfusion</li> </ul>	<b>glomeruläre Erkrankungen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• akute Glomerulonephritis (z. B. postinfektiöse GN, Goodpasture- oder Lupus-Nephritis)</li> </ul> <b>vaskuläre Erkrankungen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaskulitiden (z. B. Granulomatose mit Polyangiitis [Morbus Wegener], mikroskopische Polyangiitis)</li> <li>• Cholesterinembolien (spontan, nach Katheterinterventionen oder durch Antikoagulation ausgelöst)</li> <li>• hämolytisch-urämisches Syndrom</li> <li>• maligne Hypertonie, Sklerodermie</li> <li>• Nierenarterienstenosen bzw. -verschlüsse, Nierenvenenthrombosen</li> </ul> <b>tubulointerstitielle Erkrankungen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• akute Tubulusnekrose (ATN), ischämisch (Hypotonie) oder toxicisch (NSAR, Aminoglykoside, Kontrastmittel, Zytostatika wie Cisplatin, Rhabdomyolyse, auch Leichtketten)</li> <li>• akute tubulointerstitielle Nephritis (Antibiotika, NSAR und andere Medikamente)</li> <li>• akute bilaterale Pyelonephritis</li> </ul> <b>intratubuläre Obstruktion:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• durch Harnsäurekristalle (Zellzerfall bei Chemotherapie: Tumorlysesyndrom), Leichtketten (multiples Myelom: „cast nephropathy“), Kalziumoxalat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prostatavergrößerung (Hyperplasie, Karzinom)</li> <li>• Malignome im kleinen Becken, Lymphome</li> <li>• Urolithiasis (beidseitig oder bei funktioneller Einzelniere)</li> <li>• Blasenatonie (neurogene Blase, Blasendysfunktion durch Medikamente)</li> <li>• retroperitoneale Fibrose (Morbus Ormond, IgG4-Erkankung)</li> </ul>

GFR: glomeruläre Filtrationsrate, GN: Glomerulonephritis, NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika

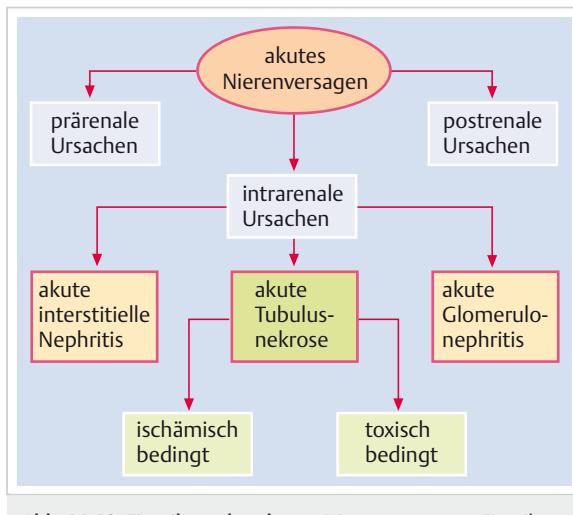


Abb. 14.10 Einteilung des akuten Nierenversagens. Einteilung in die Hauptkategorien prä-, intra- und postrenales akutes Nierenversagen und weitere Differenzierung des intrarenalen Nierenversagens.

## Prärenales akutes Nierenversagen

An ein prärenales Nierenversagen durch eine *renale Minderperfusion* ist zu denken bei:

- Auftreten einer ▶ Tab. 14.12 aufgeführten Erkrankung
- Nachweis folgender Urinbefunde:
  - normales Urinsediment (keine Hämaturie oder Proteinurie)
  - hohe Urinosmolalität und tiefes Urinnatrium (<10 mmol/l) bzw. niedrige fraktionelle Natriumexkretion ( $FE_{Na^+} < 1\%$ ) und fraktionelle Harnstoffexkretion ( $FE_{Hst} < 30\%$ )

Beim prärenalen Nierenversagen ist die Integrität des Nierenparenchyms erhalten. Diese Form der AKI ist reversibel, sofern die zugrunde liegende Ursache rechtzeitig behoben wird, sie kann aber auch in ein intrarenales Nierenversagen, die akute Tubulusnekrose (ATN), übergehen, sodass das prärenale Nierenversagen und die ATN häodynamisch verursacht sein können.

► **Ursachen.** Die wichtigsten Ursachen sind Erbrechen, Durchfall, unzureichende Flüssigkeitsaufnahme, Fieber und Einnahme von Diuretika. Eine weitere häufige Ursache ist die Kreislaufinsuffizienz bei Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörung oder septischem Schock. Selten liegen auch beidseitige Nierenarterienstenosen vor.

Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung entstehen gelegentlich, wenn Patienten mit prärenaler Niereninsuffizienz klinische Zeichen der Überwässerung (Ödeme) aufweisen, obwohl die renale Perfusion vermindert ist. Diese Konstellation findet sich zuweilen bei Patienten mit Herzinsuffizienz, nephrotischem Syndrom und Leberzirrhose (DD: hepatorenales Syndrom) und kann jeweils in eine ATN übergehen.

## Postrenales akutes Nierenversagen

► **Ursachen.** Ursache für ein postrenales Nierenversagen ist die komplette oder partielle Obstruktion des Harnflusses.

*Prostataerkrankungen oder Tumoren* im kleinen Becken sind die häufigsten Ursachen eines postrenalen Nierenversagens, selten kann eine neurogene Blasenstörung oder die retroperitoneale Fibrose (Morbus Ormond) eine Hydronephrose verursachen. Die Diagnose erfolgt durch den sonografischen Nachweis des Harnaufstaus mit Erweiterung des Nierenbeckenkelchsystems.

## Intrarenales akutes Nierenversagen

► **Ursachen.** Die häufigste intrarenale Ursache des akuten Nierenversagens ist die akute Tubulusnekrose. Weitere Ursachen sind primäre Schädigungen der Glomeruli (Glomerulonephritis), des Tubulointerstitiums (tubulointerstitielle Nephritis) und der Blutgefäße (Vaskulitis, Gabe von ACE-Hemmern bei Stenosen der intrarenalen Arterien/Arteriolen) (▶ Tab. 14.12). An dieser Stelle soll näher auf das Krankheitsbild der akuten Tubulusnekrose (ATN) eingegangen werden. Glomerulonephritiden werden in Kap. 14.4.1 und tubulointerstitielle Nephritiden in Kap. 14.4.2 besprochen.

### Akute Tubulusnekrose

Die ATN stellt die häufigste Ursache einer intrarenalen AKI dar. 70% der AKI sind durch ATN oder prärenal bedingt. ATN und prärenales Nierenversagen sind nicht immer leicht voneinander abzugrenzen. Insbesondere hilfreich sind aber die Urinsedimentanalyse (blande bei prärenalem Nierenversagen, feingranuläre Zylinder bei ATN), die fraktionelle Natrium- oder Harnstoffexkretion und das Ansprechen auf Volumengabe (Nierenfunktionsverbesserung bei isoliert prärenalem Nierenversagen).

Die 2 Hauptursachen einer ATN sind:

- renale Hypoperfusion/Ishämie
- Einwirkung von exogenen oder endogenen Toxinen

► **Ishämie.** Die ischämiebedingte akute Tubulusnekrose ist generell Folge einer arteriellen Hypotonie. Klinisch sind dies Perioden von erniedrigtem Blutdruck bis zu eigentlichen Schockzuständen, häufig im Rahmen von Kreislaufinstabilitäten während Operationen oder bei Sepsis, Herzversagen, Blutungen oder anderen Flüssigkeitsverlusten.

### Merke

Die Wahrscheinlichkeit einer ATN wird umso höher, je ausgeprägter und anhaltender arterielle Hypotoniephasen ablaufen.



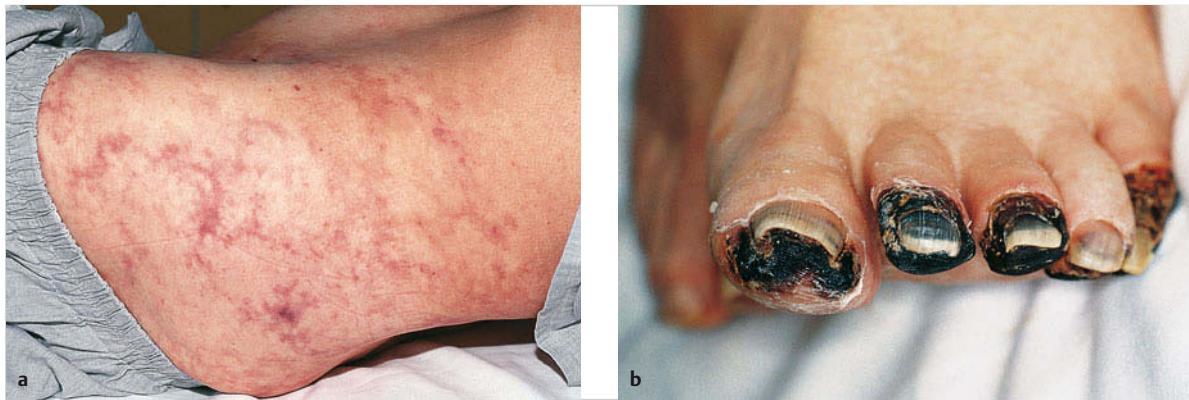


Abb. 14.11 Klinische Symptome bei Cholesterinembolien nach Koronarangiografie.

- a Livedo reticularis.
- b Nekrosen im Bereich der Zehen; es kam zur Entwicklung einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz innerhalb von 3 Wochen nach Katheteruntersuchung.

Tab. 14.13 Differenzialdiagnose des akuten Nierenversagens nach Angiografie.

	Kontrastmitteltoxizität	Cholesterinembolien
Pathogenese	Vasokonstriktion und direkte Tubulustoxizität	Okklusion renaler Arteriolen und Kapillaren durch Mikroemboli, konsekutive entzündliche Reaktion
Auftreten	ca. 1–3 Tage nach Kontrastmittelapplikation	ca. 5 Tage bis 4 Wochen (selten Monate) nach Katheterintervention (Angiografie)
Begleitsymptome	keine (sehr selten allergisches Exanthem)	Livedo reticularis, digitale Nekrosen, Embolien in Retinagefäßen
spezifisches Labor	keines	Eosinophilie, Erhöhung der LDH, oft verminderte Komplementwerte (C3, C4)
Verlauf der Niereninsuffizienz	meist Rückbildung	selten vollständige Rückbildung, oft Progredienz bis hin zu chronischer Dialysepflichtigkeit

► **Exogene Toxine.** Die toxiche ATN tritt bei Anwendung nephrotoxischer Medikamente auf, z. B. Antibiotika (insbesondere Aminoglykoside, Amphotericin B) und Zytostatika (z. B. Cisplatin). Kontrastmittel führen über Perfusionsstörung oder aber direkt toxisch zu Nierenversagen mit ATN; besonders gefährdet sind Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz, diabetischer Nephropathie oder Leichtkettenerkrankung. ACE-Hemmer und Sartane können ebenso wie nichtsteroidale Entzündungshemmer die intrarenale Perfusion stören und auch zu einer ATN beitragen. Seltene Ursachen für eine nephrotoxische AKI sind Intoxikationen mit Lösungsmitteln (Terachlorkohlenstoff, Glykole) und Schwermetallen.

### Merke

Das akute Nierenversagen ist eine häufige Komplikation einer intravasalen Katheteruntersuchung (Herzkatheter, Angiografie). Es kommen insbesondere die Differenzialdiagnosen Kontrastmittelnephropathie und atheroembolische Nierenerkrankung (Cholesterinembolien) infrage.

M!

Indikatoren für die jeweilige Diagnose sind in ► Tab. 14.13 gegenübergestellt. Verzögertes Einsetzen des akuten Nierenversagens (Wochen nach Katheteruntersuchung), Eosinophilie, Komplementverbrauch, Livedo reticularis der Haut (► Abb. 14.11a), digitale Nekrosen (► Abb. 14.11b) sowie ophthalmoskopisch sichtbare Emboli in den Retinagefäßen unterstützen den Verdacht auf das Vorliegen von Cholesterinembolien. Die Kontrastmittelnephropathie ist viel häufiger, tritt wenige Tage nach der Kontrastmittelapplication auf und ist nicht mit den genannten klinischen und laborchemischen Veränderungen assoziiert.

► **Endogene Toxine.** Eine Rhabdomyolyse und schwere Hämolyse können ebenfalls ein akutes Nierenversagen auslösen. Erhöhung der Muskelenzyme oder deutliche Hämolyse, positiver Urinstreifentest für Erythrozyten ohne mikroskopischen Nachweis einer Mikrohämaturie (Häm-Reaktion des Streifentests) und der Nachweis von Häm- oder Myoglobinzylindern (pigmentierte granuläre Zylinder) deuten auf diese Pigmente als Auslöser hin. Es muss daher gezielt nach Hinweisen auf eine Rhabdomyolyse oder Hämolyse gesucht werden (hämolytisches Serum, Abfall des Hämo- und Haptoglobins und Erhöhung der LDH bzw. der Creatinkinase im Serum).

## Diagnostisches Prozedere und Differenzialdiagnose

Die in ▶ Tab. 14.12 aufgeführten verschiedenen Formen der AKI müssen durch Anamnese, klinische Untersuchung und technische Untersuchungen voneinander abgegrenzt werden.

III

► **Anamnese und Klinik.** Insbesondere bei stationären Patienten muss versucht werden, den Verlauf der Nierenfunktion nachzuverfolgen (Serumkreatinin im Verlauf) und die Verschlechterung der GFR mit dem klinischen Verlauf zu korrelieren. Gibt es Hinweise auf Flüssigkeitsverlust (Diarröhö) oder stattgehabte Hypotonie (Operation), Blutung oder Sepsis? Können exo- oder endogene Ursachen der AKI wie *nephrotoxische Medikamente* (nephrotoxische Antibiotika wie Aminoglykoside, Zytostatika, nichtsteroidale Entzündungshemmer), vorausgegangene

Kontrastmittelapplikation oder eine Leichtkettenerkrankung oder Rhabdomyolyse nachgewiesen werden? Diese Faktoren sind klinisch noch relevanter bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz (z.B. diabetische Nephropathie). Da aber – wie einleitend gesagt – auch Glomerulonephritiden, Vaskulitiden oder Kollagenosen, die in Kap. 14.4.1 diskutiert werden, zu einer raschen Verschlechterung der Nierenfunktion führen können, muss auch nach deren Hinweisen aktiv gesucht werden: Die häufigsten Symptome sind in ▶ Abb. 14.12 aufgezeigt und umfassen Fieber, Arthralgie (mit/ohne Arthritis), Muskelschmerzen (z.B. „Polymyalgie“ als Vorerkrankung), Purpura, Livedo reticularis, Uveitis/Konjunktivitis, Sinusitis und blutiger Schnupfen mit Borken, pulmonale Infiltrate und ungewollte Gewichtsabnahme. Allerdings können Systemerkrankungen auch asymptomatisch und auf die Nieren limitiert ablaufen.

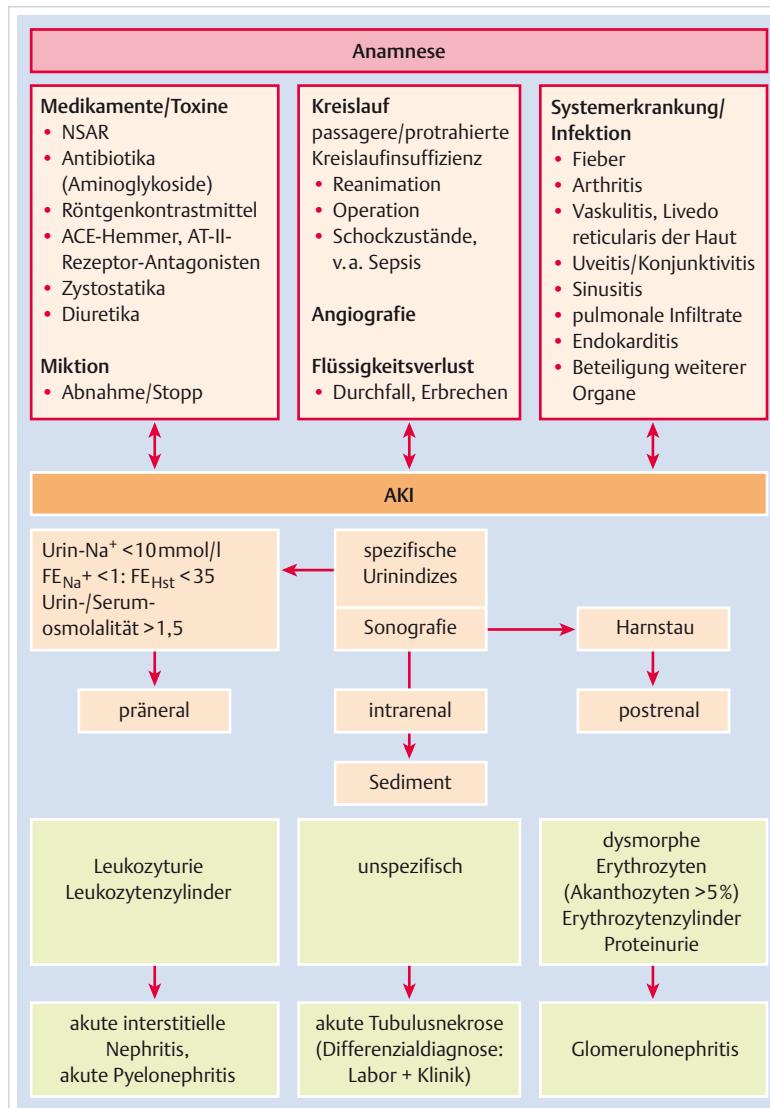


Abb. 14.12 Schematische Darstellung der Differenzialdiagnose bei akuter Niereninsuffizienz. AKI: Acute Kidney Injury, FE: fraktionelle Exkretion, NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika.

► **Körperliche Untersuchung.** Zeichen eines erniedrigten effektiv zirkulierenden arteriellen Blutvolumens oder eines Extrazellulärvolumendefizits sind verminderte Füllung der Halsvenen, arterielle Hypotonie, Orthostase und verminderter Hautturgor. Zeichen der *Überwässerung* durch verminderte Ausscheidungsfunktion der Nieren sind Stauung der Halsvenen, arterielle Hypertonie und Ödeme (Ödeme der Unterschenkel, Lungenödem). Hinweise auf Systemerkrankungen geben zusätzlich die oben erwähnten Befunde. Bei der Untersuchung des Abdomens muss nach einer Retentionsblase mittels Palpation und Perkussion gesucht werden.

► **Urinanalyse.** Die Urinanalyse umfasst die Untersuchung des Urinsediments mittels Teststreifen und/oder Mikroskopie sowie diverse biochemische Parameter (► Tab. 14.14).

Das *Urin sediment* ist bei prä- und postrenaler AKI typischerweise blande, bei der akuten Tubulusnekrose können granulierte Zylinder und Tubulusepithelien gesehen werden. Richtungsweisend ist das Sediment bei entzündlichen Erkrankungen der Glomeruli mit raschem Abfall der GFR, meist findet sich dann eine glomeruläre Mikrohämaturie. (Akanthozyten und Erythrozytenzylinder) Bei der akuten tubulointerstitiellen Nephritis zeigt sich eine Leukozyturie, oft mit Leukozytenzylindern oder mit einer Eosinophilurie.

Im Rahmen der *biochemischen Urinanalyse* ermöglichen die Bestimmung der Osmolalität, des Natriums und der fraktionellen Natrium- und Harnstoffexkretion insbesondere bei der oligurischen AKI eine Unterscheidung zwischen prärenaler Niereninsuffizienz und akuter Tubulusnekrose. Als Reaktion auf das verminderte intravasale Flüssigkeitsvolumen ist bei prärenaler Niereninsuffizienz generell die tubuläre Rückresorption von Natrium und Wasser gesteigert. Deshalb wird ein konzentrierter Harn mit niedrigem Natrium- und Harnstoffgehalt ausgeschieden. Bei der akuten Tubulusnekrose sind jedoch die tubulären Funktionen gestört, der Urin kann nicht oder nur unzureichend konzentriert werden. Dies kann durch die Bestimmung der fraktionellen Natrium- oder Harnstoffausscheidung ( $FE_{Na^+}$ ,  $FE_{Hst}$ ) getestet werden. Da die Natriumausscheidung durch Diuretika verändert wird, sollte gerade bei Diuretikatherapie die fraktionelle Harnstoffexkretion bestimmt werden.

Die fraktionelle Exkretion wird nach folgender Formel berechnet:

$$FE_{Na^+} (\%) = \frac{Urin_{Na^+} \times \text{Plasma}_{\text{Kreatinin}}}{\text{Plasma}_{Na^+} \times \text{Urin}_{\text{Kreatinin}}} \times 100$$

**Tab. 14.14** Wichtigste Laboruntersuchungen bei der akuten Niereninsuffizienz.

Messgröße	Ursache/Differenzialdiagnose
<b>Urin</b>	
Hämaturie, Erythrozytenzylinder, Proteinurie	Glomerulonephritis
Natrium, Osmolalität	prärenale AKI versus ATN (s. ► Tab. 14.15)
<b>Blut</b>	
Kreatinin ↑	GFR ↓ (Kreatininanstieg über die Norm meist erst bei Abnahme der GFR ≥ 50 %)
Harnstoff ↑	GFR ↓, Dehydratation, Proteinkatabolismus, gastrointestinale Blutung
Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , pH/Bikarbonat/pCO <sub>2</sub>	Elektrolytentgleisung, metabolische Azidose/Aalkalose
Blutbild	Leukozytose (Infekt), Anämie (Hämolyse), Thrombozytopenie (hämolytisch-urämisches Syndrom, Sepsis), Fragmentozyten
Harnsäure ↑	Dehydratation, Zellzerfall (Chemotherapie)
Kalzium ↑	multiples Myelom (auch Proteine ↑) oder anderes Malignom, übermäßige Vitamin-D-Zufuhr, Thiazide
Creatinkinase ↑	Rhabdomyolyse
LDH ↑	Cholesterinembolien, Hämolyse
Lipase ↑, Amylase ↑	Pankreatitis
Elektrophorese	monoklonale Gammopathie
Blutkultur	Infekt (Sepsis, Endokarditis etc.)
Autoantikörper (ANA, anti-DNA, ANCA, anti-GBM), Kryoglobuline/Rheumafaktor, Komplement, Antistreptolysin-O-Titer	SLE, Vaskulitis, Goodpasture-Syndrom, Kryoglobulinämie, Poststreptokken-GN

AKI: Acute Kidney Injury, ANA: antinukleäre Antikörper, ANCA: antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, anti-GBM: Antikörper gegen glomeruläre Basalmembran, ATN: akute Tubulusnekrose, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, GN: Glomerulonephritis, LDH: Laktatdehydrogenase, SLE: systemischer Lupus erythematoses

Tab. 14.15 Indizes zur Unterscheidung zwischen prärenaler akuter Niereninsuffizienz (AKI) und akuter Tubulusnekrose (ATN).

	Urin Na <sup>+</sup> (mmol/l)	fraktionelle Na <sup>+</sup> -Exkretion in % (FENa <sup>+</sup> )*	fraktionelle Harnstoffexkretion in % (FEHst)**	Urinosmolalität (mOsm/kg)	Osmolalität Urin : Plasma
prärenale AKI	< 10	< 1	< 35	> 500	> 1,5
ATN	> 20	> 2	> 50	< 250	< 1,1

\*  $\text{FE}_{\text{Na}^+} (\%) = (\text{Urin}_{\text{Na}^+} \times \text{Plasma}_{\text{Kreatinin}} / \text{Plasma}_{\text{Na}^+} \times \text{Urin}_{\text{Kreatinin}}) \times 100$   
\*\*  $\text{FE}_{\text{Hst}} (\%) = (\text{Urin}_{\text{Hst}} \times \text{Plasma}_{\text{Kreatinin}} / \text{Plasma}_{\text{Hst}} \times \text{Urin}_{\text{Kreatinin}}) \times 100$

**Merke**

Eine  $\text{FE}_{\text{Na}^+} < 1\%$  spricht für eine prärenale Niereninsuffizienz,  $> 2\%$  für eine akute Tubulusnekrose; bei  $\text{FE}_{\text{Hst}}$  gelten  $< 35\%$  bzw.  $> 50\%$  als entsprechende Grenzwerte (► Tab. 14.15).

**Wissenswertes****Hepatorenales Syndrom**

Das hepatorenale Syndrom stellt eine besondere differenzialdiagnostische Herausforderung dar. Patienten mit Leberzirrhose können trotz hypervolämem Zustand (Ödeme, Aszites) eine renale Minderperfusion und somit ein prärenales Nierenversagen entwickeln. Es wird angenommen, dass eine Umverteilung des Volumens ins Splanchnikusgebiet diesem Krankheitsbild zugrunde liegt. Differenzialdiagnostisch komplizierend haben Patienten mit Leberzirrhose aber auch ein deutlich erhöhtes Risiko, eine akute Tubulusnekrose zu erleiden. Erschwerend kommt hinzu, dass bei diesen Patienten mit Leberzirrhose und ATN die FENa<sup>+</sup> häufig durch die Grunderkrankung niedrig ist. Das hepatorenale Syndrom ist somit eine Ausschlussdiagnose, bei der Hinweise auf Volumenmangel, ATN, medikamentös-toxische Ursachen oder Infekte gesucht werden müssen. Insbesondere ist hierbei an eine oft symptomarme spontane bakterielle Peritonitis zu denken.

► **Blutuntersuchungen.** Die wichtigsten Blutanalysen sind in ► Tab. 14.14 zusammengefasst. Bei einer unklaren AKI muss unbedingt an eine Systemerkrankung gedacht und diese gesucht werden.

► **Bildgebende Abklärungen.** Mittels der Sonografie der Nieren und ableitenden Harnwege kann eine postrenale Ursache der akuten Niereninsuffizienz in den weitaus meisten Fällen gefunden oder ausgeschlossen werden. Die Bestimmung der Nierengröße gibt zudem Aufschlüsse, ob gleichzeitig eine chronische Niereninsuffizienz mit verkleinerten Nieren vorliegt. Im Weiteren lassen sich durch Duplexsonografie arterielle und venöse Durchblutungsstörungen nachweisen (an Nierenvenenthrombose als Ursache und Folge einer hohen Eiweißausscheidung denken). Es sollte versucht werden, auf eine CT mit Kontrast-

mittelgabe zu verzichten, um nicht das akute Nierenversagen durch eine Kontrastmitteltoxizität zu verstärken.

► **Nierenbiopsie.** Eine histologische Untersuchung der Nieren wird bei AKI durchgeführt, wenn keine konkreten Hinweise auf prä- oder postrenale AKI vorliegen und eine akute Tubulusnekrose unwahrscheinlich ist. Insbesondere beim Verdacht auf eine entzündliche Systemerkrankung, wie ANCA-positive Vaskulitis, Goodpasture-Syndrom oder systemischen Lupus erythematoses sollten diese Diagnosen rasch mittels Nierenbiopsie überprüft bzw. gesichert werden.

## 14.3.2 Chronische Niereninsuffizienz (Chronic Kidney Disease)

► **Definition.** Die chronische Niereninsuffizienz (engl. Chronic Kidney Disease, CKD) resultiert aus einer über längere Zeit bestehenden, meist irreversiblen Reduktion der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktionen der Nieren. Die CKD ist vergesellschaftet mit Beeinträchtigungen von:

- Exkretion von Stoffwechselabbauprodukten
- Ausscheidung von Säure, Elektrolyten und Wasser
- Bildung/Sekretion von Hormonen wie Erythropoetin und aktives Vitamin D<sub>3</sub> ( $1,25\text{-}[\text{OH}]_2\text{-D}_3$ )

► **Stadieneinteilung.** Die chronische Niereninsuffizienz kann gemäß den Richtlinien der Kidney/Dialysis Outcome Quality Initiative (K/DOQI) anhand der glomerulären Filterationsrate in 5 Stadien eingeteilt werden (► Tab. 14.16).

Um die Albuminurie als wichtigen Prognosefaktor mit in die Klassifikation der CKD aufzunehmen und die große klinische Spannbreite im Stadium 3 zu differenzieren, wurde von der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) eine neue Klassifikation eingeführt, die die GFR (G) und Albuminurie (A1–3) getrennt angibt und eine GFR von 59–45 ml/min (G3a) und 44–30 ml/min (G3b) unterscheidet.

► **Folgen.** Bei einer CKD manifestiert sich die eingeschränkte GFR mit der Abnahme der Kreatinin-Clearance und dem Anstieg des Serumkreatinins. Weitere Folgen sind eine Erhöhung von Harnstoff, Phosphat, Harnsäure und Magnesium im Serum. Eine Retention von Natrium und Wasser führt zur Ausbildung von Ödemen und zur arteriellen Hypertonie, die Retention von Säuren ( $\text{H}^+$ -Io-

**Tab. 14.16** Stadien der chronischen Nierenerkrankungen (1–5) inklusive CKD (2–5) gemäß K/DOQI-Guidelines.

Stadium	Nierenschädigung	GFR ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	klinische Präsentation
1	Nephropathie mit normaler GFR	≥ 90	Hämaturie, Proteinurie, Hypertonie aufgrund der Nephropathie
2	leichte Niereninsuffizienz	60–89	s. oben
3	fortgeschrittene Niereninsuffizienz	30–59	sekundärer Hyperparathyreoidismus
4	schwere Niereninsuffizienz	15–29	renale Anämie
5	sehr schwere oder terminale Niereninsuffizienz; Beginn eines Nierenersatzverfahrens muss in Erwägung gezogen werden	< 15	zunehmende Na <sup>+</sup> /Wasser-Retention, metabolische Azidose, Inappetenz, Nausea/Erbrechen, Hyperkaliämie, Enzephalopathie

CKD: chronische Niereninsuffizienz. GFR: glomeruläre Filtrationsrate

**Tab. 14.17** Hinweise auf die Ursache einer chronischen Niereninsuffizienz durch Anamnese, Klinik und Abklärungen.

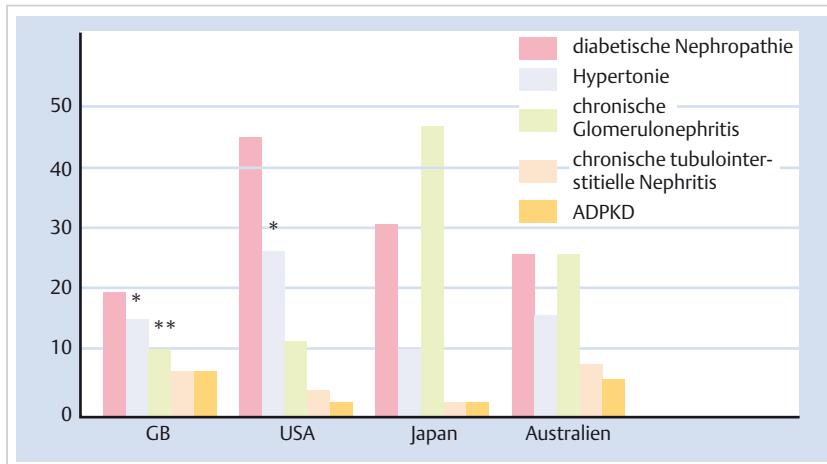
Erkrankungen	Anamnese	Klinik	Befunde
<b>primäre Glomerulopathien</b>			
	häufig stumm	Hypertonie, Ödeme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sonografie: Parenchymalterationen</li> <li>• Urin: Erythrozytenzylinder, Mikrohämaturie (dysmorphie Erythrozyten), Proteinurie</li> </ul>
<b>Systemerkrankungen mit sekundären Glomerulopathien</b>			
Diabetes mellitus Typ 1 und 2	langjähriger Diabetes mellitus	Hypertonie, Ödeme, Retinopathie, Neuropathie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sonografie: große Nieren</li> <li>• Urin: Proteinurie (Mikroalbuminurie bis nephrotisches Syndrom im Spätstadium)</li> </ul>
autosomal-dominante polyzystische Nieren-erkrankung	meist positive Familienanamnese	vergrößerte Nieren beiderseits (oft palpabel)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sonografie: Nachweis von Zysten und vergrößerten Nieren</li> <li>• extrarenale Befunde</li> </ul>
Nephroangiosklerose	langjährige Hypertonie	Bluthochdruck	<ul style="list-style-type: none"> <li>• linksventrikuläre Hypertrophie im EKG/Echokardiogramm</li> <li>• Fundus hypertonicus</li> </ul>
obstruktive Nephrouro-pathie	Miktionsbeschwerden, Nykturie, Pollakisurie	vergrößerte Prostata, Tumor, Überlaufblase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sonografie: Nachweis einer Urinabflussstörung</li> </ul>
Alport-Syndrom	familiäre Häufung von Nieren-insuffizienz, typischerweise mit Schwerhörigkeit	Innenohrschwerhörigkeit, Augendefekte (z.B. Lentikonus)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Audiometrie</li> <li>• Ophthalmoskopie</li> </ul>
chronische tubulointer-stituelle Nephritis	langjähriger Analgetikaabusus	Analgetikaabusussyndrom, gastrointestinale Beschwerden (Ulzera)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konzentrationsfähigkeit des Urins ↓</li> <li>• (partielle) renal-tubuläre Azidose</li> <li>• Papillennekrosen</li> </ul>
Plasmozytom	Knochenschmerzen, Infekte	evtl. Spontanfrakturen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BSG ↑, freie Leichtketten im Serum</li> <li>• Paraproteine im Blut/Urin, Hyperkalzämie, Anämie</li> <li>• typischer Knochenmarkbefund (Plasmazellen ↑)</li> </ul>
Kollagenose, Vaskulitis	entsprechend der Grund-erkrankung	entsprechend der Grund-erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• entsprechend der Grunderkrankung</li> </ul>

nen) und Kalium hat eine metabolische Azidose und potenziell lebensgefährliche Hyperkaliämie zur Folge. Die Urinmenge bleibt, auch in Folge der Abnahme der Fähigkeit zur Urinkonzentration, erhalten. Die *Verminderung der endokrinen Funktionen* der Niere ist mitverantwortlich für die Entwicklung der renalen Anämie (Erythropoetinmangel) und der renalen Osteodystrophie (gestörter Vitamin-D-Metabolismus).

► **Ursachen.** Erworbene und kongenitale Nephropathien können für eine CKD verantwortlich sein (► Tab. 14.17

und ► Abb. 14.13). In der westlichen Welt führen heutzutage hauptsächlich die folgenden Nierenkrankheiten zum fortgeschrittenen Nierenversagen:

- diabetische Nephropathie
- arterielle Hypertonie mit Nephroangiosklerose
- Glomerulonephritiden, primär oder infolge von Kollagenosen und Vaskulitiden
- tubulointerstitielle Nephritiden
- hereditäre Nephropathien, insbesondere autosomaldominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)



**Abb. 14.13 Häufigste Ursachen der fortgeschrittenen oder terminalen Niereninsuffizienz (Prozentangaben).** \* einschließlich Nierenarterienstenosen; \*\* nur nachgewiesene Glomerulonephritiden. Restliche, nicht aufgezeichnete Ursachen: Verschiedenes oder Ursache nicht bekannt; ADPKD: autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (Quellen der Daten: USRDS 2003, Annual data report; ANZDATA Registry Report 2003; The UK Renal Registry Report 2003; Iseki et al. Kidney Int 2002; 61: 668–675).

Anamnese, klinische und laborchemische Befunde erlauben nicht immer, eine präzise Diagnose zu stellen (► Tab. 14.17). Aufgrund therapeutischer und prognostischer Überlegungen sollte frühzeitig eine klare Diagnose – oft mittels einer Nierenbiopsie – erhoben werden. Hinsichtlich einer Nierentransplantation ist es zudem von größter Wichtigkeit zu wissen, ob eine Nephropathie vorliegt, die im Transplantat rezidivieren kann (z.B. fokal-segmentale Glomerulosklerose, FSGS).

## Klinik der chronischen Niereninsuffizienz

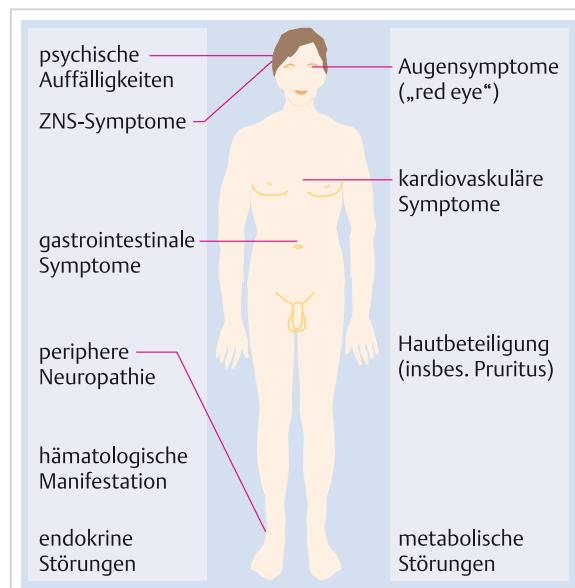
### Allgemeinsymptome

Spezifische Symptome für eine CKD gibt es nicht. Bei leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion sind die Patienten meist symptomlos oder klagen nur über unspezifische Beschwerden wie Leistungsintoleranz und Müdigkeit. Häufig wird die Niereninsuffizienz zufällig im Rahmen einer Blut- oder Urinuntersuchung (Proteinurie oder Mikrohämaturie) oder im Rahmen einer Hypertonieabklärung erstmals festgestellt.

Bei der fortgeschrittenen Niereninsuffizienz treten Symptome wie Appetitlosigkeit, Pruritus, gastrointestinale und neuromuskuläre Beschwerden und bei unbehandelter renaler Osteopathie auch Knochenschmerzen auf (► Abb. 14.14). Zahlreiche weitere Symptome können durch die zur Niereninsuffizienz führende Grundkrankheit bedingt sein.

### Hämatologische Veränderungen

► **Anämie.** Patienten mit fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz (meist GFR < 30 ml/min) entwickeln eine *normochrome normozytäre Anämie*. Bei Patienten mit ADPKD tritt sie bei sinkender GFR erst relativ spät auf, bei Patienten mit diabetischer Nephropathie oder tubulointerstitieller Nephritis tendenziell früher. Klinische Symptome der Anämie sind Müdigkeit, Schwindel und Dyspnoe. Häufig verstärkt sich eine schon bestehende Angina pectoris bei koronarer Herzkrankheit. Die Anämie



**Abb. 14.14 Organbeteiligung bei chronischer Niereninsuffizienz im Rahmen der Urämie.**

trägt zur kardialen Dysfunktion bei, indem das konsekutiv erhöhte Herzminutenvolumen eine linksventrikuläre Hypertrophie begünstigt.

Die *Ursachen* der Anämie bei CKD sind vielfältig:

- verminderte renale Synthese von Erythropoetin (Hauptursache)
- Blutverluste infolge Blutungsneigung (s. u.) sowie häufiger Blutentnahmen
- gleichzeitiger Eisenmangel bei ca. einem Drittel der Patienten mit CKD
- ferner: Hämolyse, chronische Entzündung, Osteitis fibrosa bei Hyperparathyreoidismus

► **Blutungsneigung.** Eine weitere hämatologische Manifestation stellt die Blutungsneigung im Sinn einer *hämorragischen Diathese* als Folge einer gestörten Thrombozy-

tenfunktion dar. Diese kann zu einem okkulten gastrointestinalem Blutverlust und weiteren Blutungssymptomen führen (z. B. Epistaxis bei arterieller Hypertonie).

## Kardiovaskuläre Manifestationen

Die wichtigsten kardiovaskulären Komplikationen der chronischen Niereninsuffizienz sind:

- koronare Herzkrankheit (u. a. gefördert durch ein erhöhtes Kalzium-Phosphat-Produkt)
- urämische/hypertensive Kardiomyopathie
- renale Hypertonie
- urämische Perikarditis

Außerdem sind die früh im Verlauf der CKD auftretende Hypertonie und Dyslipidämie wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren.

► **Hypertonie.** Die meisten Patienten mit einer CKD haben erhöhte Blutdruckwerte aufgrund einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit Natrium- und Flüssigkeitsretention. Eine gute Blutdruckeinstellung verlangsamt die Progression der CKD bei Patienten mit relevanter Proteinurie und ist protektiv für das Herz-Kreislauf-System. Auf die eigentliche renale Hypertonie wird in Kap. 17 näher eingegangen.

► **Urämische Perikarditis.** Bei thorakalen Schmerzen bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion muss an eine urämische Perikarditis gedacht werden. Weitere diagnostische Kriterien sind Auskultation von perikardialem Reiben und der echokardiografische Nachweis eines Perikardergusses. Eine Vergrößerung der Herzsilhouette im Thoraxröntgenbild ist erst bei Ausbildung eines massiven (dann schmerzlosen) Perikardergusses zu erwarten. Die für eine Perikarditis typischen ST-Hebungen im EKG können oft fehlen. Meist verläuft die urämische Perikarditis symptomarm und es muss daher mit Auskultation und ggf. Echokardiografie gezielt nach ihr gesucht werden.

### Merke

Bei Patienten mit fortgeschrittener CKD und Thoraxschmerzen muss nach einer urämischen Perikarditis oder Pleuritis gesucht werden, denn sie stellen schwere urämische Symptome mit Indikation zur Notfalldialyse dar.



## Neurologische und muskuläre Veränderungen

Zu den typischen neurologischen Manifestationen der schweren CKD zählen:

- urämische Enzephalopathie
- periphere Polyneuropathie
- autonome Neuropathie

► **Urämische Enzephalopathie.** Apathie, Konzentrationschwäche, Myoklonus und Schlaflosigkeit sind häufig Frühsymptome der urämischen Enzephalopathie. Unbehandelt entwickeln sich Krämpfe und Koma, die aber heutzutage dank frühzeitigem Dialysebeginn kaum mehr anzutreffen sind.

► **Störungen des peripheren Nervensystems.** Seitens des peripheren Nervensystems zeigt sich eine distal betonte, gemischte sensomotorische Polyneuropathie als Komplikation der fortgeschrittenen Niereninsuffizienz (GFR meist < 10 ml/min). Im Vordergrund stehen sensible Symptome wie brennende oder stechende Dysästhesien. Motorische Ausfälle wie Fußheberschwäche sind möglich, aber selten.

Urämische Patienten können auch ein Burning-Feet- oder ein Restless-Legs-Syndrom entwickeln. Dazu gehören Parästhesien und ausgeprägte Berührungsempfindlichkeit der Fußsohlen (Burning Feet) bzw. vorwiegend nächtlich auftretende unangenehme stechende Sensationen im Bereich der unteren Extremitäten, die sich nach Bewegung der Beine bessern und die Patienten häufig zum Aufstehen und Herumlaufen zwingen (Restless Legs). Differenzialdiagnostisch muss dabei auch an Diabetes mellitus, Panarteritis nodosa, Amyloidose (z. B. Karpaltunnelsyndrom durch Kompression des N. medianus im Rahmen einer Ablagerung von  $\beta_2$ -Mikroglobulin) und multiples Myelom gedacht werden.

► **Autonome Neuropathie.** Die klinischen Auswirkungen der autonomen Neuropathie sind sehr variabel. Die Manifestationsformen reichen von kardiovaskulären Problemen mit konsekutiven Hypotonien an der Hämodialyse bis zu sexuellen Dysfunktionen.

## Dermatologische Veränderungen

Die Auswirkungen der chronischen Niereninsuffizienz auf die Haut sind vielfältig und für die Patienten manchmal äußerst belastend. Im Vordergrund stehen:

- diffuse braunliche Pigmentierung („urämisches Koloret“)
- Pruritus (insbesondere bei Dialysepflichtigkeit häufig und sehr quälend)
- Ekchymosen durch vermehrte Blutungsneigung
- bullöse Veränderungen (Pseudoporphyrie oder selten Medikamenten Nebenwirkung)
- Kalziphylaxie

## Renale Osteodystrophie

Die im Rahmen einer CKD auftretenden ossären Veränderungen werden unter dem Begriff der renalen Osteodystrophie (Osteopathie) zusammengefasst:

- **Osteitis fibrosa:** High-Turnover-Osteopathie wegen Hyperparathyreoidismus

- **adynäme Knochenerkrankung:** verminderter Knochenumsatz (Low-Turnover-Osteopathie), meist durch übermäßige Behandlung mit Vitamin-D-Präparaten oder früher aufgrund von Aluminiumablagerungen (ehemals als Phosphatbinder eingesetzt)
- **Osteomalazie:** ebenfalls Low-Turnover-Osteopathie mit vermehrtem unmineralisiertem Osteoid (Mineralisationsdefekt), meist aufgrund von Mangel an aktivem Vitamin D
- **gemischte renale Osteodystrophie**
- **dialysebedingte Amyloidose:** Ablagerung von  $\beta_2$ -Mikroglobulin

Bei Dialysepatienten kommen am häufigsten die Osteitis fibrosa und die adynäme Knochenerkrankung vor.

► **Klinische Symptomatik.** Aufgrund der heute möglichen effektiven Prävention der renalen Osteodystrophie, insbesondere der Osteitis fibrosa, sind klinische Symptome seltener anzutreffen. Im Vordergrund stehen unspezifische Knochenschmerzen im Bereich des Rückens, der Hüfte und der Beine, die unter Belastung zunehmen.

### Merke



Knochenschmerzen bei Erstdiagnose einer schweren Nierenfunktionsstörung müssen differenzialdiagnostisch zunächst an ein multiples Myelom als Ursache der Niereninsuffizienz *und* der Knochenschmerzen denken lassen.

## Gastrointestinale Symptome

Zahlreiche gastrointestinale Beschwerden können durch eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz bedingt sein:

- urämischer Fötör
- Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen
- Neigung zu Obstipation mit konsekutiver Divertikulose/Divertikulitis
- gastrointestinale Blutungen
- selten Bild eines „akuten Abdomens“

Insbesondere Übelkeit, Appetitlosigkeit und Erbrechen treten im prädialytischen Stadium der Niereninsuffizienz auf und bessern sich nach Einkleitung der Dialysebehandlung. Gastrointestinale Blutungen können auch auf Angiodysplasien im Magen, Dünndarm und Kolon zurückgeführt werden.

► **Akutes Abdomen.** Beim Symptomenkomplex eines akuten Abdomens mit Niereninsuffizienz müssen neben Appendizitis, Cholezystitis, Pankreatitis, Ileus und Ulkus-erkrankung folgende weitere Erkrankungen in Betracht gezogen werden:

- Divertikulitis und Kolonperforation (Risikofaktor: chronische Obstipation)

- familiäres Mittelmeerfeuer mit rezidivierenden Abdominalschmerzen und Niereninsuffizienz infolge sekundärer Amyloidose
- systemischer Lupus erythematoses mit Serositis oder Nierenvenenthrombose
- Zystenruptur, -blutung oder -infekt bei ADPKD
- mesenteriale Ischämie bis Infarkt bei ausgeprägter Arteriosklerose; Schoenlein-Henoch-Purpura

## Malnutrition

Die Malnutrition ist ein häufiges Problem bei der Niereninsuffizienz und trägt insbesondere zur hohen Mortalität der Dialysepatienten bei. Ursachen sind Appetitlosigkeit, Malabsorption und Maldigestion sowie die metabolische Azidose. Hinweise sind Gewichtsverlust, Abnahme der Muskelmasse und tiefer Albuminspiegel im Serum. Durch die Abnahme der Muskelmasse kann das Serumkreatinin sinken, was irrtümlich als Verbesserung der Nierenfunktion gedeutet werden könnte.

## Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Base-Haushalts

► **Natrium und Wasser.** Eine klinisch ausgeglichene Natrium- und Wasserbilanz bleibt im Verlauf einer CKD oft lange erhalten. Die Anpassungsbreite der Nieren bezüglich Flüssigkeitsausscheidung wird aber wegen der eingeschränkten Dilutions- und Konzentrationsfähigkeit bei ausgeprägter Niereninsuffizienz schlussendlich abnehmen. Mit zunehmender Verschlechterung der Nierenfunktion schwankt die Urinosmolalität in engen Grenzen um 300 mOsm/l, d. h. sie entspricht etwa der Plasmaosmolalität. Eine zu hohe Zufuhr an freiem Wasser kann deshalb zur Verdünnungshyponatriämie und eine verminderte Zufuhr zu einer Hypernatriämie führen.

Eine Abnahme des extrazellulären Volumens mit Verminderung der Nierendurchblutung kann zum weiteren Abfall der GFR führen. Ebenso gefährlich ist eine übermäßige Salz- und Wasserzufluhr mit der Gefahr der Hyperhydratation. Die Überwässerung kündigt sich durch eine steigende Gewichtskurve an, bis schließlich periphere Ödeme oder ein Lungenödem (► Abb. 14.15) auftreten. Subjektive Leitsymptome sind (nächtlicher) Husten und Dyspnoe.

► **Hyperkaliämie.** Mit dem Auftreten einer Hyperkaliämie ist eigentlich erst bei schwerer Niereninsuffizienz, z. B. GFR von  $\leq 10$  ml/min, zu rechnen. Bei zusätzlichen Faktoren wie Gabe bestimmter Medikamente (z. B. ACE-Hemmer, Sartane, Spironolacton, NSAR) oder hyporeninämischer Hypoaldosteronismus mit renal-tubulärer Azidose Typ IV besteht jedoch schon früher die Gefahr einer Hyperkaliämie, etwa bei einer GFR von  $< 30$  ml/min. Die Hyperkaliämie kann zahlreiche Ursachen haben, die in ► Tab. 14.18 aufgeführt sind und anamnestisch und labormäßig voneinander unterschieden werden können.



Abb. 14.15 „Fluid Lung“ mit bilhilärer schmetterlingsartiger Lungenstauung.

Tab. 14.18 Hyperkaliämie bei Niereninsuffizienz.

**pathophysiologisches Prinzip Ursachen im Einzelnen**

exzessive Kaliumzufuhr	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Diätfehlern (inklusive Ersatzsalze)</li> <li>• parenterale Ernährung</li> </ul>
Abnahme der distalen tubulären Kaliumsekretion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GFR ↓ (insbesondere bei Oligurie)</li> <li>• hyporeninämischer Hypoaldosteronismus (insbesondere bei diabetischer Nephropathie)</li> <li>• renal-tubuläre Azidose Typ IV</li> <li>• kaliumsparende Diuretika (Spironolacton), NSAR, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten</li> </ul>
Verteilungsstörungen (intra-/extrazellulär)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metabolische oder respiratorische Azidose</li> <li>• Betablocker</li> <li>• Insulinmangel</li> </ul>
zelluläre Kaliumfreisetzung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rhabdomyolyse</li> <li>• Tumorlysesyndrom (Zellzerfall unter Chemotherapie)</li> </ul>

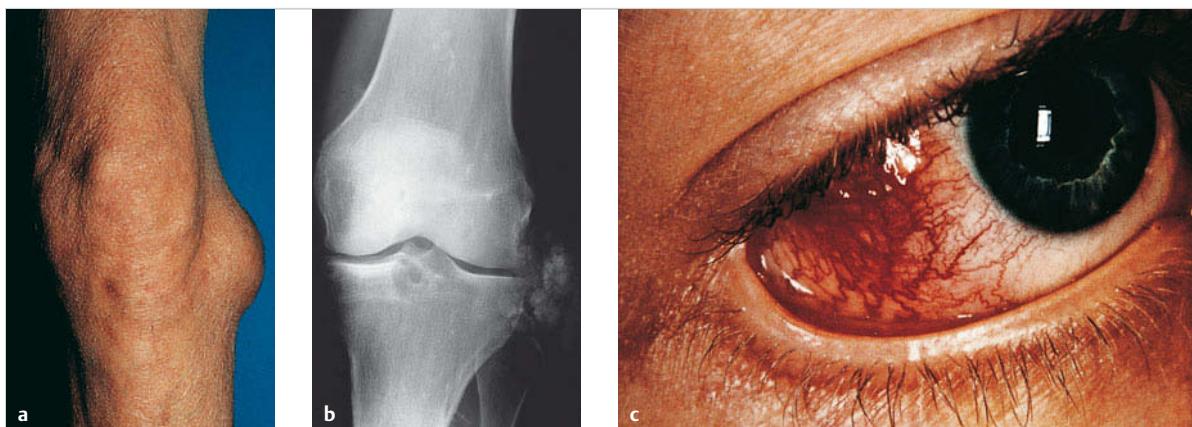


Abb. 14.16 Metastatische Verkalkungen.

- a Ungefähr 4×4 cm messender Tumor im Bereich des lateralen Tibiakopfes.
- b Das Röntgenbild zeigt eine ausgeprägte Kalksalzbeladung des Tumors im Sinne einer metastatischen Verkalkung bei entgleistem Kalziumphosphathaushalt.
- c Konjunktivitis durch Kalziumphosphatablagerungen bei erhöhtem Kalziumphosphatprodukt eines Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.

M!

**Merke**

Eine zur Niereninsuffizienz disproportional schwere Hyperkaliämie wird bei Patienten mit hyporeninämischer Hypoaldosteronismus (insbesondere bei Diabetes mellitus), Hyperkatabolismus oder Azidose angetroffen.

Klinisch äußert sich die schwere Hyperkaliämie (>7 mmol/l) durch Schwäche der Skelett- und Herzmuskulatur mit EKG-Veränderungen (spitze und hohe T-Wel-

len, QRS-Verbreiterung), Herzrhythmusstörungen und Herztod.

► **Metastatische Verkalkungen.** Organschäden durch metastatische Verkalkungen entstehen bei Hyperphosphatämie und normalem oder hohem Kalzium, mit großer Sicherheit bei einem Kalzium-Phosphat-Produkt von > 5,7 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>. Kalziumphosphatablagerungen erfolgen vaskulär, periartikulär (► Abb. 14.16) mit arthritischen Symptomen und viszeral (Skelettmuskel, Myokard, Lungen, Kornea, Konjunktiven, Haut).

► **Metabolische Azidose.** Mit zunehmender Niereninsuffizienz ist die tubuläre Bildung von Ammonium-(NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) Ionen eingeschränkt, sodass die renale Ausscheidung für H<sup>+</sup>-Ionen ungenügend ist. Insbesondere bei tubulointerstitiellen Nephropathien kommt es zusätzlich zu einem Bikarbonatverlust. Dadurch entwickelt sich eine metabolische renal-tubuläre Azidose mit erniedrigtem pH-Wert und tiefen Bikarbonatspiegeln.

Klinische Beschwerden wie Dyspnoe und Tachypnoe sind häufig milde. Die Azidose verstärkt zudem die Hypokaliämie, hemmt den Proteinanabolismus und fördert die Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen.

III

## Infekte

Infekte stellen nach den kardialen und kardiovaskulären Ereignissen die zweithäufigste Todesursache bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz dar, insbesondere bei Dialysepatienten. Ätiologisch im Vordergrund stehen neben der allgemeinen Schwächung der Abwehrlage die häufigen vaskulären Punktions- und Einlagen von zentralvenösen oder peritonealen Kathetern für die Hämo- bzw. Peritonealdialyse. Die Urämie stellt eine chronische Immundefizienz dar mit Defekten im zellulären und humoralen Immunsystem.

## Malignome

Patienten mit CKD leiden im Vergleich zu Nierengesunden häufiger an malignen Erkrankungen. Speziell bei Dialysepatienten besteht eine höhere Inzidenz für bestimmte Malignome, u. a. für Karzinome der Nieren, der ableitenden Harnwege und der Lunge.

Spezielle Beachtung erfordern dialysepflichtige Patienten mit erworbener zystischer Nierenerkrankung (Acquired Cystic Kidney Disease). Hierbei handelt es sich um makroskopische renale Zysten, die bei der CKD jeglicher Ursache mit einer Prävalenz von gegen 100% nach 10 Jahren Dialysebehandlung auftreten. Die maligne Transformation ist für etwa 80% der Nierentumoren bei urämischen Patienten verantwortlich.

## Diagnostik und differenzialdiagnostische Überlegungen bei Niereninsuffizienz

Zentral bei der Diagnostik der Nierenkrankheiten ist folgender Grundsatz:



### Merke

Eine reversible Ursache der Niereninsuffizienz bzw. eine behandelbare Grunderkrankung, die zur Niereninsuffizienz führt, muss rasch erkannt und falls möglich therapiert werden.

## Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Nephropathie

Es muss stets versucht werden, zwischen akuter und chronischer Niereninsuffizienz zu unterscheiden. Die in ► Tab. 14.19 aufgeführten anamnestischen, laborchemischen und radiologischen Kriterien ermöglichen diese Unterscheidung. Bestimmte Elemente der Eigen- und Fremdanamnese (z. B. langjährig schlecht eingestellte Hyperglykämie oder Diabetes mellitus), Vorliegen eines gestörten Kalzium-Phosphat-Haushalts (sekundärer Hyperparathyreoidismus), eine normozytäre normochromatische Anämie und der sonografische Nachweis kleiner Nieren (► Abb. 14.17) sprechen für eine chronische Niereninsuffizienz. Weitere Klärung kann durch eine Nierenbiopsie erfolgen.

► **Acute on chronic.** Eine AKI kann sich auch auf eine CKD aufsetzen kann (acute on chronic). Dies kommt bei chronisch niereninsuffizienten Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung häufig vor (z. B. nach Kontrastmittelapplikation bei diabetischer Nephropathie). ► Tab. 14.20 zeigt die wichtigsten Faktoren und Erkrankungen, die eine bereits bestehende Nierenfunktionseinschränkung verschlechtern können.

Tab. 14.19 Differenzierung zwischen akuter und chronischer Niereninsuffizienz.

Parameter	akute Niereninsuffizienz	chronische Niereninsuffizienz
Kreatinin im Serum/Plasma	deutlicher Kreatininanstieg innerhalb von Tagen (bis wenige Wochen)	konstanter, langsamer Kreatininanstieg über Monate bis Jahre
Nierensonografie	normal große Nieren	verkleinerte Nieren mit verschmälertem, verdichtetem Parenchym (Ausnahmen: ADPKD, evtl. Diabetes mellitus)
Anämie	Fehlen einer renalen Anämie	renale Anämie (normochrom normozytär)
renale Osteopathie (Hyperparathyreoidismus)	keine Zeichen einer renalen Osteopathie	Erhöhung von Parathormon, Phosphat und der alkalischen Phosphatase im Blut; periostale Usuren im Bereich der Hände und der Akromioklavikulargelenke (Röntgen)

ADPKD: autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung

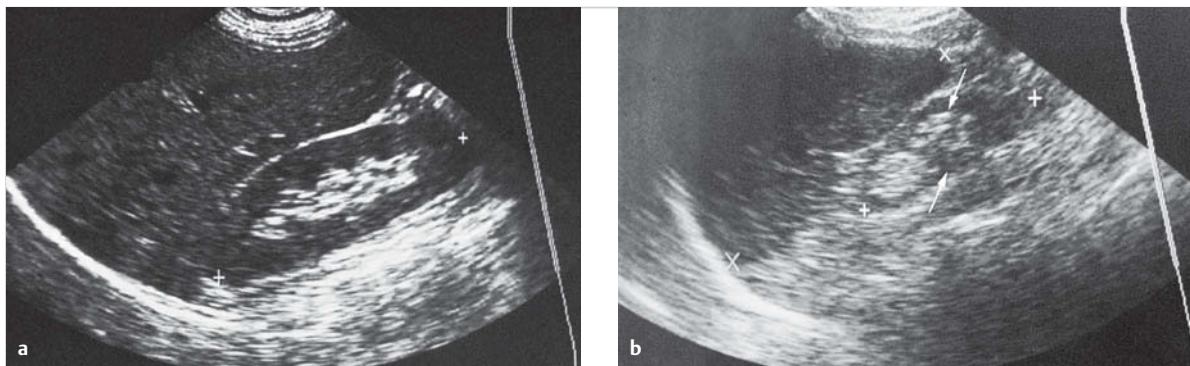


Abb. 14.17 Sonografische Größenbestimmung der Nieren.

a Normal große Niere (11,2 cm) mit entsprechend breitem Parenchymraum.

b Geschrumpfte Niere (7,7 cm) mit verschmälertem Parenchymraum (Pfeile) bei chronischer Niereninsuffizienz infolge chronischer Glomerulonephritis.

Tab. 14.20 Potenziell reversible Ursachen einer GFR-Verminderung bei chronischer Niereninsuffizienz.

Ursachen	Diagnostik
<b>prärenal (renale Minderperfusion)</b>	
• Herzinsuffizienz/Perikarderguss	Klinik, Echokardiografie
• Volumenmangel (z. B. Diuretika, Durchfall, Erbrechen)	Klinik, Medikamentenanamnese
• renovaskuläre Erkrankungen (beidseitige Nierenarterienstenosen, RAAS-Blockade, Aortenaneurysma, Embolie)	Anamnese und Klinik, Sonografie und Duplex, MRT, ggf. Angiografie
<b>intrarenal</b>	
• nephrotoxische Agensien <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Antibiotika (Aminoglykoside)</li> <li>◦ NSAR</li> <li>◦ Kontrastmittel</li> </ul>	Medikamentenanamnese, klinische Zeichen einer akuten interstitiellen Nephritis (z. B. Exanthem)
• Systemerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ mit glomerulärer Beteiligung (SLE, ANCA-positive Vaskulitis, Sarkoidose)</li> <li>◦ mit maligner Hypertonie (z. B. progressive Systemsklerose)</li> </ul>	Klinik und immunologische Befunde, Nierenbiopsie
• Infektionen (z. B. Endokarditis) mit Immunkomplexnephritis, virale Erkrankungen	Klinik, Blutkulturen, Auskultation, Echokardiogramm, Serologie, Nierenbiopsie
• Rhabdomyolyse	CK, LDH, Leichtketten, Nierenbiopsie
• Leichtkettenerkrankung	
• infiltrative Erkrankungen (Lymphome, Sarkoidose)	
• Hyperkalzämie mit Polyurie und/oder Nephrokalzinose	Suche nach Ursache (z. B. Myelom, Hyperparathyreoidismus, Thiazide, Vitamin D)
• Analgetikanephropathie	Anamnese, Papillennekrosen
<b>postrenal</b>	
• Nephrourolithiasis	Sonografie, CT, retrograde Urografie
• Papillennekrosen (z. B. Analgetikanephropathie, diabetische Nephropathie)	Abdomenleeraufnahme, Sonografie, CT
• retroperitoneale Fibrose	BSG ↑, CT, MRT
• Prostatahypertrophie/Karzinom	PSA, Sonografie, CT, MRT
• gynäkologische Tumoren	klinische Untersuchung, Sonografie, CT, MRT

ANCA: antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CK: Kreatinkinase, CT: Computertomografie, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, LDH: Laktatdehydrogenase, MRT: Magnetresonanztomografie, NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika, PSA: prostataspezifisches Antigen, RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, SLE: systemischer Lupus erythematoses

## 14.4 Differenzialdiagnose von nephrologischen Syndromen

Nephrologische Erkrankungen werden durch eine Vielzahl von Schädigungsmechanismen verursacht. Diese können einerseits die Glomeruli befallen und sog. *Glomerulopathien* oder *Glomerulonephritiden* im eigentlichen Sinn hervorrufen. Andererseits kann sich die schädigende Wirkung im tubulointerstitiellen Raum entfalten und Erkrankungen wie die akute oder chronische *tubulointerstitielle Nephritis* (TIN) bedingen. Arterielle und venöse *Nierengefäßveränderungen* mit konsekutiven Durchblutungsstörungen verursachen weitere Nierenfunktionsstörungen. Darüber hinaus können Pathologien in den *ableitenden Harnwegen* entstehen und zu nephrologisch-urologischen Erkrankungen mit eigener Symptomatik führen.

### 14.4.1 Glomeruläre Syndrome und Glomerulopathien

► **Definition.** Glomerulopathien sind entzündliche oder nicht entzündliche Erkrankungen der Glomeruli und gehen in variablem Ausmaß mit einer Proteinurie, Hämaturie und Abnahme der GFR einher.

► **Einteilung.** Die Einteilung kann nach ätiologischen, pathogenetischen, histopathologischen und klinischen Gesichtspunkten erfolgen. Zudem können Glomerulopathien *primär* sein, d.h. ohne fassbare Ursache und ohne Beteiligung anderer Organsysteme auftreten, oder *sekundär* bei definierbarer Grunderkrankung (z.B. Vaskulitiden, Infektionen, Medikamentenexposition und Tumorerkrankungen).

► **Immunologische Faktoren.** Zahlreiche Glomerulopathien werden durch immunologische Vorgänge ausgelöst, wobei insbesondere die Ablagerung oder Bildung von *Antigen-Antikörper-Komplexen* in den glomerulären Kapillaren oder deren Mesangium bedeutsam ist. Die Zerstörung der Kapillaren kann auch durch Antikörper gegen Bestandteile der glomerulären Basalmembran (Goodpasture-Syndrom) oder durch zelluläre Immunreaktionen ausgelöst werden (ANCA-positive Vaskulitis). Diese immunologischen Vorgänge bedingen histopathologische

Veränderungen (Exsudation, intra- und extrakapilläre Proliferation, Verdickung der Basalmembranen, Nekrose und Sklerose).

► **Klinische Syndrome.** Die histopathologischen Veränderungen erklären häufig die klinischen Befunde. Eine entzündliche Schädigung der glomerulären Kapillare kann zum Übertritt von Erythrozyten und so zu Mikrohämaturie mit dysmorphen Erythrozyten führen. Eine isolierte Schädigung der glomerulären Epithelzellen (Podozyten) und deren Schlitzmembran erhöht die Durchlässigkeit für Eiweiße wie Albumin und führt so zu ausgeprägter Proteinurie bis hin zum nephrotischen Syndrom. Je nach vorherrschenden klinischen und laborchemischen Befunden bzw. nach Krankheitsverlauf lassen sich 4 verschiedene, teilweise gleichzeitig vorkommende klinische Syndrome definieren, die bei primären und sekundären Glomerulopathien beobachtet werden (► Tab. 14.21):

- das nephrotische Syndrom
- die asymptomatische Hämaturie und/oder Proteinurie
- das akute nephritische Syndrom
- die rasch progrediente Glomerulonephritis (RPGN)

Aus didaktischen Gründen sollen im Folgenden die Glomerulopathien gemäß ihrer typischen klinischen Manifestation besprochen werden. Entlang dem Spektrum der klinischen Manifestationen (► Abb. 14.18) werden zunächst Glomerulopathien, die zu einem nephrotischen Syndrom führen, besprochen und dann die Glomerulopathien, die ein nephritisches Bild bis hin zur rapid-progressiven Glomerulonephritis aufweisen.

#### Nephrotisches Syndrom

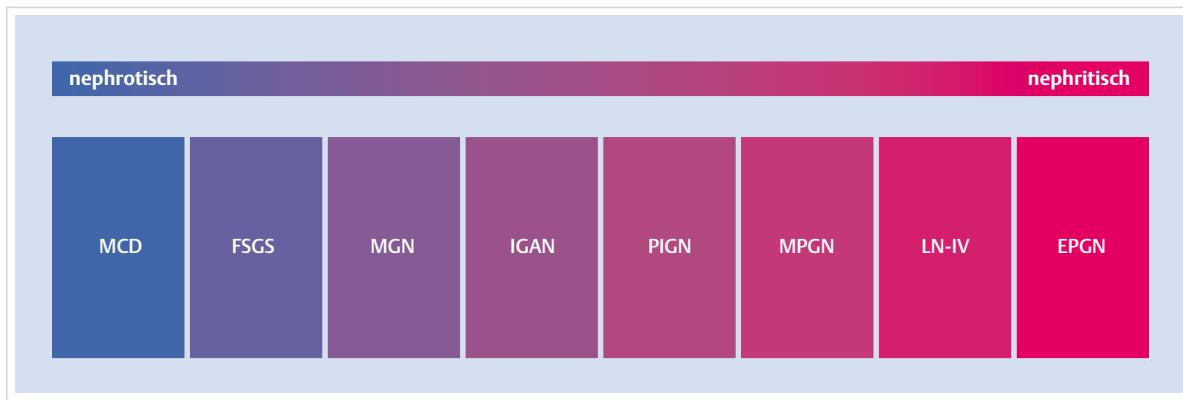
► **Klinik.** Das nephrotische Syndrom ist definiert durch:

- Proteinurie  $> 3,5 \text{ g}/24 \text{ h}$
- Ödeme (Knöchel- und Unterschenkelödeme, Lidödeme, Aszites)
- Hypalbuminämie
- Hyperlipidämie

Ursache des nephrotischen Syndroms ist vordergründig eine Schädigung der glomerulären Epithelzellen (Podozyten) mit erhöhter Permeabilität der glomerulären Kapillaren für Plasmaeiweiße.

Tab. 14.21 Klinische Erscheinungsbilder von Glomerulopathien.

Glomerulopathien	Charakteristika
nephrotisches Syndrom	ausgeprägte Proteinurie $> 3,5 \text{ g}/24 \text{ h}$ , Lipidurie Ödeme, Hypalbuminämie, Hyperlipidämie, Neigung zu Thrombosen und Infekten
asymptomatische Urinbefunde	isolierte Hämaturie und/oder Proteinurie
akutes nephritisches Syndrom	Hämaturie mit dysmorphen Erythrozyten (Akanthozyten), Erythrozytenzylinder, Proteinurie akutes Nierenversagen, Hypertonie, Ödeme
rasch progrediente Glomerulonephritis (RPGN)	Hämaturie, Proteinurie Nierenversagen mit $> 50\%$ Funktionsverlust innerhalb von Wochen bis Monaten, Hypertonie



**Abb. 14.18 Spektrum der Glomerulopathien und ihre klinischen Manifestationen.** MCD: Minimal-Change-Disease, FSGS: fokal-segmentale Glomerulosklerose, MGN: membranöse Glomerulonephritis, IGAN: IgA-Nephropathie, PIGN: postinfektiöse Glomerulonephritis, MPGN: membranoproliferative Glomerulonephritis, LN-IV: Lupus-Nephritis IV, EPGN: extrakapillär-proliferative Glomerulonephritis.

### Merke

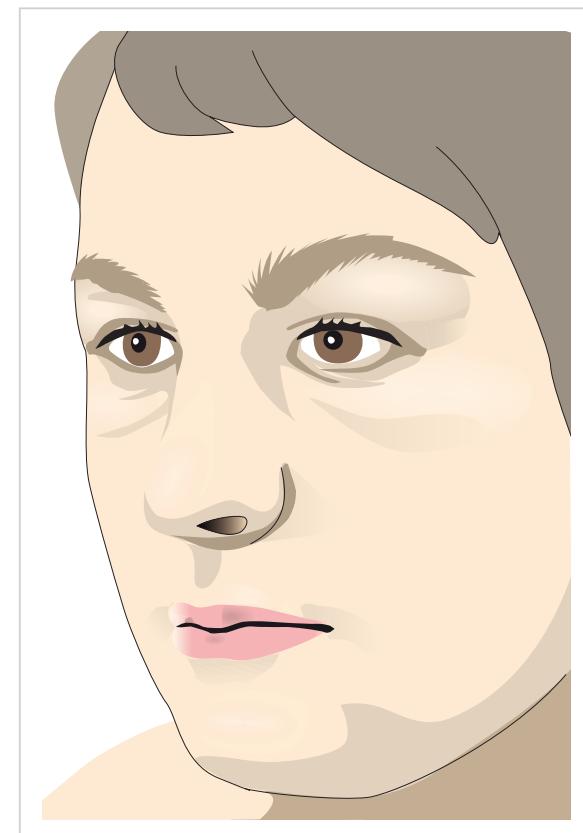
M!

Im klinischen Alltag spricht man von einer Proteinurie im nephrotischen Bereich, wenn die Proteinausscheidung mehr als 3,5 g/24 h beträgt. Ödeme, Hypalbuminämie und Hyperlipidämie vervollständigen das klinische Bild eines nephrotischen Syndroms.

Eine hohe Proteinurie kann zunächst symptomlos bleiben, da der renale Eiweißverlust durch die kompensatorisch gesteigerte Proteinsyntheseleistung der Leber kompensiert wird. Schlussendlich kommt es aber doch zu einer Hypalbuminämie. Es wird angenommen, dass Ödeme auftreten, weil u. a. durch verminderten onkotischen Druck im Plasma Flüssigkeit vom vaskulären Kompartiment ins Interstitium gelangt. Zudem weisen die Patienten eine deutliche Natrium- und damit Wasserretention als Ursache für die Ödembildung auf. Ödeme bei nephrotischen Patienten sammeln sich nicht nur lageabhängig an Knöcheln und Unterschenkeln, sondern finden sich auch als Anasarca, in der periorbitalen Gegend (► Abb. 14.19) und an den Händen. Diese letzteren Körperpartien sind meist nicht ödematös bei Patienten, die Ödeme im Rahmen von Herz- oder Leberinsuffizienz haben.

► Tab. 14.22 zeigt klinische und laborchemische Befunde, die die Differenzialdiagnose zwischen Ödemen bei nephrotischem und bei nephritischem Syndrom ermöglichen.

Die **Hyperlipidämie** beim nephrotischen Syndrom entsteht durch gesteigerte hepatische Lipoproteinsynthese und ist charakterisiert durch erhöhtes Cholesterin (VLDL, LDL) und erhöhte Triglyceride. Die Hyperlipidämie geht einher mit einer Lipidurie; diese manifestiert sich im Urinsediment als freie Fettkörnchen oder in degenerierten Tubuluszellen als sog. Fettkörnchenzellen. Im polarisierten Licht imponieren diese Fettkörnchen als sog. Malteserkreuze. Die Hypercholesterinämie bei nephrotischem Syndrom stellt langfristig einen kardiovaskulären Risikofaktor dar.



**Abb. 14.19 Periorbitale Ödeme bei nephrotischem Syndrom.**

sierteren Licht imponieren diese Fettkörnchen als sog. Malteserkreuze. Die Hypercholesterinämie bei nephrotischem Syndrom stellt langfristig einen kardiovaskulären Risikofaktor dar.

Beim schweren nephrotischen Syndrom gehen neben Albumin verschiedene andere Plasmainweiße verloren.

## Abnorme Nierenfunktion

**Tab. 14.22** Differenzialdiagnose der Ödeme bei nephrotischem Syndrom und akutem nephritischem Syndrom.

	akutes nephritisches Syndrom	nephrotisches Syndrom
Ödeme	+ bis ++	++ bis + ++
Hypertonie	häufig	seltener
Proteinurie	mäßig	ausgeprägt
Urinsediment	aktiv (Hämaturie, dysmorphie Erythrozyten, Erythrozytenzylinder)	je nach Läsion unauffällig oder leichte Mikrohämaturie
Nierenfunktion	vermindert	normal oder vermindert
Serum-albumin	normal oder leicht vermindert	deutlich erniedrigt
Serum-cholesterin	normal	erhöht

Der Verlust von *Immunglobulinen* und gewissen *Komplementproteinen* (Faktor B und Faktor D) prädisponiert nephrotische Patienten zu bakteriellen Infekten. Ebenso besteht ein *hyperkoagulabler Zustand*, der sowohl durch den renalen Verlust des antikoagulatorisch wirkenden Antithrombin III als auch durch die relative Erhöhung anderer Gerinnungsfaktoren wie Fibrinogen, Faktor V, VII, VIII und X erklärt wird. Neben tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien kommt es auch zu selteneren Manifestationen wie Nierenvenenthrombose oder Thrombose der V. cava inferior. Die *Nierenvenenthrombose* kann somit Ursache und Folge einer hohen Proteinurie sein; sie manifestiert sich klinisch mit einseitigen Flankenschmerzen, Varikozele links (die linke Testikularvene drainiert in die linke Nierenvene), zuweilen asymmetrischem Beinödem sowie Hämaturie, Proteinurie und häufig verminderter GFR. Insbesondere bei Erwachsenen kann es beim nephrotischen Syndrom zu *akutem Nieren-*

*versagen* kommen, das durch eine akute Tubulusnekrose aufgrund Minderperfusion infolge *Hypovolämie* und durch intrarenale Ödembildung erklärt wird.

► **Ätiologie.** ► Tab. 14.23 führt die häufigsten Ursachen des nephrotischen Syndroms auf. Es kann wiederum zwischen primären und sekundären Glomerulopathien unterschieden werden.

### Minimal-Change-Disease

Die Minimal-Change-Disease ist die häufigste Ursache des nephrotischen Syndroms im Kindesalter, tritt aber auch im Erwachsenenalter auf. Sie ist charakterisiert durch eine massive Proteinurie, die meist „selektiv“ ist, d.h. vor allem als Albuminurie in der Eiweißelektrophorese imponiert. Die GFR ist oft normal, als Komplikation kann es aber auch zu einem akuten Nierenversagen aufgrund einer akuten Tubulusnekrose kommen. Auslöser für eine sekundäre Minimal-Change-Disease umfassen Medikamente (z.B. NSAR), Allergien, aber auch lymphoproliferative Erkrankungen.

► **Nierenbiopsie.** In der Nierenbiopsie finden sich typischerweise lichtmikroskopisch unauffällige Glomeruli („minimal change“), die Immunfluoreszenzfärbung ist negativ. Elektronenmikroskopisch zeigt sich eine ausgeprägte Differenzierung der Podozyten, deren Bild als „Fusion“ oder „Verschmelzung“ der Fußfortsätze der Podozyten beschrieben wird; es findet sich keine Ablagerung von Immunkomplexen.

► **Verlauf.** Spontanremissionen sind möglich, die Erkrankung spricht aber auch meist sehr gut auf eine Behandlung mit Steroiden an. Bei Erwachsenen ist der Verlauf ernster und das Ansprechen auf die Therapie schlechter.

**Tab. 14.23** Ursachen des nephrotischen Syndroms.

primäre Glomerulopathien (primäres nephrotisches Syndrom)	sekundäre Glomerulopathien (sekundäres nephrotisches Syndrom)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimal-Change-Disease</li> <li>• fokale und segmentale Glomerulosklerose</li> <li>• membranöse Glomerulopathie</li> <li>• membranoproliferative Glomerulonephritis</li> <li>• genetische Ursachen: Mutationen in podozytären Genen wie NPHS 1 (Nephrin), NPHS 2 (Podocin), ACTN4 (<math>\alpha</math>-Acinin-4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionen <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ bakteriell: Poststreptokokken-Glomerulonephritis, infektiöse Endokarditis, kongenitale und sekundäre Syphilis, Infekte von ventrikuloatrialen Shunts bei Hydrozephalus, Lepra</li> <li>◦ viral: Hepatitis B und C, Mononukleose, Zytomegalie, Varizellen, HIV-Infektion</li> <li>◦ Protozoen: Malaria (v. a. Malaria quartana), Toxoplasmose</li> <li>◦ Parasiten: Schistosomiasis, Filariose, Trypanosomeninfekte, Echinokokken</li> </ul> </li> <li>• Medikamente: Gold, Penicillamin, NSAR, Quecksilber, Captoril, Lithium</li> <li>• Systemerkrankungen: SLE, primäre und sekundäre Amyloidose, Sharp-Syndrom (MCTD), Kryoglobulinämie, Purpura Schoenlein-Henoch, Sarkoidose, Dermatitis herpetiformis</li> <li>• Stoffwechselkrankungen: Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, familiäres Mittelmeerfebrer (Amyloidose)</li> <li>• maligne Tumoren: Morbus Hodgkin, NHL, CLL, Plasmazelldyskrasien (AL-Amyloidose, Light-Chain-Deposition-Erkrankung), Karzinome in Lunge, Magen, Kolon, Mammea und Nieren</li> <li>• allergische Reaktionen: Insekteneinstiche, Serumkrankheit, Pollenallergie</li> <li>• genetische Erkrankungen: Morbus Fabry, Sichelzellanämie</li> <li>• Verschiedenes: Präeklampsie, vesikoureteraler Reflux, chronisches Transplantatversagen</li> </ul>

CLL: chronisch lymphatische Leukämie, MCTD: Mixed Connective Tissue Disease, NHL: Non-Hodgkin-Lymphome, NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika, SLE: systemischer Lupus erythematoses

## Fokal-segmentale Glomerulosklerose

Die fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS) kann als hereditäre oder primäre Glomerulopathie auftreten, oder sie entsteht sekundär im Rahmen einer HIV-Erkrankung, bei Heroinabusus, im Rahmen von Lymphomerkrankungen oder bei massiver Adipositas. Patienten mit FSGS weisen ein ausgeprägtes nephrotisches Syndrom auf. Das Urinsediment ist meist zellarm.

► **Nierenbiopsie.** Wie bei der Minimal-Change-Disease findet sich ein hochgradiger Fußfortsatzverlust der Podozyten. Es kommt aber zudem in einzelnen Glomeruli (fokal) zu segmentaler (d. h. nur einen Teil des Glomerulus betreffende) Sklerose der Kapillarschlingen. Hierbei werden histologische Unterformen unterschieden, deren Prognose unterschiedlich ist. Das histologische Bild einer FSGS wird auch als „Narbe“ im fortgeschrittenen Stadium vieler Glomerulopathien gesehen und muss dann klinisch und histopathologisch von der eigentlichen Erkrankung FSGS unterschieden werden.

► **Verlauf.** Die primäre FSGS ist mit dem Risiko einer progredienten Niereninsuffizienz verbunden. Innerhalb von 10 Jahren wird etwa die Hälfte der Patienten mit primärer FSGS terminal niereninsuffizient. Das Ansprechen auf Steroide ist weniger gut als bei der Minimal-Change-Disease, und es werden therapeutisch andere Immunsuppressiva eingesetzt (z. B. Ciclosporin).

## Membranöse Glomerulopathie

Die membranöse Glomerulopathie ist in Europa die häufigste Ursache eines nephrotischen Syndroms im Erwachsenenalter. Auch sie kann wiederum primär (idiopathisch) auftreten oder wird sekundär im Rahmen von Infekten (Hepatitis B), medikamentös bedingt und im Rahmen von Tumorerkrankungen gesehen.

Eine Unterform der Glomerulopathien bei systemischem Lupus erythematoses zeigt ebenfalls das klinische und lichtmikroskopische Bild einer membranösen Glomerulopathie (Lupus-Nephritis Typ V). Das Urinsediment ist oft zellarm, kann aber eine Mikrohämaturie mit dysmorphen Erythrozyten zeigen.

Bei der Mehrzahl von Patienten mit idiopathischer membranöser Glomerulopathie werden Antikörper gegen M-Typ-Phospholipase-A2-Rezeptor (PLA2R) im Serum nachgewiesen. Immer mehr Daten weisen darauf hin, dass dieser Antikörper ein spezifischer serologischer Marker für diese Erkrankung ist und auch mit der Krankheitsaktivität korreliert. Die Komplementwerte im Serum sind bei primärer membranöser Glomerulonephritis immer normal, obwohl es sich um eine Immunkomplexerkrankung handelt.

► **Nierenbiopsie.** Histopathologisch findet sich in der Nierenbiopsie eine Verbreiterung der Kapillarschlingen in den Glomeruli, die aufgrund von subepithelialen Immunkomplexablagerungen in der glomerulären Basalmembran entsteht (► Abb. 14.20). In der Immunfluoreszenz-

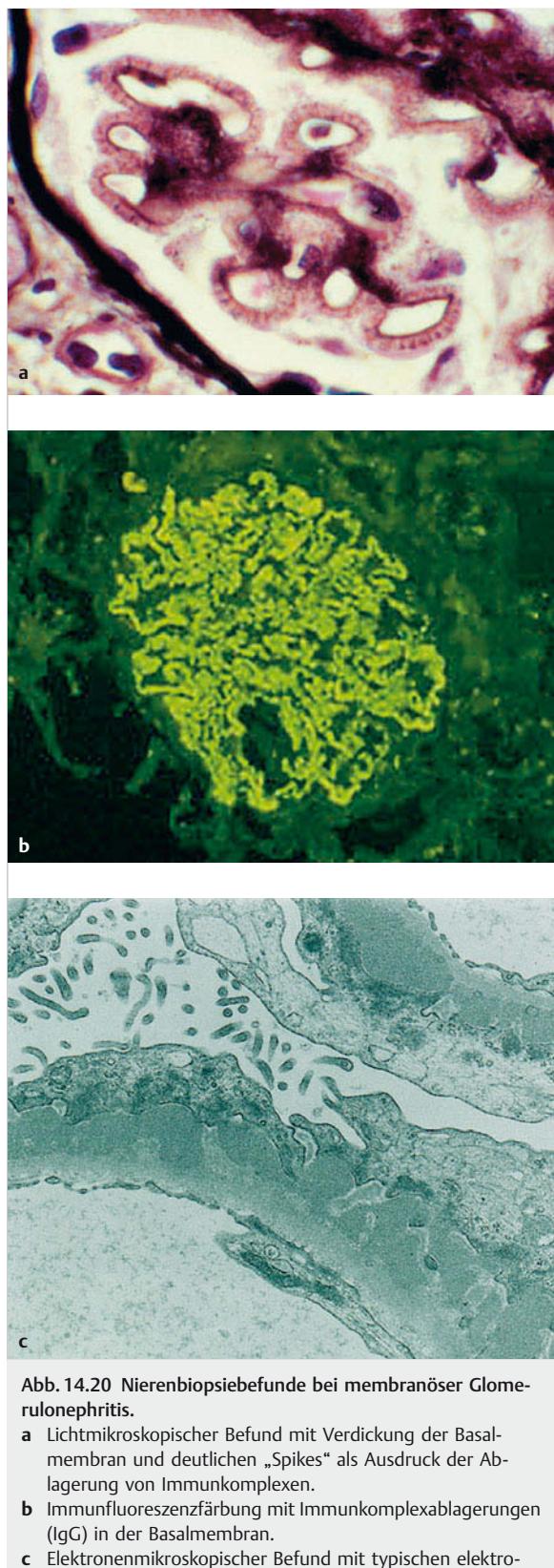


Abb. 14.20 Nierenbiopsiebefunde bei membranöser Glomerulonephritis.

- a Lichtmikroskopischer Befund mit Verdickung der Basalmembran und deutlichen „Spikes“ als Ausdruck der Ablagerung von Immunkomplexen.
- b Immunfluoreszenzfärbung mit Immunkomplexablagerungen (IgG) in der Basalmembran.
- c Elektronenmikroskopischer Befund mit typischen elektroendichten Ablagerungen in der Basalmembran.

Tab. 14.24 Klassische Stadien der diabetischen Nephropathie.

Stadium	Bezeichnung	Zeitverlauf	GFR	Blutdruck	Albuminurie
I	Hyperfiltration	bei Diagnose	↑	Typ 1 meist ↔ Typ 2 oft ↑	keine
II	Latenz	0–5 Jahre	↔	↔ bis ↑	keine
III	Mikroalbuminurie	5–10 Jahre	↔ bis ↓	↔ bis ↑	30–300 mg/24 h
IV	Makroalbuminurie	10–15 Jahre	↓	↑ bis ↑↑	>300 mg/24 h
V	Niereninsuffizienz	15–30 Jahre	↓↓ bis ↓↓↓	↑ bis ↑↑	Proteinurie oft im nephrotischen Bereich

färbung werden IgG und C3 nachgewiesen; auch die glomeruläre Färbung für Phospholipase-A2-Rezeptor ist bei anti-PLA2R-Antikörper-positiven Patienten verstärkt.

► **Verlauf.** Die Erkrankung kann spontan remittieren, häufiger aber persistieren, und es kann sich über mehrere Jahre eine chronische Niereninsuffizienz entwickeln. Je nach Risikoprofil wird nur supportiv behandelt (ACE-Hemmer) oder eine immunsuppressive Therapie durchgeführt.

## Diabetische Nephropathie

Die bei Diabetes mellitus auftretende diabetische Nephropathie ist im fortgeschrittenen Stadium eine häufige Ursache eines nephrotischen Syndroms, bevor diese Patienten im Verlauf eine terminale Niereninsuffizienz entwickeln. Etwa jeder vierte Typ-1-Diabetiker entwickelt nach mehr als 10-jährigem Bestehen einer diabetischen Stoffwechsellage zunächst eine Mikroalbuminurie, bei der Hälfte dieser Patienten steigert sich diese über Jahre zu einer stärkeren Proteinurie bis hin zum nephrotischen Syndrom. Bei Typ-2-Diabetikern scheint der Verlauf ähnlich zu sein.

### Merke

Bei Diabetikern soll routinemäßig nach einer Mikroalbuminurie gesucht werden, denn durch adäquate Therapie kann das Fortschreiten bis hin zum terminalen Nierenversagen verhindert bzw. verzögert werden (► Tab. 14.24).

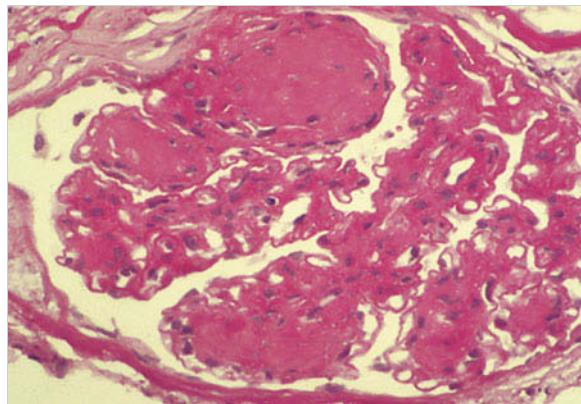


Abb. 14.21 Diabetische Nephropathie (noduläre Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson).

Eine nicht durch den Diabetes mellitus bedingte Nephropathie sollte in Betracht gezogen werden, wenn die Proteinurie plötzlich auftritt, der Diabetes noch nicht lange besteht, bei Fehlen anderer diabetischer Sekundärkomplikationen, bei asymmetrischer Nierengröße und raschem Abfall der GFR bzw. Anstieg des Kreatinins nach Therapiebeginn mit ACE-Hemmern, insbesondere bei Typ-2-Diabetikern (Verdacht auf Nierenarterienstenose).

► **Verlauf.** Neben der optimalen metabolischen Kontrolle (Glukose, Lipide) ist die Therapie mit ACE-Hemmern oder Sartanen wirksam, um das Fortschreiten zur terminalen Niereninsuffizienz zu verzögern.

## Asymptomatische Urinabnormalitäten

Häufige Manifestationsformen der Glomerulopathien sind *Proteinurie und/oder Hämaturie* bei sonst asymptomatischen Patienten. Diese Befunde werden meistens zufällig bei Untersuchungen des Urins mittels Teststreifen erhoben. Seltener suchen die Patienten den Arzt wegen einer rezidivierenden selbst bemerkten einmaligen oder intermittierenden Makrohämaturie auf.

Möglich ist das Auftreten

- einer isolierten Proteinurie bei normalem Urinsediment sowie
- einer glomerulären Hämaturie mit oder ohne signifikante Proteinurie.



**Tab. 14.25** Differenzialdiagnose der asymptomatischen isolierten Proteinurie und Mikrohämaturie.

Proteinurie	Mikrohämaturie
<ul style="list-style-type: none"> <li>transiente Proteinurie bei Fieber oder körperlicher Anstrengung</li> <li>orthostatische Proteinurie</li> <li>chronische Glomerulonephritis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IgA-Nephritis</li> <li>Alport-Syndrom</li> <li>Thin-Basement-Membrane-Erkrankung</li> <li>Nail-Patella-Syndrom</li> <li>Hyperkalzurie/Hyperurikosurie</li> </ul>

► Tab. 14.25 fasst die wichtigsten Differenzialdiagnosen dieser asymptomatischen Urinbefunde zusammen.

► **Isolierte Proteinurie.** Eine isolierte, milde Proteinurie (<1 g/24 h) bei normalem Urinsediment und ohne begleitende Ödeme und Hypertonie sollte zunächst bestätigt und dann quantifiziert werden. In Abhängigkeit von der Körperlage kann die milde Proteinurie eingeteilt werden in:

- *transiente oder intermittierende Proteinurie*: harmloser Befund, meistens Nachweis der Proteinurie bei Fieber oder nach körperlicher Aktivität
- *orthostatische Proteinurie*, bei der eine Lageabhängigkeit besteht und im Morgenurin nach nächtlicher Bettruhe die Eiweißausscheidung deutlich abnimmt
- *persistierende, lageunabhängige Proteinurie*

Die genannten 3 Formen der Proteinurie können mit oder ohne strukturelle Veränderungen an den glomerulären Kapillaren vorkommen. Wenn sich in Anamnese, Klinik und Laborbefunden keine Hinweise auf eine Grunderkrankung (z.B. Lupus erythematoses oder Hepatitis-B-Infektion) finden lassen, so kann zuweilen bei guter Langzeitprognose auf eine morphologische Differenzierung mittels Nierenbiopsie verzichtet werden.

► **Glomeruläre Hämaturie mit oder ohne Proteinurie.** Bei Nachweis einer Mikro- oder Makrohämaturie gelten als recht sichere Zeichen für das Vorliegen einer glomerulären Hämaturie:

- der Nachweis von Erythrozytenzylinern im Sediment
- das Auffinden von überwiegend dysmorphen Erythrozyten bzw. > 5 % Akanthozyten
- eine begleitende Proteinurie von > 1 g/24 h und mit prominentem Albuminannteil

► **DD der nicht glomerulären Mikrohämaturie.** Ist keines dieser Begleitphänomene bei bestehender Hämaturie nachweisbar, ist die Suche nach nicht glomerulären renalen und extrarenalen Blutungsquellen angezeigt. Die erforderliche Diagnostik ist abhängig vom Alter des Patienten.

### Merke

Bei Patienten > 40 Jahre mit nicht glomerulärer Mikrohämaturie, bei denen Anamnese, physikalische Untersuchung und Beurteilung des Urins (inklusive Zytologie) keinen sicheren Hinweis auf eine Blutungsquelle liefern, muss mit Bildgebung (CT) nach Tumoren, Zysten und Konkrementen gesucht werden.

► **DD der glomerulären Hämaturie.** Die Diagnose einer glomerulären Hämaturie eröffnet eine breite Differenzialdiagnose, da sich die meisten glomerulären Erkrankungen zu Beginn allein durch eine Hämaturie manifestieren können. Anhaltende Mikrohämaturie besteht insbesondere bei den folgenden Erkrankungen.

### IgA-Nephropathie

Häufigste Ursache einer glomerulären Hämaturie ist die IgA-Nephropathie (Morbus Berger). Diese Erkrankung tritt vorwiegend bei Männern zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr auf. Oft wird bei diesen Patienten im Rahmen einer Routineuntersuchung eine Mikrohämaturie festgestellt, oder die Patienten suchen den Arzt wegen einer rezidivierend auftretenden Makrohämaturie auf, die typischerweise 2–3 Tage nach unspezifischen Infekten der oberen Luftwege auftritt.

► **Nierenbiopsie.** Die Sicherung der Diagnose ist nur durch eine Nierenbiopsie möglich. Bei isolierter Mikrohämaturie ohne Funktionseinschränkung oder ohne erhöhte Eiweißausscheidung kann jedoch auf eine histologische Sicherung verzichtet werden. Histopathologisch findet sich eine mesangial-proliferative Glomerulonephritis mit immunfluoreszenzoptischem Nachweis von IgA im Mesangium (► Abb. 14.22). Zuweilen ist die IgA-Nephropathie auch die renale Manifestation einer systemischen IgA-positiven Kleingefäßvaskulitis, der sog. Purpura Schoenlein-Henoch (S.471).

► **Verlauf.** Die Behandlung richtet sich nach klinischer Manifestation und histologischem Befund und reicht von alleinigen Kontrolluntersuchungen über Blutdruckkontrolle bis hin zu immunsuppressiver Therapie.

### Angeborene Erkrankungen mit glomerulärer Hämaturie

Mutationen in Genen, die die glomerulären Kollagenketten  $\alpha$ -3, -4 oder -5 des Typ-IV-Kollagens kodieren oder regulieren, führen zu unterschiedlichen Störungen der glomerulären Basalmembran mit glomerulärer Mikrohämaturie. Es werden 3 klinische Bilder unterschieden:

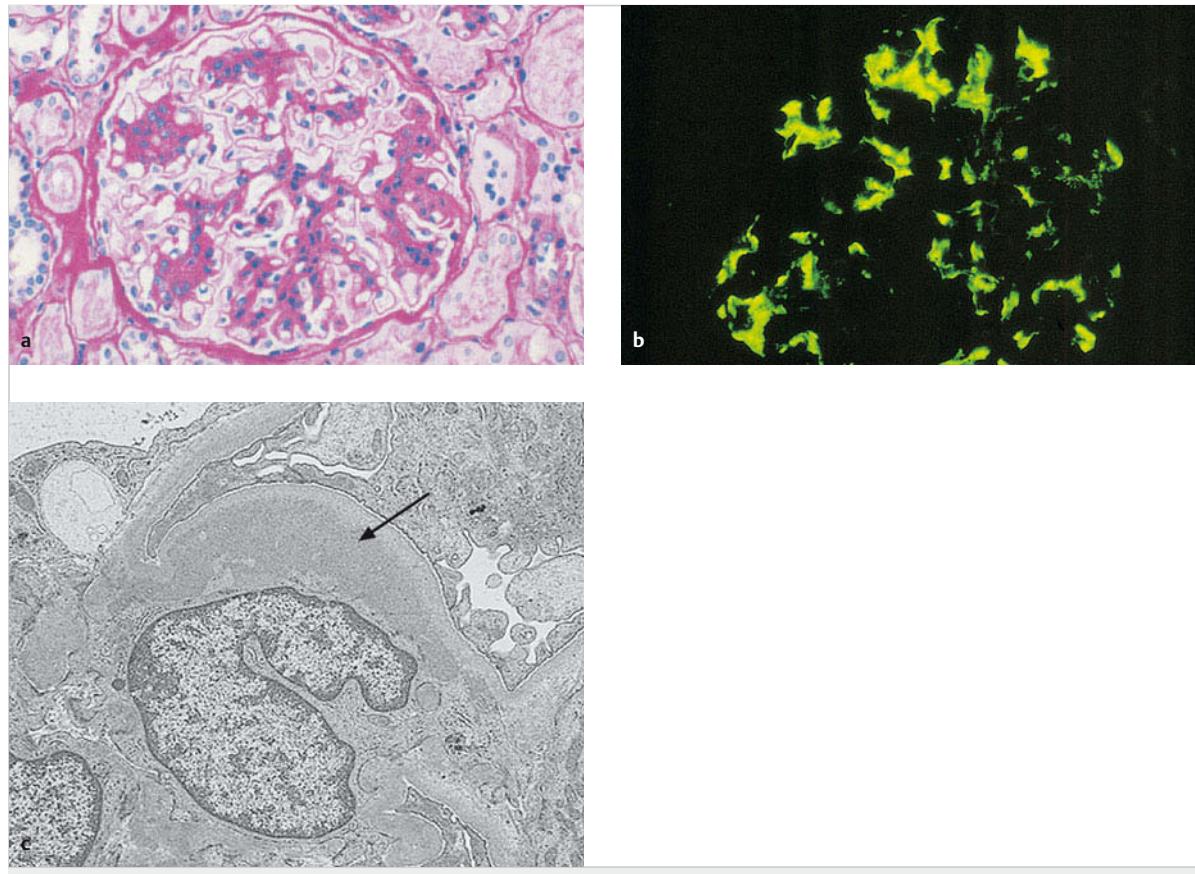


Abb. 14.22 Nierenbiopsiebefunde bei IgA-Nephritis.

- a Lichtmikroskopischer Befund mit vermehrter Matrix und Proliferation.
- b Immunfluoreszenzoptischer Nachweis von mesangialem IgA.
- c Mesangiale Ablagerung von elektronendichtem Material.

► **Alport-Syndrom.** Dieses, früher auch „hereditäre Nephritis“ genannte Syndrom ist eine familiär auftretende progradient verlaufende Nephropathie, die mit einer Innenohrschwerhörigkeit und weiteren extrarenalen Manifestationen einhergeht (► Tab. 14.26). Morphologisch findet sich eine irreguläre, laminierte glomeruläre Basalmembran infolge einer gestörten Bildung des Typ-IV-Kollagens. Bei der X-chromosomal vererbten Form (80 % der Fälle) ist das Gen COL4A5 betroffen, bei den autosomal-rezessiven oder -dominanten Formen COL4A3 und COL4A4. Beim X-chromosomal Erbgang sind nur Männer klinisch betroffen, bei autosomalen Erbgängen beide Geschlechter, wobei der Verlauf bei Männern schwerer und schneller ist. Die Diagnose einer hereditären Nephritis beruht auf

- der positiven Familienanamnese (Nephropathie, Schwerhörigkeit insbesondere bei männlichen Familienmitgliedern, seltener Augenmanifestationen),
- den extrarenalen Manifestationen (► Tab. 14.26),
- der Audiometrie und

Tab. 14.26 Klinische Manifestationen des Alport-Syndroms.

renale Symptome	extrarenale Manifestationen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mikro- und Makrohämaturie</li> <li>• Proteinurie/nephrotisches Syndrom</li> <li>• langsam progrediente Niereninsuffizienz</li> <li>• Hypertonie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ohren: Innenohrschwerhörigkeit, vor allem im Hochtontbereich</li> <li>• Augen: Katarakt, Myopie durch Lentikulärer Konus</li> </ul>

• der Nierenbiopsie mit typischen elektronenmikroskopisch sichtbaren laminären Aufsplitterungen der glomerulären Basalmembranen.

► **Thin-Basement-Membrane-Nephropathie.** Patienten, bei denen eine persistierende Hämaturie familiär auftritt (sog. „benigne familiäre Hämaturie“), weisen häufig eine Thin-Basement-Membrane-Nephropathie auf (Syndrom der dünnen Basalmembran). Charakteristisch für diese Erkrankung sind:

**Tab. 14.27** Wichtigste Ursachen des akuten nephritischen Syndroms.

para- und postinfektiöse Ursachen	autoimmune Ursachen	primäre idiopathische Glomerulonephritiden
<ul style="list-style-type: none"> <li>akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis (nach Rachen- oder Hautinfekt mit β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A)</li> <li>Glomerulonephritis im Rahmen von anderen Infekten, wie andere akute Rachen- oder Hautinfekte, akute und subakute bakterielle Endkarditis, viszerale oder intramuskuläre oder -artikuläre Abszesse, infizierter ventrikuloatrialer Shunt („Shunt-Nephritis“)</li> <li>Immunkomplexnephritis bei anderen bakteriellen, viralen (Hepatitis C und B) oder parasitären Infekten</li> <li>membranoproliferative Glomerulonephritis bei Hepatitis C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>systemische Vaskulitiden (Purpura Schoenlein-Henoch)</li> <li>systemischer Lupus erythematoses</li> <li>Kryoglobulinämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IgA-Nephritis und andere mesangial-proliferative Glomerulonephritiden (oft durch Infekt getriggert)</li> <li>membranoproliferative Glomerulonephritis</li> </ul>

- Vorliegen einer glomerulären Hämaturie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und nur geringer Proteinurie ( $<0,5 \text{ g}/24 \text{ h}$ )
- gelegentliches Auftreten von Flankenschmerzen
- ein familiäres Auftreten der Erkrankung

Strukturell ist bei diesen Patienten, wie der Name der Erkrankung schon besagt, die glomeruläre Basalmembran schmäler als bei altersgleichen Kontrollen. Mutationen in den Genen COL4A3 und COL4A4 konnten in einigen Familien nachgewiesen werden. Die Abgrenzung zum Alport-Syndrom ist manchmal schwierig. Anders als beim Alport-Syndrom ist die Nierenfunktion aber meist stabil und normal. Daher kann bei Vorliegen der typischen Befundkonstellation und Familienanamnese aufgrund der guten Prognose auf eine Nierenbiopsie meist verzichtet werden.

► **Nail-Patella-Syndrom.** Beim Nail-Patella-Syndrom handelt es sich um eine angeborene Erkrankung mit Veränderungen an Knochen, Nägeln und Nieren. Ursächlich hierfür sind Mutationen im Gen LMX1B, das ein Transkriptionsfaktor für verschiedene nierenrelevante Gene (inkl. COL4A3 und COL4A4) ist. Klinisch finden sich dysplastische oder hypoplastische Nägel an Fingern und Zehen, fehlende oder verkleinerte Patellae und andere ossäre Dysplasien (Iliac Horns) sowie renale Veränderungen (histologisch unspezifische Glomerulosklerose und mesangiale Hyperzellulärität). Die Nierenbeteiligung äußert sich als Mikrohämaturie mit milder Proteinurie und schreitet bei einem Drittel der Patienten zur terminalen Niereninsuffizienz fort.

## Akutes nephritisches Syndrom

- **Klinik.** Das akute nephritische Syndrom ist charakterisiert durch:
- Mikro- oder Makrohämaturie, dysmorphie Erythrozyten und Erythrozytenzyylinder („aktives“ oder nephritisches Urinsediment)
  - Proteinurie, meist im subnephrotischen Bereich ( $<3,5 \text{ g}/24 \text{ h}$ )

- Abnahme der glomerulären Filtrationsrate, zuweilen Oligurie
- häufig arterielle Hypertonie

Das nephritische Syndrom ist durch entzündliche Veränderungen im Glomerulus bedingt. Erythrozyten können durch geschädigte Kapillarschlingen in den Primärharn übertreten und werden als dysmorphie Erythrozyten oder Erythrozytenzyylinder im Urinsediment sichtbar. Durch entzündliche Veränderungen und Untergang der glomerulären Kapillaren nimmt die glomeruläre Filtration ab. Es kann zu rasch progredientem Nierenversagen und Dialysepflichtigkeit innerhalb von Tagen kommen, das Krankheitsbild wird dann als rapid-progressive Glomerulonephritis (S.471) bezeichnet.

### Merke



Nicht immer sind alle Krankheitszeichen, d. h. das Vollbild eines akuten nephritischen Syndroms, nachweisbar.

Bei fokaler bzw. segmentaler Begrenzung der Glomerulonephritis findet sich u.U. nur eine glomeruläre Hämaturie.

► **Ätiologie.** In ► Tab. 14.27 sind die Ursachen des akuten nephritischen Syndroms bis hin zur rasch progredienten Glomerulonephritis zusammengestellt. Zur Lupus-Nephritis s. Kap. 22.6.2.

## Postinfektiöse Glomerulonephritis

► **Erregerspektrum.** Das Spektrum der postinfektiösen Glomerulonephritiden hat sich in den letzten Jahrzehnten in der industrialisierten Welt deutlich verändert. Die klassische *Poststreptokokken-Glomerulonephritis* wird hier nur noch selten beobachtet, hingegen sind Glomerulonephritiden im Rahmen von *Infekten mit Staphylokokken und grammnegativen Erregern* häufiger und verlaufen zum Teil schwer. Diese postinfektiösen Glomerulonephri-

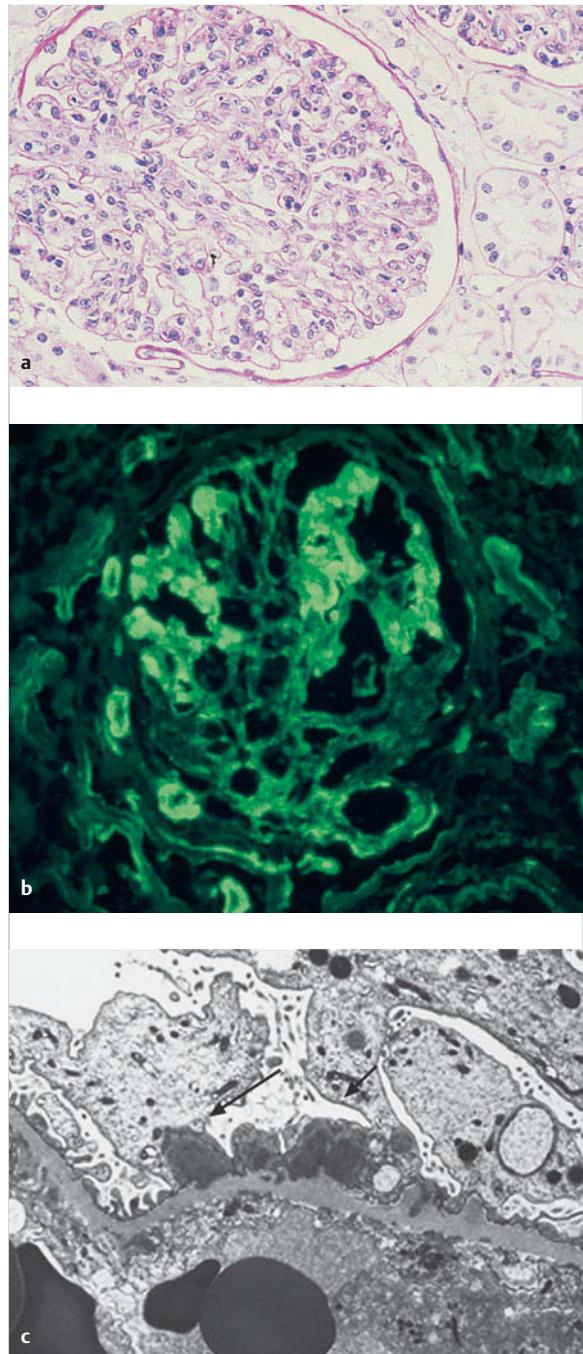


Abb. 14.23 Nierenbiopsiebefunde bei postinfektiöser Glomerulonephritis.

- a Lichtmikroskopischer Befund mit exsudativer Glomerulonephritis.
- b Immunfluoreszenzfärbung mit Immunkomplexablagerungen (IgG).
- c Elektronenmikroskopischer Befund mit den typischen subepithelial gelegenen, elektronendichten Depots („Humps“).

tiden kommen – im Gegensatz zur klassischen Poststreptokokken-Glomerulonephritis – insbesondere bei älteren Menschen mit gestörter Immunkompetenz vor. Häufig ist bei ihnen die Infektion auch noch weiter aktiv. Der Infektionsort kann sehr variabel sein und ist nicht nur im Oropharynx und der Haut lokalisiert (Lunge, Endokard, Osteomyelitis, Endoprothesen u.a.m.).

► **Laborbefunde.** Laboruntersuchungen zeigen eine Proteinurie, die oft weniger als 3,5 g/24 h beträgt, sowie ein nephritisches Sediment. Die Retentionsparameter (Kreatinin und Harnstoff) sind meist erhöht. Die Komplementwerte CH50 und C3 – und in geringerem Maß C4 – sind vermindert.

► **Nierenbiopsie.** Histologisch findet sich in der Nierenbiopsie bei postinfektiöser Glomerulonephritis eine diffus proliferative Glomerulonephritis mit Infiltration von Neutrophilen und Monozyten in den Glomeruli (► Abb. 14.23a). In der Immunfluoreszenzfärbung lassen sich granuläre Ablagerungen von IgG und C3 nachweisen (► Abb. 14.23b). Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung finden sich elektronendichte subepitheliale Ablagerungen in Form von Haufen (sog. „Humps“); diese sind ein typisches Merkmal der postinfektiösen Glomerulonephritis (► Abb. 14.23c).

► **Verlauf.** Der typische zeitliche Verlauf erlaubt die Abgrenzung einer postinfektiösen Glomerulonephritis von einer IgA-Nephropathie, die ebenfalls mit einer Aggravierung nach Infekt der oberen Luftwege einhergehen kann. Bei der IgA-Nephritis tritt die Hämaturie 2–3 Tage nach Infekten der oberen Luftwege auf, bei der infektassoziierten Glomerulonephritis ist das Intervall zwischen Infekt und renalen Symptomen mit 1–3 Wochen deutlich länger. Die bei der akuten postinfektiösen Glomerulonephritis zusätzlich zu beobachtenden klinischen (Ödeme, Hypertonie) und laborchemischen Befunde (Erhöhung des Antistreptolysintiters, Verminderung der Komplementfaktoren) erlauben ebenfalls die Differenzierung zur IgA-Nephritis.

### Membranoproliferative Glomerulonephritiden

Die membranoproliferativen Glomerulonephritiden sind eine seltene Ursache des nephritischen Syndroms. Es werden je nach immunhistopathologischem Bild immunoglobulinpositive und isoliert komplementpositive membranoproliferative Glomerulopathien unterschieden. Klinisch äußern sie sich sowohl mit schwerer Proteinurie als auch mit einem nephritischen Urinsediment. Diese Glomerulonephritiden können primär auftreten, werden aber meist sekundär im Rahmen von systemischen Immunkomplexerkrankungen gesehen, wie typischerweise bei Kryoglobulinämie im Rahmen der Hepatitis-C-Infekti-



Abb. 14.24 Palpable Purpura bei Schoenlein-Henoch-Vaskulitis.

on. Im Labor werden bei kryoglobulinämischer Genese neben den Kryoglobulinen selbst häufig Rheumafaktoren positiv getestet, und es wird ein Komplementverbrauch nachgewiesen (C4 deutlicher als C3 vermindert).

### Schoenlein-Henoch-Purpura

Dieses systemische Krankheitsbild ist charakterisiert durch eine akut auftretende, palpable Purpura (► Abb. 14.24), Arthralgien und Arthritiden, Bauchschmerzen, Darmblutungen und IgA-Nephropathie. Die Erkrankung ist eine systemische Kleingefäßvaskulitis mit charakteristischer IgA-Ablagerung; sie wird häufig bei Kindern, aber auch im Erwachsenenalter gesehen. Nach einer akuten Phase heilt sie meist spontan innerhalb von Wochen bis Monaten aus. Chronische Verläufe kommen vor allem bei Erwachsenen vor. Die Diagnose kann – anders als bei der isolierten IgA-Nephropathie – biotisch auch in der Haut durch Nachweis einer leukozytoklastischen Vaskulitis mit IgA-Ablagerungen gestellt werden.

### Rasch progrediente Glomerulonephritiden (RPGN)

Das Syndrom der rasch progredienten Glomerulonephritis (RPGN oder auch rapid-progressive GN) kann auch als Maximalform eines nephritischen Syndroms angesehen werden. Die Nomenklatur ist verwirrend, da ein klinischer Aspekt (rasch progredient) mit einem histopathologischen Befund (Glomerulonephritis) vermischt wird. Man muss den Ausdruck RPGN als Beschreibung des klinischen Syndroms bei histologisch extrakapillär-proliferativer Glomerulonephritis verstehen. Sie ist durch eine subakute Verschlechterung der GFR bis hin zur Dialysepflichtigkeit innerhalb von Tagen bis Wochen charakterisiert. Die zugrunde liegenden Erkrankungen können renal limitiert sein oder aber andere Organsysteme mitbetroffen sein, z. B. in der Form eines pulmorenalen Syndroms bei Morbus Wegener oder Goodpasture-Syndrom. Auch eine IgA-Nephropathie, eine membranoproliferative Glomerulopathie oder eine Lupus-Nephritis können klinisch als rapid-progressive Glomerulonephritis verlaufen.

#### Merke

Ein progredienter Kreatininanstieg in Kombination mit einem nephritischen Urinsediment ist ein medizinischer Notfall und muss rasch abgeklärt werden.



► **Klinik.** Patienten mit RPGN zeigen oft nur unspezifische Symptome mit sich verschlechternder Leistungsfähigkeit, zuweilen Myalgien, Gewichtsverlust und Fieber. Da als Ursache der RPGN meist eine Vaskulitis oder Autoimmunerkrankung vorliegt, können verschiedene andere Organsysteme mitbeteiligt sein. Es ist immer nach Manifestationen an Haut, Gelenken, oberen Atemwegen, Lunge, weiteren viszeralen Organen sowie peripherem und zentralem Nervensystem zu fragen. Klinisch äußert sich die extrarenale Symptomatik mit Arthralgien, Augensymptomen (Iritis, Uveitis, Skleritis), Rhinitis (oft blutig, mit Borken) und Nasennebenhöhlenentzündungen, Neuropathien multiplex und palpabler Purpura. Treten im Rahmen der RPGN zusätzliche Lungeninfiltrate bzw. Hämoptoe auf, stellt sich insbesondere die prognostisch bedeutsame Differenzialdiagnose zwischen pulmorenalem Syndrom bei ANCA-positiver Vaskulitis und Goodpasture-Syndrom.

► **Ätiologie.** Es muss eine breite Differenzialdiagnose gestellt werden. Die notfallmäßig durchzuführende immunologische Diagnostik und Nierenbiopsie ermöglichen die Einordnung gemäß ► Tab. 14.28 und ► Tab. 14.29. Die RPGN wird meist als Manifestation einer renal limitierten Vaskulitis, einer mikroskopischen Polyangiitis (meist p-/MPO-ANCA positiv), der Granulomatose mit Polyangiitis (meist c-/PR3-ANCA positiv; nach alter Nomenklatur Morbus Wegener) oder Anti-GBM-Erkrankung (Goodpasture-Syndrom) verstanden.

Tab. 14.28 Klassifikation der immunologisch bedingten RPGN.

Immunkomplexglomerulonephritis	Kleingefäßvaskulitis	Anti-GBM-Nephritis
<ul style="list-style-type: none"> <li>infektiöse und postinfektiöse Glomerulonephritiden</li> <li>Autoimmunerkrankungen (Lupus-Nephritis, Kryoglobulinämie, Purpura Schoenlein-Henoch)</li> <li>primäre Glomerulonephritiden (IgA-Nephritis, membranoproliferative Glomerulonephritis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>renal limitierte Vaskulitis</li> <li>Granulomatose mit Polyangiitis (Morbus Wegener)</li> <li>mikroskopische Polyangiitis</li> <li>seltene: Churg-Strauss-Syndrom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>renal limitiert</li> <li>pulmorenales Syndrom (Goodpasture-Syndrom)</li> <li>nach Transplantation auftretende Anti-GBM-Nephritis bei Patienten mit Alport-Erkrankung</li> </ul>

**Tab. 14.29** Erweiterte Differenzialdiagnose der RPGN (histologisch ohne extrakapillär-proliferative Glomerulonephritis).

Erkrankung	Charakteristika
hämolytisch-urämisches Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hämolytische Anämie mit Nachweis von Fragmentozyten</li> <li>• LDH und Bilirubin erhöht</li> <li>• Thrombopenie</li> <li>• subakutes Nierenversagen</li> </ul>
Nierenkrise bei Sklerodermie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• im Rahmen einer systemischen Sklerose</li> </ul>
Cholesterinembolien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ausgelöst durch vaskuläre Kathetereingriffe oder im Rahmen von Antikoagulanzieneinsatz bei Patienten mit schwerer Atheromatose</li> </ul>

► **Nierenbiopsie.** Bei jedem klinischen Verdacht auf das Vorliegen einer RPGN (aktives Sediment, rasche GFR-Verminderung) sollte neben der immunologischen Diagnostik bei fehlenden Kontraindikationen eine Nierenbiopsie durchgeführt werden. Histopathologisch ist die RPGN charakterisiert durch eine extrakapillär-proliferative Glomerulonephritis mit sog. Halbmondbildung (Proliferation der glomerulären Epithelzellen). In der Immunfluoreszenzfärbung der Niere werden bei ANCA-Vaskulitis keine Immunkomplexe nachgewiesen (sog. „pauci-immune“, engl. für wenig immun). Bei der Anti-GBM-Nephritis finden sich pathognomonisch lineare Ablagerungen von Antikörpern entlang der glomerulären Basalmembran. Bei den Differenzialdiagnosen IgA-Nephropathie und Lupus-Nephritis finden sich entsprechende immunpathologische Färbemuster.

### Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Morbus Wegener)

► **Klinik.** Die GPA ist eine nekrotisierende Vaskulitis der kleinen Gefäße mit Granulombildung. Die Erkrankung tritt zwar am häufigsten zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr auf, kann aber in jedem Alter vorkommen. Neben der Niere sind insbesondere der Hals-Nasen-Ohren-Bereich (blutiger Schnupfen, Borken) sowie die Lungen häufig mitbetroffen. Die Erkrankung kann sich in weiteren Organen manifestieren: Gelenke (Arthralgien und Arthritiden), Muskeln (Myalgien, Myositis), Augen (Konjunktivitis, Episkleritis, Uveitis), Haut (palpable Purpura und Ul-

erationen), Nervensystem (Mononeuritis multiplex) und Herz (Peri- und Myokarditis, Rhythmusstörungen).

► **Verlauf.** Zu Beginn der Erkrankung können unspezifische Beschwerden dominieren. Die Erkrankung kann zuweilen im Anschluss an einen Infekt manifest werden. Generelle Symptome wie Müdigkeit, Inappetenz, leichtes Fieber, Gelenk- und Muskelschmerzen nehmen einen protrahierten Verlauf, und die Symptome des oberen Respirationstrakts persistieren. Chronische Sinusitis, Rhinitis, Otitis media sowie destruktive Veränderungen des Nasenseptums mit Bildung einer Sattelnase sind typische Zeichen des granulomatösen Befalls im HNO-Bereich. Eine im Röntgenbild imponierende atypische pulmonale Infiltration kann einen Infekt vortäuschen und die Diagnose der GPA verzögern. Chronische bronchitische Beschwerden sowie Lungenblutungen mit Hämoptoe können über Wochen fortbestehen. Die renale Symptomatik kann früh, aber auch erst im Verlauf manifest werden.

► **Diagnostik.** Serologisch können bei der GPA neben unspezifischem Anstieg der Entzündungsparameter (BSG, CRP) typischerweise ANCA, meist mit zytoplasmatischem Färbemuster (cANCA) und Spezifität gegen Proteinase 3 (PR3) (► Abb. 14.25a) nachgewiesen werden. Die Komplementwerte (C3, C4) sind normal. Zur Sicherung der Diagnose soll eine Nierenbiopsie oder eine Biopsie von anderen befallenen Geweben durchgeführt werden. In den Nieren finden sich neben der extrakapillär-proliferativen Glomerulonephritis und Kleingefäßvaskulitis zuweilen granulomatöse Läsionen.

### Mikroskopische Polyangiitis

Die mikroskopische Polyangiitis ist ebenfalls eine ANCA-positive Vaskulitis, die sich ganz typischerweise als pauci-immune extrakapilläre Glomerulonephritis mit dem klinischen Bild einer RPGN manifestiert. Im Gegensatz zur GPA bildet sie keine Granulome, und es lassen sich häufiger pANCA (perinukleäre Färbemuster) mit Spezifität gegen Myeloperoxidase (MPO) im Serum nachweisen (► Abb. 14.25b). Bis auf die Granulome und Symptome des oberen Respirationstrakts ist das Spektrum der kli-

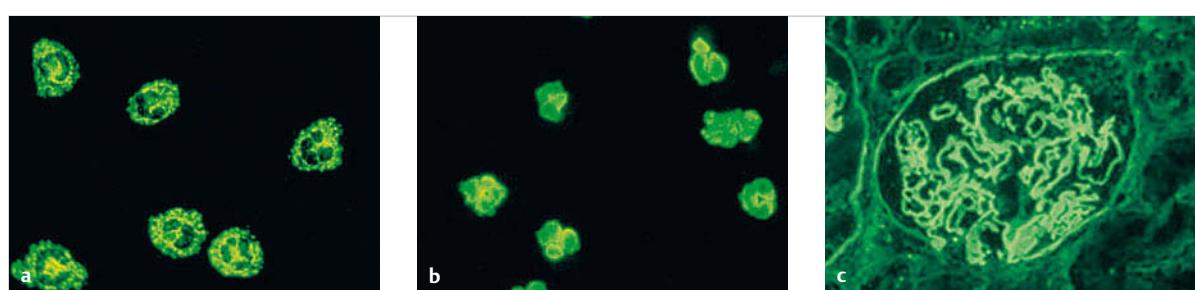


Abb. 14.25 Indirekte Immunfluoreszenzfärbung mit dem Serum von Patienten mit RPGN.

a Positive zytoplasmatische Färbung von Neutrophilen (cANCA).

b Positive perinukleäre Färbung von Neutrophilen (pANCA).

c Positive Anti-GBM-Antikörper-Färbung in einer Nierenbiopsie bei einem Patienten mit Goodpasture-Syndrom.

nischen Manifestationen dem der GPA ähnlich. Häufig ist die Klinik aber weniger akut und es erfolgt daher erst später die Diagnose. Insbesondere bei älteren Patienten mit unklaren Allgemeinsymptomen ist daher immer an eine Vaskulitis zu denken.

### Renal limitierte ANCA-Vaskulitis, Churg-Strauss-Syndrom und Panarteriitis nodosa

Eine ANCA-positive Vaskulitis, wie sie auch GPA und mikroskopische Polyangiitis darstellen, kann auch isoliert die Niere betreffen und wird dann als renal limitiert bezeichnet. Der Vollständigkeit halber sei hier auch auf die vierte Form einer ANCA-Vaskulitis hingewiesen, das Churg-Strauss-Syndrom. Dieses manifestiert sich mit asthmatischen Beschwerden, pulmonalen Infiltrationen, Granulombildung, Eosinophilie und Erhöhung der IgE. Ein Nierenbefall ist beim Churg-Strauss-Syndrom sehr selten.

► **Panarteriitis nodosa.** Alle genannten Kleingefäßvaskulitiden müssen von der Panarteriitis nodosa (PAN) unterschieden werden, die häufig mit einer Hepatitis-B-Infektion vergesellschaftet ist. Die PAN ist ANCA-negativ, befällt die mittelgroßen, insbesondere viszeralen Arterien und spart die Kapillaren aus (und somit auch die Glomeruli). Sie führt somit nicht zu einer RPGN, sondern manifestiert sich typischerweise als noduläre Entzündung der mittleren Gefäße mit Ausbildung von Pseudoaneurysmen. Diese lassen sich angiografisch im viszeralen Stromgebiet darstellen. Sie können spontan rupturieren und zu Infarkten sowie schweren Hämorrhagien führen (Hämaturie, Flankenschmerzen, Darmblutung). Patienten mit PAN weisen aufgrund der vaskulitischen Veränderungen oft eine renovaskulär bedingte Hypertonie auf.

### Anti-GBM-Erkrankung (Goodpasture-Syndrom)

Beim Goodpasture-Syndrom handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung mit Bildung von Antikörpern gegen ein in den glomerulären Basalmembranen (GBM) lokalisieretes Antigen (Anti-GBM-Antikörper). Als Antigen konnte die NC 1-Domäne der  $\alpha$ -3-Kette des Typ-IV-Kollagens identifiziert werden. Da diese Kollagenkette nur in der glomerulären und alveolären Basalmembran vorkommt, manifestiert sich diese Autoimmunerkrankung – anders als die oben genannten Vaskulitiden – ausschließlich an diesen Organen. Die klassische Manifestation beinhaltet daher

- die Entwicklung einer rasch progredient verlaufenden Glomerulonephritis mit stetem Kreatininanstieg und aktivem Urinsediment,
- Auftreten von Lungenblutungen mit Hämoptoe und radiologischem Nachweis von Infiltraten (► Abb. 14.26),
- Nachweis zirkulierender Anti-GBM-Antikörper,
- lichtmikroskopischer Nachweis einer extrakapillär-proliferativen Glomerulonephritis mit Halbmondbildung (seltener fokal oder segmental proliferative Glomerulonephritis) und immunfluoreszenzoptischer Nachweis linearer IgG-Ablagerungen entlang der glomerulären Basalmembranen (► Abb. 14.25c),
- eine geringe Spontanheilungstendenz mit Auftreten einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz bei > 80 % der Patienten ohne rechtzeitige Therapie.

Am häufigsten sind Männer zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr betroffen. Die pulmonale Beteiligung, die sich vor allem mit Hämoptoe (alveolare Blutung) und z.T. wechselnden Infiltraten äußert (► Abb. 14.26), kann der Glomerulonephritis vorausgehen, sie begleiten oder ihr folgen – zuweilen fehlt die pulmonale Manifestation ganz.

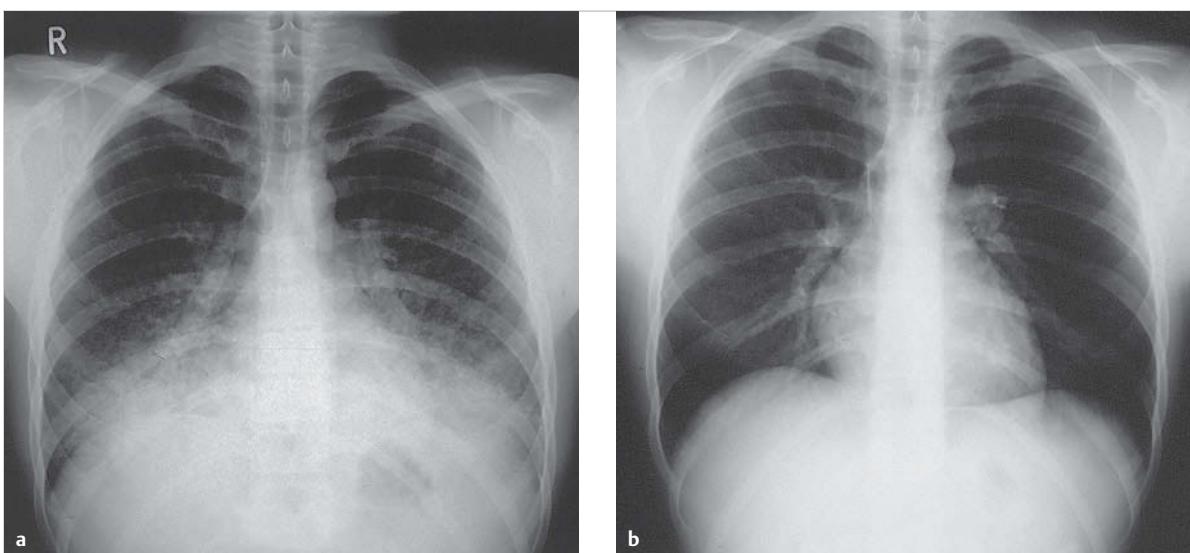


Abb. 14.26 Lungeninfiltrate bei Goodpasture-Syndrom. 19-jähriger Patient.

- a Vor Therapie.  
b Nach Therapie.



### Merke

An das Vorliegen eines Goodpasture-Syndroms sollte bei jedem Patienten mit akuter Glomerulonephritis (aktives Sediment), akutem Nierenversagen mit raschem Kreatininanstieg und pulmonalen Blutungen gedacht werden.

III

► **Diagnostik und Differenzialdiagnose.** Differenzialdiagnostisch kommt bei dieser Kombination von Symptomen, die auch unter dem Begriff des pulmorenalen Syndroms zusammengefasst wird, vor allem eine ANCA-positive Vaskulitis (Wegener-Granulomatose oder mikroskopische Polyangiitis) infrage. Aber auch Kollagenosen (Lupus erythematoses) und andere Vaskulitiden (z. B. Kryoglobulinämie) können sich als pulmorenales Syndrom manifestieren. Auch pulmonale Infekte mit begleitender Glomerulonephritis müssen differenzialdiagnostisch bedacht werden. Die Bestimmung der ANCA und der Anti-GBM-Antikörper muss daher zur Klärung der wichtigen Differenzialdiagnosen mit dringender immunsuppressive Therapiebedürftigkeit rasch erfolgen. Ferner sollte eine Nierenbiopsie durchgeführt werden, da die immunfluoreszenzoptischen Befunde bei Auftreten von RPGN und Lungenblutungen eine Differenzialdiagnose zwischen Vaskulitis, Goodpasture-Syndrom, Lupus, Kryoglobulinämie, post- oder parainfektiöser Glomerulopathie und IgA-Nephropathie ermöglichen.

### Wissenswertes

#### Differenzialdiagnose der RPGN und Ausschluss anderer Erkrankungen mit rascher GFR-Verminderung

Es gibt neben ANCA-positiver Vaskulitis und Goodpasture-Syndrom weitere Erkrankungen, die differenzialdiagnostisch von der RPGN abgegrenzt werden müssen. Laboruntersuchungen wie ANCA, Anti-GBM-Antikörper, Antikörper gegen DNS, Kryoglobuline (ggf. Rheumafaktor), Komplementfaktoren, Hepatitisserologie, ggf. Marker einer Streptokokkeninfektion sind bei der Differenzialdiagnose der RPGN hilfreich. Ihre Anforderung richtet sich nach klinischer Präsentation und Begleiterkrankung. Grundsätzlich sollte bei Verdacht auf eine Autoimmunerkrankung eine Nierenbiopsie zur Diagnosesicherung angestrebt werden, denn die immunsuppressive Therapie ist nicht nebenwirkungsarm.

Neben oben diskutierten Differenzialdiagnosen (Vaskulitiden, Kollagenosen, Goodpasture-Syndrom, IgA-Nephropathie/Schoenlein-Henoch-Purpura, postinfektiöse Glomerulopathie, aber auch interstitielle Nephritis) ist an folgende Erkrankungen zu denken (► Tab. 14.29):

### Cholesterinembolien

Diese können meistens anamnestisch und klinisch von einer RPGN abgegrenzt werden. Sie treten insbesondere bei Männern nach dem 60. Lebensjahr auf, bei denen eine Arteriosklerose bekannt ist. Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch eine progrediente Nierenfunktionsverschlechterung, die sich in der Regel 1–4 Wochen nach Katheteruntersuchungen der Aorta, kardiovaskulären Operationen oder Einleitung einer Antikoagulation entwickelt. Klinisch finden sich Ähnlichkeiten zum Krankheitsbild der systemischen Vaskulitis, häufig mit Nachweis einer Livedo reticularis (► Abb. 14.11a) und Mikroembolien im Bereich der Zehen (► Abb. 14.11b). Autoantikörper (z. B. ANCA) sind hierbei negativ, aber die Komplementfaktoren sind typischerweise im Rahmen der Cholesterinembolien erniedrigt, und es findet sich eine Eosinophilie. Differenzialdiagnostisch müssen die Cholesterinembolien von einer Kontrastmittelnephropathie unterschieden werden; bei Letzterer tritt die Nierenfunktionsverschlechterung innerhalb von 1–3 Tagen nach Kontrastmittelexposition auf, Komplement und Eosinophile sind typischerweise normal, das Urinsediment ist blande und es kommt nicht zu systemischen vaskulären Manifestationen.

### Sklerodermie

Bei der Sklerodermie, einer systemischen Bindegewebskrankung, die überwiegend die Haut, aber auch innere Organe und Blutgefäße betrifft, kann es zur sog. renalen Krise kommen. Die Patienten präsentieren sich meist mit neuer arterieller Hypertonie und raschem Nierenversagen. Hierbei sind die präglomerulären Blutgefäße verengt. Eine Glomerulonephritis liegt nicht vor, sodass das Urinsediment typischerweise blande ist. Wegen der schlechten Prognose bei fortgeschrittenem Nierenversagen ist auch hier eine rasche differenzialdiagnostische Klärung und Therapieeinleitung (hoch dosierte ACE-Hemmer-Gabe) vonnöten.

### Thrombotische Mikroangiopathie

Die Krankheitsbilder hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) und thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) sind durch negative immunologische Befunde, ausgeprägte Hämolyse, Nachweis von Fragmentozyten (► Abb. 14.27) im Blutausstrich und begleitende Thrombopenie charakterisiert. Bei der TTP sind häufiger auch neurologische Manifestationen zu beobachten, und es ist oft die von-Willebrand-Factor-Cleavage-Protease reduziert (ADAMTS 13). Beide Erkrankungen sind an anderer Stelle detaillierter beschrieben.

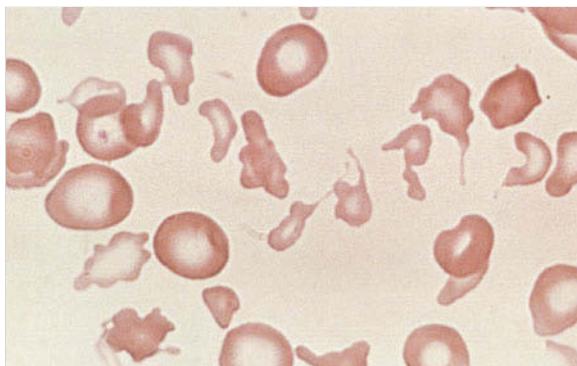


Abb. 14.27 Fragmentozyten bei hämolytisch-urämischem Syndrom.

## Chronische Glomerulonephritis

► **Klinik.** Die chronische Glomerulonephritis ist keine eigenständige Erkrankung, sondern mögliche Folge aller primären und sekundären Glomerulopathien. Der Begriff deutet auf eine Persistenz der beschriebenen klinischen Syndrome hin. Häufiges Endstadium einer chronischen Glomerulonephritis ist die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz.

Bei einigen Patienten ist eines der oben genannten klinischen Syndrome seit Jahren bekannt und die glomeruläre Läsion evtl. bioptisch definiert. Bei zahlreichen Patienten ist die Anamnese jedoch leer. Die Niereninsuffizienz oder der Urinbefund werden dann zufällig bei Routineuntersuchungen festgestellt. Vereinzelt findet der Erstkontakt mit dem Arzt aufgrund von Folgeerscheinungen der Niereninsuffizienz wie zunehmender Anämie, Hypertonie oder gar Urämiesymptomen statt.

► **Diagnostik.** Im Frühstadium einer chronischen Glomerulonephritis dienen die bei den oben besprochenen „klinischen Syndromen“ aufgeführten diagnostischen Maßnahmen vor allem dem Ausschluss einer therapierbaren Grundkrankheit (SLE, Infekt, Medikamentenexposition). Hier ist eine Nierenbiopsie zuweilen auch bei geringer Aktivität der Glomerulopathie sinnvoll. Im Endstadium der chronischen Glomerulonephritis bei ultrasonografischem Nachweis von Schrumpfnieren erübrigt sich meist die weitere Diagnostik mittels Nierenbiopsie, da die Therapie sich auf symptomatische Maßnahmen beschränkt und histologisch oft keine Klassifikation der Nephropathie mehr möglich ist.

► **DD hypertensive Nephrosklerose.** Die sog. hypertensive Nephrosklerose ist eine wichtige Differenzialdiagnose, da sie häufig zu allmählicher Abnahme der GFR ohne Mikrohämaturie oder prominente Proteinurie führt. Sie betrifft meist Patienten mit bekannter, langjähriger arterieller Hypertonie. Oft wird bei klinischem Ausschluss von anderen Glomerulopathien auf eine histologische Sicherung durch Nierenbiopsie verzichtet.

## 14.4.2 Tubulointerstitielle Nephritiden

Zahlreiche Noxen und Erkrankungen können zu einer Schädigung der Tubuli und des Niereninterstitiums führen. Auslöser einer tubulointerstitiellen Nephritis (TIN) sind häufig anamnestisch oder klinisch fassbar. Die wichtigsten Ursachen sind in ► Tab. 14.30 aufgeführt.

► **Einteilungen.** Anhand des zeitlichen Ablaufs werden interstitielle Nephropathien in die *akute* und *chronische* interstitielle Nephritis eingeteilt. TIN können als *primäre* Erkrankungen auftreten, oder aber *sekundär* im Rahmen von Systemkrankheiten entstehen, z.B. bei einer Sarkoidose oder dem Sjögren-Syndrom. Bei vielen glomerulären Erkrankungen, die mit einer schweren glomerulären Entzündung einhergehen, tritt im Verlauf eine sekundäre TIN als sog. interstitielle Begleitnephritis auf, so z.B. bei der Lupus-Nephritis oder bei der IgA-Nephritis. Das Ausmaß dieser Begleitnephritis beeinflusst die Prognose vieler Glomerulopathien und bestimmt wesentlich die Prediktionsrate des Nierenversagens.

► **Diagnostik.** Eine interstitielle Nephritis kann insbesondere durch in ► Tab. 14.30 aufgeführten Noxen oder Grunderkrankungen ausgelöst werden. Bei unklarer Niereninsuffizienz muss daher immer genau nach diesen Faktoren gefragt werden. Hinweise auf eine TIN geben auch gestörte Tubuluspartialfunktionen. Diese können sich mit Glukosurie, Phosphaturie, eingeschränkter H<sup>+</sup>-Ionen-Exkretion mit hyperchlorämischer metabolischer Azidose, beeinträchtigter Kaliumsekretion im distalen Tubulus mit Hyperkaliämie sowie auch eingeschränktem Konzentrationsvermögen (Urinosmolalität in der Re-

Tab. 14.30 Tubulointerstitielle Nephropathien.

Ursachen	im Einzelnen
Medikamente	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analgetika (chronische interstitielle Nephritis)</li> <li>allergische akute interstitielle Nephritis (s. ► Tab. 14.31)</li> </ul>
Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protozoen (Toxoplasmose)</li> <li>Bakterien (Diphtherie, Streptokokken, Brucellose)</li> <li>Rickettsien</li> <li>Viren (v.a. Zytomegalie-, Epstein-Barr-, Hantavirus)</li> </ul>
Elektrolytstörungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>hyperkalzämische Nephropathie</li> <li>hypokaliämische Nephropathie</li> <li>Uratnephropathie</li> </ul>
andere seltene Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> <li>akut interstitielle Nephritis mit Uveitis (TINU-Syndrom)</li> <li>Sichelzellanämie</li> <li>Strahlennephritis</li> <li>Balkannephropathie</li> <li>Nephritis durch chinesische Kräuter</li> <li>Sarkoidose</li> <li>Sjögren-Syndrom</li> <li>systemischer Lupus erythematoses</li> </ul>

**Tab. 14.31** Medikamente als Ursache der akuten interstitiellen Nephritis.

Gruppen	Substanzen
Antibiotika	<ul style="list-style-type: none"> <li>Penicillinderivate (insbesondere Methicillin, aber auch Ampicillin, Oxacillin, Nafcillin)</li> <li>Cephalosporine</li> <li>Rifampicin</li> <li>Cotrimoxazol und andere Sulfonamide</li> <li>Ciprofloxacin und andere Gyrasehemmer</li> </ul>
nichtsteroidale Antirheumatika	
Diuretika	<ul style="list-style-type: none"> <li>Thiazide</li> <li>Furosemid, Bumetanid, Torasemid</li> </ul>
andere Medikamente	<ul style="list-style-type: none"> <li>Allopurinol</li> <li>Protonenpumpenhemmer</li> <li>Cimetidin, sehr selten andere H<sub>2</sub>-Blocker</li> <li>Antikoagulantien</li> <li>Ticlopidin</li> <li>Mesalazin</li> </ul>

gel <400 mOsm/l) mit Polyurie und Nykturie äußern. Ferner liegen als Urinbefunde zuweilen eine tubuläre Proteinurie und eine Leukozyturie vor.

## Akute tubulointerstitielle Nephritis

► **Ursachen.** Akute TIN werden durch eine allergische Reaktion auf Medikamente ausgelöst oder entwickeln sich im Rahmen von Infekten. Nicht immer kann die Ursache einer primären TIN eruiert werden.

### Merke



Die medikamentös bedingte TIN tritt als dosisunabhängige Hypersensitivitätsreaktion auf und ist zuweilen mit extrarenalen Manifestationen gekoppelt (Fieber, Exanthem, Arthralgien).

Davon zu unterscheiden ist eine *dosisabhängige* toxische Läsion der Tubuli, z.B. durch Aminoglykosidantibiotika oder Amphotericin B.

### ► Dosisunabhängige Hypersensitivitätsreaktion.

► Tab. 14.31 zeigt die wichtigsten Medikamente, die dosisunabhängig über eine verzögerte Hypersensitivitätsreaktion zur interstitiellen Nephritis führen können. Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch

- das Auftreten eines oligurisch (60%) oder nicht oligurisch (40%) verlaufenden akuten Nierenversagens nach Medikamentenexposition,
- klinische und laborchemische Hinweise auf eine Hypersensitivitätsreaktion (Fieber, Exanthem, Arthralgien, Eosinophilie, Ausscheidung von Eosinophilen im Urin),
- sonografisch vergrößerte Nieren mit inhomogener, verdichteter Parenchymstruktur,

**Tab. 14.32** Medikamentös bedingte akute interstitielle Nephritis (TIN).

Klinik und Diagnostik	Befunde bei akuter TIN
Klinik	<ul style="list-style-type: none"> <li>Medikamentenexposition</li> <li>Hypersensitivitätssymptome: Exanthem, Fieber, Arthralgien</li> <li>akutes oligurisch oder nicht oligurisch verlaufendes Nierenversagen</li> </ul>
Labor	<ul style="list-style-type: none"> <li>Blut: Kreatininanstieg, Eosinophilie</li> <li>Urin: Hämaturie, Leukozyturie, Leukozytenzylinder, Eosinophilurie, Proteinurie (&lt; 1,5 g/24 h)</li> </ul>
Sonografie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nachweis normal großer oder vergrößerter Nieren mit vermehrter Dichte und Verbreiterung des Parenchymsaums</li> </ul>
Nierenpathologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>interstitielle Infiltrate, bestehend aus Lymphozyten/Plasmazellen und Eosinophilen (► Abb. 14.28)</li> <li>interstitielles Ödem</li> <li>in der Regel negative Immunfluoreszenz</li> <li>normale Glomeruli</li> </ul>

• Besserung der Nierenfunktion nach Absetzen des auslösenden Medikaments.

► **Diagnose.** Die Diagnose ist einfach, wenn Medikamentenexposition, akutes Nierenversagen und Zeichen einer systemischen allergischen Reaktion wie Fieber, makulopapulöses Exanthem, Arthralgien und Eosinophilie zusammentreffen (► Tab. 14.32). Für den häufig zitierten Nachweis von Eosinophilen im Urin zur Diagnose einer TIN ist die Sensitivität und Spezifität leider nicht gut, sodass ein unauffälliger Befund keinesfalls zum Ausschluss dieser Diagnose führen darf. Tubuläre Proteinurie < 1,5 g/24 h, Hämaturie, Leukozyturie und Eosinophile im Urin können den klinischen Verdacht stützen, in der Regel wird eine Nierenbiopsie durchgeführt zur Sicherung der Diagnose. Diese zeigt typischerweise eine mononukleäre tubulointerstitielle Infiltration mit Nachweis von Eosinophilen (► Abb. 14.28).

► **Verlauf.** Das akute Nierenversagen tritt Tage bis Wochen nach Einnahme des Medikaments auf. Eine Dosisabhängigkeit besteht nicht. Der Verlauf ist nicht immer typisch, bei jedem akuten Nierenversagen unklarer Ätiologie sollte deshalb die Möglichkeit einer akuten interstitiellen Nephritis in die Differenzialdiagnose insbesondere dann einbezogen werden, wenn die Einnahme eines der in ► Tab. 14.31 angegebenen Medikamente vorausgegangen ist. Der Patient ist unbedingt aufzuklären, sodass eine Reexposition vermieden werden kann.

► **TINU-Syndrom.** Das Syndrom der akuten *tubulointerstitiellen Nephritis* und *Uveitis* (TINU-Syndrom) wird vor allem bei jüngeren Menschen gesehen und ist charakterisiert durch:

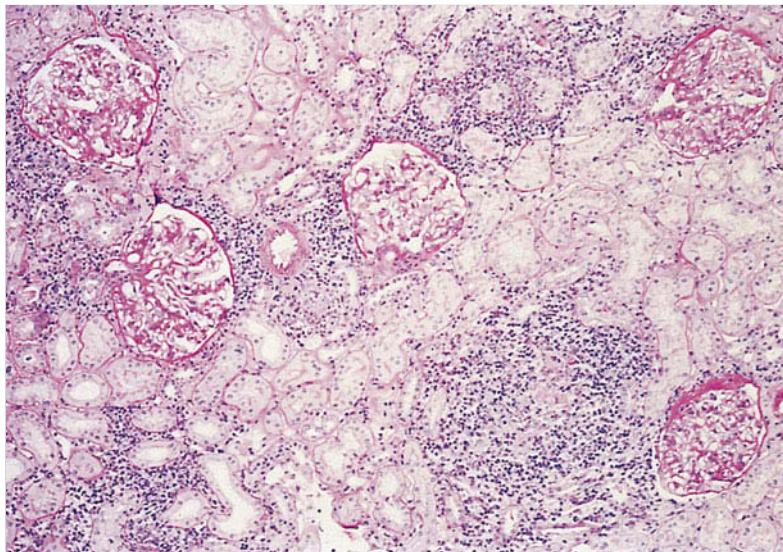


Abb. 14.28 Medikamentös bedingte akute interstitielle Nephritis. Mononukleäre Infiltrate im Interstitium.

- allgemeine Entzündungszeichen
- anteriore bilaterale Uveitis
- akut auftretende tubulointerstitielle Nephritis mit tubulärer Proteinurie, Leukozyturie, Glukosurie, Aminoaacidurie und Abfall der GFR

Die Pathogenese ist unklar. Histologisch findet sich in den Nieren eine TIN mit interstitiellen mononukleären Infiltraten. Die eingeschränkte Nierenfunktion bessert sich bei den allermeisten Patienten spontan oder unter immunsuppressiver Therapie innerhalb von Wochen bis Monaten.

### Chronische interstitielle Nephritis

Zu den chronischen interstitiellen Nephritiden gehören vor allem:

- Analgetikanephropathie
- chronische bakterielle Pyelonephritis
- Balkannephropathie, Chinese-Herbs-Nephropathie
- Strahlennephritis

### Analgetikanephropathie

Die Analgetikanephropathie ist eine chronisch interstitielle Nephritis, die durch Papillennekrosen (► Abb. 14.29a) und Urothelkarzinome (► Abb. 14.29b) kompliziert wird und insbesondere bei exzessiver und lang dauernder Einnahme von analgetisch wirkenden Mischpräparaten auftritt. Diese enthielten früher in Kombination mit Azetylsalizylsäure sowie Koffein oder Codein den Wirkstoff Phenacetin, der seit mehreren Jahren durch das weniger nephrotoxische Paracetamol ersetzt wurde. Seitdem Phenacetin nicht mehr in Analgetika verwendet wird, ist die Häufigkeit der Erkrankung stark zurückgegangen. Eine langjährige Einnahme von NSAR kann ebenfalls zu einer chronischen Niereninsuffizienz führen.

### Chronische Pyelonephritis

Hinweise für die Diagnose einer chronisch bakteriellen Pyelonephritis ergeben sich durch

- typische radiologische Befunde mit Kelchdeformierungen und destruierenden Veränderungen des Nierenparenchyms
- Nachweis einer chronischen Bakteriurie
- klinische und laborchemische Hinweise für das Vorliegen einer tubulointerstitiellen Nephropathie

Bei den meisten Patienten mit chronisch bakterieller Pyelonephritis liegt eine Erkrankung der ableitenden Harnwege vor, die sekundär zur bakteriellen Besiedelung führt. Insbesondere sind Reflux und obstruktive Uropathien mit Störungen des Urinabflusses oder auch ein Analgetikaabusus zu nennen. Es ist dabei schwierig zu unterscheiden, ob die sekundäre bakterielle Besiedelung des Niereninterstitiums oder die zugrunde liegende Erkrankung für die Symptome der chronischen Pyelonephritis verantwortlich sind. Richtig ist sicher, den Begriff der chronisch bakteriellen Pyelonephritis als Symptomdiagnose zu nutzen und nach prädisponierenden Faktoren zu suchen.

### Strahlennephritis

Eine Bestrahlung der Nieren (> 2000–2500 rad = 20–25 Gy) führt zu glomerulären, tubulären und vaskulären Veränderungen, die nach einem Zeitraum von 6 Monaten bis zu 10 Jahren die Entwicklung einer Strahlennephritis mit ausgeprägter interstitieller Fibrose bedingen. Asymptomatische Proteinurie, renale Hypertonie bzw. progrediente Abnahme der Nierenfunktion sind die Symptome der Strahlennephritis, die akut 6–12 Monate nach Bestrahlung auftreten kann oder aber als chronische Strahl-

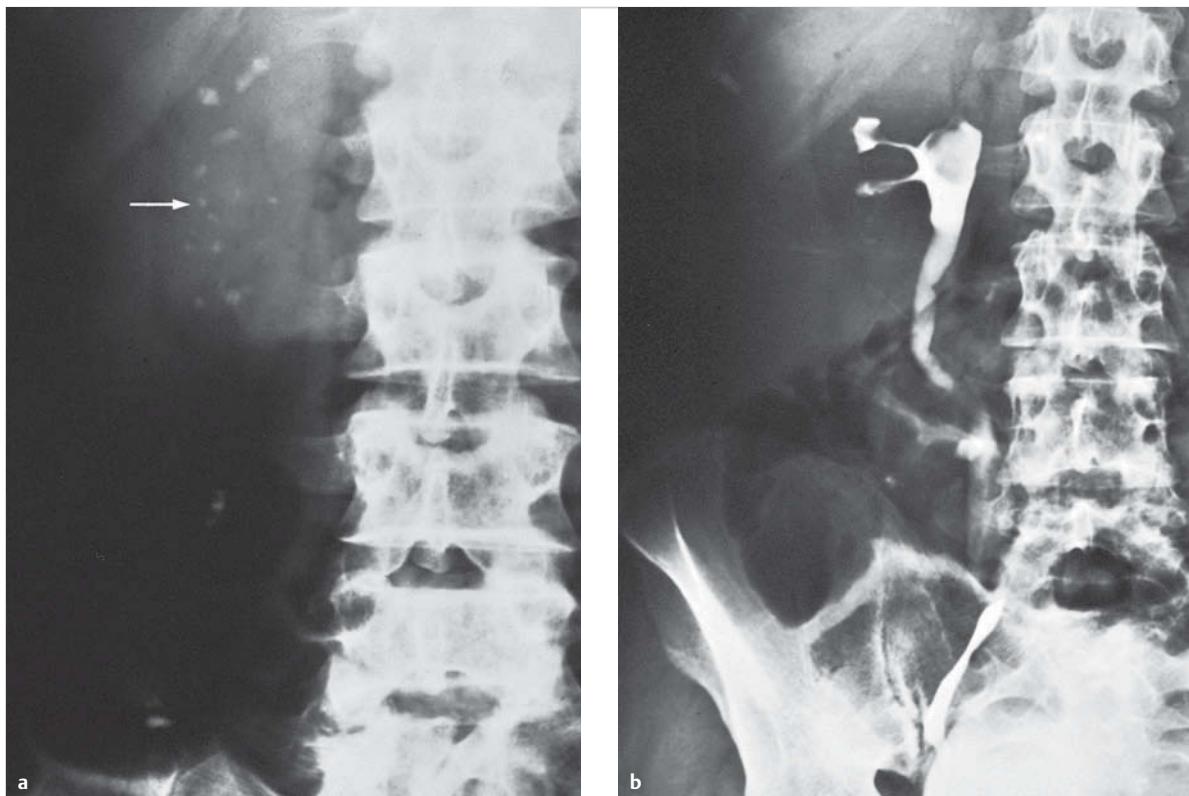


Abb. 14.29 Analgetikanephropathie.

- a Multiple verkalkte Papillennekrosen (Pfeil) bei interstitieller Nephritis nach langjährigem Analgetikaabusus.
- b Rechtsseitiges Nierenbeckenkarzinom bei Analgetikanephropathie.

lennephritis nach Jahren mit einer progredienten Abnahme der Nierenfunktion einhergeht.

Früher wurde die Strahlennephritis gelegentlich nach Bestrahlung von retroperitonealen Lymphomen, metastasierenden Hodentumoren, Wilms-Tumoren der Nieren und Ovarialtumoren beobachtet. Zunehmende Anwendung chemotherapeutischer Maßnahmen bzw. Eingrenzung des Bestrahlungsfeldes haben dazu geführt, dass die Strahlennephritis heute nur noch selten gesehen wird.

### Balkannephritis und Chinese Herbs Nephropathy

Die als Balkannephritis bezeichnete und in Bulgarien, Rumänien und Ex-Jugoslawien im Verlaufe der Donau und ihrer Nebenflüsse endemisch auftretende chronisch interstitielle Nephritis führt zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr zur terminalen Niereninsuffizienz. Die Ätiologie dieser Erkrankung war lange Zeit unklar, es spricht aber viel dafür, dass bei Personen mit genetischer Prädisposition die chronische Einnahme von Aristolochiasäure zu dieser chronischen TIN führt. Aristolochiasäure findet sich auch in verunreinigten alternativen Heilmitteln und ist dabei als Auslöser der sog. *Chinese Herbs Nephropathy*

bekannt geworden. Klinisch steht bei beiden Entitäten die langsam progrediente Niereninsuffizienz im Vordergrund; das gehäufte Auftreten von Urothelkarzinomen zeigt Ähnlichkeiten zur Analgetikanephropathie.

### Literatur

- [1] Abboud H, Henrich WL. Clinical practice – Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 56–65
- [2] Beck LH, Bonegio RG, Lambeau G et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 11–21
- [3] Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med* 2003; 348: 2330–2338
- [4] D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 2398–2411
- [5] Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Timed urine collections are not needed to measure urine protein excretion in clinical practice. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 1–7
- [6] Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA et al. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309: 1543–1546
- [7] Goldfarb DS. In the clinic – Nephrolithiasis. *Ann Intern Med* 2009; 151: ITC 2
- [8] Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med* 2011; 364: 1533–1543

- [9] Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. *Lancet* 2010; 375: 1287–1295
- [10] Hooton TM. Clinical practice – Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* 2012; 366: 1028–1037
- [11] James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet* 2010; 375: 1296–1309
- [12] Kronzon I, Saric M. Cholesterol embolization syndrome. *Circulation* 2010; 122: 631–641
- [13] Lameire N, van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365: 417–430
- [14] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–470
- [15] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–612
- [16] Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 310–317
- [17] Pei Y, Obaji J, Dupuis A et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 205–212
- [18] Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 461–470
- [19] Ronco P, Debiec H. Pathogenesis of membranous nephropathy: recent advances and future challenges. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 203–213
- [20] Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative Glomerulonephritis – a new look at an old entity. *N Engl J Med* 2012; 366: 1119–1131
- [21] Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation* 2006; 113: 1799–1806
- [22] Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med* 2006; 354: 1387–1401
- [23] Wyatt RJ, Julian BA. IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 368: 2402–2414

#### ► Leitlinien

- [24] KDOQI Work Group. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (Suppl. 2): S12–S154
- [25] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1–150
- [26] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 139–274

## Dysurie und Harnsymptome

# Kapitel 15

15.1	Überblick und Einteilung	482
15.2	Differenzialdiagnostisches Management	482
15.3	Dysurie	485
15.4	Hämaturie	486
15.5	Urininkontinenz	489



# 15 Dysurie und Harnsymptome

D. Eberli, R. P. Wüthrich

## 15.1 Überblick und Einteilung



### Kernpunkte

- Der Begriff Dysurie bezeichnet eine Blasenentleerungsstörung im Allgemeinen.
- Unter dem Begriff „untere Harnwegssymptome“ (LUTS – Lower urinary Tract Symptoms) werden dysurische Beschwerden der unteren Harnwege ohne ätiologische Spezifizierung zusammengefasst.
- Oft weisen spezifische Symptome (z. B. Koliken) auf Erkrankungen der ableitenden Harnwege hin.
- Bildgebende Verfahren wie Ultraschall können zur schnellen Beurteilung benutzt werden.
- Die Kombination von Harnstauung und Infekt (Fieber, Schüttelfrost, Flankenschmerzen, Dysurie) zwingt immer zu einer raschen und detaillierten Abklärung.
- Eine nachgewiesene Hämaturie sollte weiter abgeklärt werden.
- Steine oder Infekte sind oft die Ursachen einer schmerhaften Hämaturie.
- Tumoren des Urogenitaltraktes können sich durch eine schmerzlose Hämaturie äußern.

### Definitionen



Der Begriff *Dysurie* wird zur Definition einer Blasenentleerungsstörung verwendet. Häufig wird die Dysurie von einer Pollakisurie begleitet, die ein häufiges Wasserlassen von geringen Urinn Mengen beschreibt. Schmerzen beim Wasserlassen werden als *Algurie* bezeichnet.

*Hämaturie* ist definiert als das Vorkommen von Erythrozyten bzw. Blut im Urin. Als Makrohämaturie wird eine im Urin gut sichtbare Blutbeimengung bezeichnet. Unter einer Mikrohämaturie versteht man das mit bloßem Auge nicht sichtbare Vorliegen von mehr als 3 Erythrozyten/Gesichtsfeld unter dem Mikroskop, das in 2 konsekutiven mikroskopischen Urinalysen nachgewiesen werden muss.

*Urininkontinenz* wird von der International Continence Society (ICS) definiert als „Beschwerden aufgrund jeglichen unwillkürlichen Harnverlustes“.

► Tab. 15.1 fasst die Ursachen der Dysurie und Hämaturie zusammen. Die häufigsten und seltene, aber folgenreichen Ursachen der Dysurie sind in ► Tab. 15.2 dargestellt.

Tab. 15.1 Ursachen der Dysurie und Hämaturie.

Dysurie	Hämaturie
• Urethritis	• Nierentumoren
• Zystitis	• Harnleiter tumoren
• Prostatitis	• Blasentumoren
• Pyelonephritis	• Infekte der Harnwege
• Tumoren der Harnwege	• Nierensteine
• Urolithiasis	• iatrogene Ursachen (Katheter)
• Urogenitaltuberkulose	• nephrologische Ursachen
• benignes Prostataobstruktionssyndrom	• Menstruation
• Prostatakarzinom	• exzessive sportliche Betätigung
• zystische Nierenerkrankungen	
• iatrogene Ursachen (Katheter)	

Tab. 15.2 Häufigste und seltene, folgenreiche Ursachen der Dysurie.

Ursachen	Inzidenz/100 000 Einwohner/Jahr	Setting
<b>häufigste Ursachen</b>		
Zystitis	20 000	ambulant
Prostatitis	300	ambulant
Urethritis	100	ambulant
Pyelonephritis	100–250	stationär oder ambulant
benignes Prostata-syndrom	bis 250 000	ambulant, operative Sanierung stationär
<b>seltene Ursachen</b>		
Urogenitaltuberkulose	–	ambulant
Harnröhrenstrikтур	–	ambulant, operative Sanierung stationär
Xanthogranulomatöse Pyelonephritis	–	stationär

## 15.2 Differenzialdiagnostisches Management

Kombinationen mit anderen Harnsymptomen engen die Differenzialdiagnose der Dysurie ein (► Tab. 15.3). ► Tab. 15.4 gibt einen Überblick über die Diagnostik, die bei Dysurie und Harnsymptomen zum Einsatz kommt. ► Abb. 15.1 zeigt das diagnostische Vorgehen bei Hämaturie.

Die in ► Tab. 15.5 dargestellten Konstellationen weisen auf dringende Notfälle hin. Die betroffenen Patienten müssen einer stationären, ggf. intensivmedizinischen Versorgung zugeführt werden (► Tab. 15.6). Die meisten Ursachen von Dysurie können jedoch ambulant abgeklärt werden.

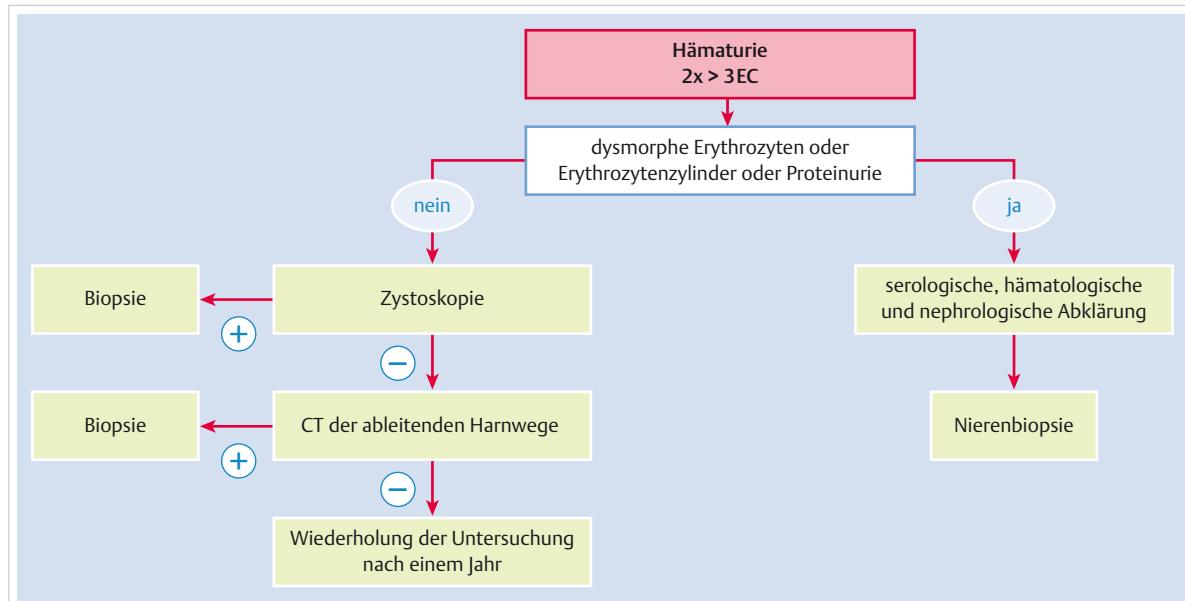


Abb. 15.1 Clinical Pathway bei Hämaturie. CT: Computertomografie, EC: Erythrozyten/Gesichtsfeld unter dem Mikroskop.

Tab. 15.3 Einengung möglicher Differenzialdiagnosen von Dysurie bei Vorhandensein eines zweitens Symptoms.

Dysurie	Differenzialdiagnose
plus Hämaturie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Harnwegsinfekte</li> <li>Nierensteine</li> <li>Blasentumoren</li> <li>Harnleiter tumoren</li> <li>Nierentumoren</li> </ul>
plus Brennen/Schmerzen beim Wasserlassen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Harnwegsinfekte</li> <li>Prostatitis</li> <li>Nieren- oder Harnleitersteine</li> </ul>
plus abgeschwächter Harnstrahl	<ul style="list-style-type: none"> <li>benignes Prostatasyndrom</li> <li>Harnröhrenstruktur</li> </ul>

Tab. 15.5 Konstellation dringender Notfälle.

Konstellationen/Red Flags	Notfall
<ul style="list-style-type: none"> <li>Schmerzen beim Wasserlassen</li> <li>Fieber</li> <li>Infektparameter in Urin und Blut</li> <li>sonografische Nierenstauung</li> </ul>	Urosepsis
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hämaturie</li> <li>Flankenschmerzen</li> <li>sonografische Nierenstauung</li> </ul>	obstruierende Ureterolithiasis
<ul style="list-style-type: none"> <li>suprapubischer starker Schmerz</li> <li>Unfähigkeit der Blasenentleerung</li> <li>sonografisch prall gefüllte Harnblase</li> </ul>	Harnverhalt
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hämaturie</li> <li>suprapubischer Schmerz</li> <li>sonografisch Blutkoagel in der Harnblase</li> </ul>	Blasentamponade

Tab. 15.4 Diagnostik bei Dysurie und Harnsymptomen.

Untersuchungen	Erläuterungen
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>Miktionsanamnese</li> <li>Vorerkrankungen, Voroperationen</li> <li>Medikamentenanamnese</li> </ul>
körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prostatauntersuchung, gynäkologische Untersuchung</li> <li>Reflexe (Kremasterreflex etc.)</li> </ul>
Labor	<ul style="list-style-type: none"> <li>Urinstix, Urinsediment, Urinkultur</li> <li>Entzündungsparameter (BSG, CRP)</li> </ul>
apparative Methoden (je nach Fragestellung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sonografie (ggf. Restharnbestimmung)</li> <li>Zystoskopie</li> <li>Uroflowmetrie</li> <li>CT/MRT</li> <li>Ureterenoskopie</li> <li>intravenöse Pyelografie</li> </ul>

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, CT: Computertomografie, MRT: Magnetresonanztomografie

Tab. 15.6 Triage bei Dysurie und Harnsymptomen.

Vorgehen	allgemein	speziell
Indikation zur Notfalltherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>massiv beeinträchtigte Patienten mit Fieber und Gefährdung der Vitalfunktionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obstruierende Ureterolithiasis</li> <li>Urosepsis</li> </ul>
Hospitalisation und rasches therapeutisches Vorgehen	<ul style="list-style-type: none"> <li>akute Schmerzsymptomatik</li> <li>stark beeinträchtigte Patienten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nierenkolik ohne Fieber</li> <li>Harnverhalt</li> <li>Blasentamponade</li> <li>Pyelonephritis</li> </ul>
ambulantes Vorgehen	<ul style="list-style-type: none"> <li>gering beeinträchtigte Patienten</li> <li>milde Schmerzsymptomatik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zystitis</li> <li>spontanabgangsfähige Uretero-lithiasis</li> <li>Prostatitis</li> <li>Pyelonephritis (junge Patienten)</li> <li>Epididymitis</li> </ul>



► Abb. 15.2 zeigt die häufigen und seltenen Differenzialdiagnosen bei Hämaturie und Dysurie.

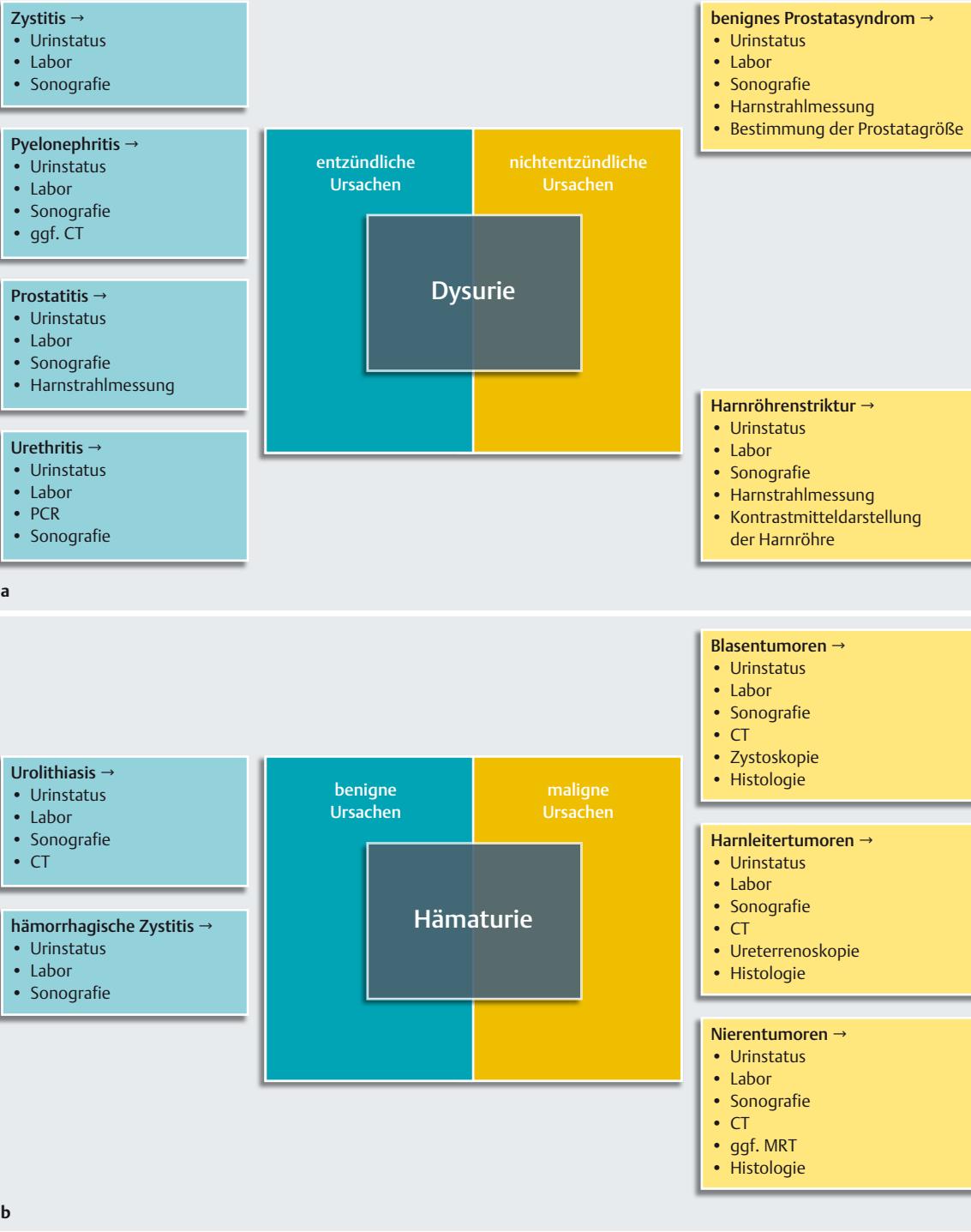


Abb. 15.2 Synopsen der Differenzialdiagnosen bei Dysurie und Hämaturie.

a Synopse der Differenzialdiagnosen bei Dysurie. CT: Computertomografie, PCR: Polymerasekettenreaktion.

b Synopse der Differenzialdiagnosen bei Hämaturie. CT: Computertomografie, MRT: Magnetresonanztomografie.

## 15.3 Dysurie

### 15.3.1 Differenzialdiagnose der Dysurie

#### Zystitis, Urethritis, Prostatitis

► **Zystitis.** Klassischerweise zeigt sich die Infektion der Harnblase in einer medizinischen Trias von Dysurie, häufigem Wasserlassen sowie imperativem Harndrang. Kommen suprapubische Blasenschmerzen sowie Hämaturie dazu, wird das Symptombild oft als hämorrhagische Zystitis betitelt. Fast ausschließlich sind hier bakterielle Erreger ursächlich. Seltener kommen auch mechanische Irritationen durch Blasensteinen oder Blasentumoren als Ursache infrage. Eine nicht resistenzgerecht behandelte Zystitis kann aszendieren und so eine Pyelonephritis oder eine akute Prostatitis verursachen. Am häufigsten treten Zystitiden bei sexuell aktiven jungen Frauen auf (sog. Honeymoon-Zystitis).

#### Merke



Eine Keimanzahl von mehr als  $10^5$  Keimen/ml Urin ist diagnostisch wegweisend. Zu bedenken ist, dass bis zu 20 % der Patienten mit einem floriden Infekt tiefere Keimzahlen aufweisen.

Differenzialdiagnostisch muss die Zystitis von der Vaginitis unterschieden werden. Letztere äußert sich durch Juckreiz, Ausfluss, Dysurie und Dyspareunie.

► **Urethritis.** Die Urethritis, die sich durch Ausfluss sowie Schmerzen beim Wasserlassen äußert, ist oft durch Gonokokken (*Neisseria gonorrhoeae*) und Chlamydien verursacht.

► **Prostatitis.** Bei der Prostatitis muss die chronische von der akuten Form unterschieden werden. Während bei der chronischen Form auch nichtbakterielle Formen bekannt sind, wird die akute Prostatitis fast ausschließlich durch Bakterien verursacht. Beide Formen sind mit Beckenbodenschmerzen, ausstrahlenden Schmerzen in Hoden und Penis sowie Dysurie vergesellschaftet. Eine häufige Ursache für rezidivierende Infekte bei älteren Männern ist die Restharnbildung bei infravesikaler Obstruktion im Sinne eines Prostataobstruktionssyndroms (S. 486). Hier können Uroflowmetrie und sonografische Restharnbestimmung wegweisend sein. Bei palpatorischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom ist eine PSA-Bestimmung und im weiteren Verlauf eine Stanzbiopsie der Prostata indiziert.

#### Pyelonephritis

Zu den klinischen Symptomen einer akuten Pyelonephritis zählen Fieber, Schüttelfrost, Nausea, Erbrechen und

Schmerzen in der betroffenen Nierenloge. Bei der *unkomplizierten* aszendierenden Infektion gehen meistens dysurische Beschwerden einer Zystitis voraus. Die Mitbeteiligung der Niere mündet in einer systemischen Infektion, die mit Leukozytose, CRP-Erhöhung und BSG-Erhöhung nachweisbar ist. Zum Ausschluss einer renalen Obstruktion oder von Abszessen wird eine Sonografie durchgeführt.

#### Merke



Da rezidivierende Pyelonephritiden zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können, muss grundsätzlich nach begünstigenden Faktoren wie Diabetes mellitus, Immundefizienz, strukturellen oder funktionellen Störungen gesucht werden. Auch ein Steinleiden kann rezidivierende Pyelonephritiden hervorrufen.

In folgenden Situationen werden Infekte als *kompliziert* bezeichnet:

- Obstruktion im Bereich der ableitenden Harnwege durch Tumoren oder Nierensteine
- liegende Ureter- oder Harnblasenkatheter
- beeinträchtigte Immunkompetenz
- metabolische Störungen
- neurogene Störungen
- vesikoureteraler Reflux
- Nierenabszesse sowie infizierte Nierenzysten

#### Xanthogranulomatöse Pyelonephritis

Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine ausgeprägte granulomatöse Zerstörung der Niere mit Gewebeinschmelzung und Ausdehnung auf das Nachbargewebe. Von dieser bakteriell bedingten Erkrankung sind vor allem Frauen im mittleren Lebensalter betroffen. Diese klagen chronisch über Flanken- und Rückenschmerzen, begleitet von rezidivierenden Harnwegsinfekten. Oft zeigen die Patientinnen einen Gewichtsverlust und allgemeine Schwäche. Die Ätiologie ist nicht eindeutig geklärt. Eine partielle oder komplett Obstruktion des Harnflusses durch Tumor oder Stein ist möglich. Zusätzlich kann eine verminderte immunologische Abwehrlage vorliegen. Oft ist die klinische und histologische Abgrenzung zur Tuberkulose schwierig.

#### Urogenitaltuberkulose

Zum Zeitpunkt der Primärmanifestation einer Lungentuberkulose können Mykobakterien in die Nieren streuen. Meistens heilen die Granulome in der Nierenrinde spontan ab. Sie können jedoch Jahrzehnte später ins Hohlsystem durchbrechen und zu einer verkäsenden Läsion entlang der ableitenden Harnwege führen. Dabei können weitere Organe wie Prostata, Samenblasen und Nebenhoden mitbetroffen werden. Klassisch ist auch ein Senkungsabszess

entlang des M. psoas. Klinisch fällt eine Pyurie und/oder Hämaturie auf. Der Urin ist bei konventionellen Untersuchungsmethoden steril. Die Leukozyturie ohne Bakteriurie wird als sterile Leukozyturie bezeichnet und zwingt zur weiteren Abklärung. Mit einer PCR-Analyse oder speziellen Urinkulturen können die Mykobakterien im Morgenurin nachgewiesen werden. Das Abdomen-CT zeigt oft kavitäre Papillenläsionen, amputierte Kelche, narbige Einziehungen sowie Kalzifikationen.

### Benignes Prostata syndrom

Die variable Trias aus Symptomatik, Prostatavolumen und Obstruktion wird als „benignes Prostata syndrom“ (BPS) bezeichnet. Der früher oft verwendete Begriff „benigne Prostatahyperplasie“ bezeichnet ein histologisches Bild und sollte streng genommen nicht mehr verwendet werden. Im englischsprachigen Raum wird die Erkrankung als „LUTS suggestive of BPH (Symptomatik wahrscheinlich durch Obstruktion infolge BPH)“ bezeichnet und damit der Fokus vorrangig auf die Symptomatik gelegt. Die Prävalenz des BPS steigt mit zunehmendem Alter, ab einem Alter von 65 Jahren sind über 30 % der Männer betroffen.

► **Diagnostik.** Die Abklärung des BPS sollte eine allgemeine Anamnese sowie eine Miktionsanamnese beinhalten. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf Makrohämaturie, Harnwegsinfektionen, Diabetes, Herzinsuffizienz und neurologischen Erkrankungen. Zur Quantifizierung der Symptome sind viele Instrumente entwickelt worden, wobei der standardisierte Fragebogen „Internationaler Prostata-Symptom-Score“ (IPSS) die größte Verbreitung gefunden hat. Mit einer digitorektalen Untersuchung kann die Prostata hinsichtlich Größe und Konsistenz beurteilt werden. Ein Urinstatus dient zum Ausschluss eines akuten Harnwegsinfekts.

Die Sonografie der Blase (zur Bestimmung der Restharnmenge) und der Nieren (zum Ausschluss einer Stauung) ist obligat. Zur genauen Beurteilung der Prostatagröße ist der transrektale Ultraschall vorzuziehen. Eine Messung des Harnstrahlflusses kann diagnostisch ebenfalls hinweisend sein (► Abb. 15.3).

### Harnröhrenstriktur

Als Harnröhrenstriktur bezeichnet man eine Verengung der Harnröhre, die angeboren oder erworben sein kann. Überwiegend betroffen davon sind Männer. Unter den angeborenen Verengungen sind Fehlbildungen am äußeren Genitale (Hypospadie) und das Vorhandensein von Urethralklappen am häufigsten. Weitaus häufiger sind jedoch erworbene Harnröhrenstrukturen, die die folgenden Ursachen beinhalten:

- Manipulationen an der Harnröhre
- Trauma im Bereich des Dammes
- wiederholte Urethritisiden
- Tumoren der Harnröhre

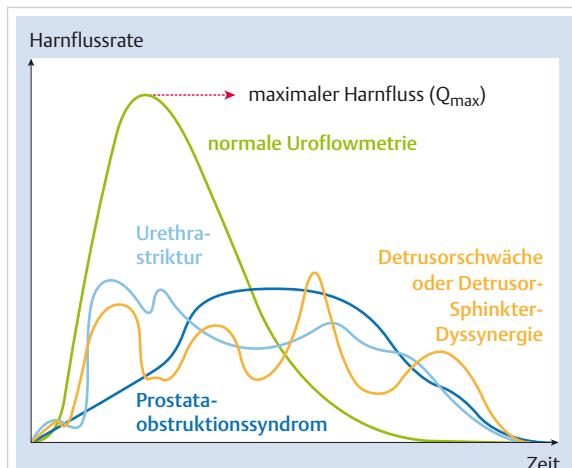


Abb. 15.3 Harnflussdiagramme.

Hauptsymptom ist der abgeschwächte Harnstrahl. Zusätzlich besteht die Gefahr einer Restharnbildung mit möglichen Infekten oder Bildung von Blasensteinen. Zur Lokalisation der Struktur ist eine radiologische Kontrastmitteldarstellung der Harnröhre notwendig.

Eine Zusammenfassung der Differenzialdiagnosen der Dysurie findet sich in ► Tab. 15.1.

### 15.3.2 Vorgehen bei Dysurie

Nach einer ausführlichen Miktionsanamnese wird als erster diagnostischer Schritt ein Urinstatus veranlasst. Bei Vorliegen einer Leukozyturie oder Bakterie muss der Infektfokus gesucht werden. Anschließend wird eine Sonografie der ableitenden Harnwege durchgeführt werden. Bei Männern ist eine sonografische Bestimmung der Prostatagröße vorzunehmen.

## 15.4 Hämaturie

### 15.4.1 Definition und Formen

Sichtbare Blutbeimengungen im Urin sind für den Patienten meist erschreckend und sollten immer im Detail abgeklärt werden. Die Hämaturie wird in eine nicht sichtbare Mikrohämaturie (mehr als 3 Erythrozyten/Gesichtsfeld unter dem Mikroskop) oder in eine im Urin gut sichtbare Blutbeimengung (Makrohämaturie) eingeteilt.

Das *zeitliche Auftreten* der Blutbeimengung im Urin während der Miktionsphase kann oft bereits differenzialdiagnostisch in die richtige Richtung weisen. Bei der initialen oder terminalen Makrohämaturie stammt die Blutbeimengung aus Urethra, Prostata, Samenblasen oder Blasenhals. Bei der totalen Hämaturie liegt die Blutungsquelle in der Harnblase oder im oberen Harntrakt (Harnleiter oder Niere). Die *schmerzhafte* Makrohämaturie ist

meistens steinbedingt oder durch einen Harnwegsinfekt verursacht.

► **Diagnosestellung.** Die definitive Diagnose einer Mikrohämaturie darf erst nach 2 konsekutiven mikroskopischen Urinanalysen gestellt werden. Die häufig eingesetzten Streifentests messen die Peroxidaseaktivität des Hämoglobins und können bei der Einnahme von gewissen Medikamenten und Vitaminen falsch positiv sein. Zusätzlich können falsch positive Resultate nach ausgedehnter sportlicher Betätigung (Myoglobinurie) auftreten. Weiter hilft die mikroskopische Analyse zur Detektion von dysmorphen Erythrozyten, die einen glomerulären Ursprung der Blutbeimengung im Urin nahelegen. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Proteinurie und/oder erhöhten Kreatinin-Werten ist eine vollständige Abklärung durch einen Nephrologen angezeigt.

## 15.4.2 Differenzialdiagnose der Hämaturie

### Nephrolithiasis

Ungewöhnlich 5–10 % aller Menschen bilden im Laufe ihres Lebens Nierensteine. Diese oft rezidivierende Erkrankung ist bei Männern deutlich häufiger anzutreffen (Männer : Frauen = 3 : 1).

► **Symptomatik und Diagnostik.** Nierensteine, die sich im Nierenbecken befinden und keine Obstruktion verursachen, werden oft als Zufallsbefund in der Sonografie oder in der CT entdeckt (► Abb. 15.4). Weitaus häufiger wird jedoch die Diagnose einer Urolithiasis während einer notfallmäßig durchgeföhrten Abklärung wegen kolikartigen Flankenschmerzen gestellt. Die Patienten klagen über Schmerzspitzen von wenigen Minuten, während derer ein Ruhigliegen fast unmöglich ist. Je nach Lokalisation des Steines werden die Schmerzen über den Flanken, im Unterbauch und später im Skrotum bzw. in den Labia majora lokalisiert. Die mechanische Steinpassage verursacht fast immer eine Mikrohämaturie sowie eine Dilatation des zugehörigen Nierenbeckenkelsystems. Nach Spontanabgang des Konkrementes lässt der Schmerz rasch nach.



#### Merke

Der Urin sollte immer gefiltert werden, um den Stein für die Analyse zu gewinnen und um Papillennekrosen (gehäuft bei Diabetes mellitus und Analgetikanephropathie) oder Blutkoagel durch Tumoren auszuschließen.



Abb. 15.4 Nephrolithiasis. Rechtsseitiger Nierenstein von 7 mm Durchmesser (CT nativ).

Bei rezidivierender Nephrolithiasis empfiehlt sich eine metabolische Steinabklärung, da eine Verhaltensänderung und eine gezielte Metaphylaxe die Rezidivhäufigkeit senken können. Nach Analyse der abgegangenen Konkremente können spezifische Empfehlungen abgegeben werden.

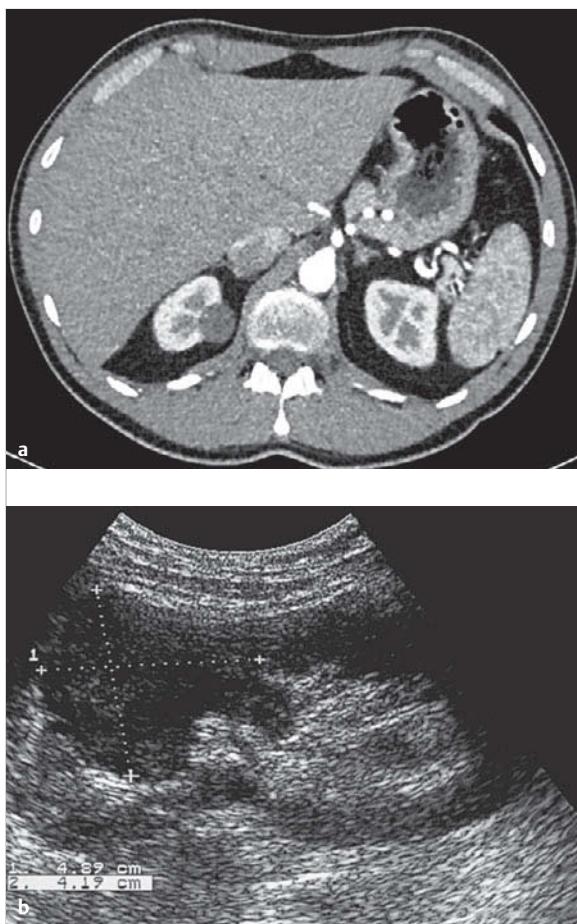
► **Steinzusammensetzung.** Die häufigsten Konkremente sind Kalziumsteine, die neben Kalzium überwiegend Oxalat und Phosphat enthalten (75%). Tripelphosphat- oder Struvitsteine bilden sich bei Harnwegsinfekten (15%), Harnsäuresteine sind seltener (10%), Zystinstein sehr selten (< 1%). Risikofaktoren für die Kalziumnephrolithiasis beinhalten Hyperoxalurie (z.B. bei entzündlichen Darmerkrankungen), Hyperkalzurie und Hypozitraturie. Harnsäuresteine entstehen überwiegend bei Ausscheidung eines sauren Urins und bei niedrigem Urinvolumen. Ursächlich ist hier vor allem die hohe Proteinzufuhr zu nennen. Ureasebildende Bakterien verursachen Struvitsteine, die ganze Kelche ausfüllen können (Nierenausgusssteine). Vor allem *Proteus*, *Klebsiellen*, *Citrobacter* und *Pseudomonas* können mit einer Urease den Harnstoff in Ammoniak spalten und somit den pH-Wert auf über 7 ansteigen lassen.

Die autosomal-rezessiv vererbte Zystinurie führt oft zu rezidivierenden Zystinsteinen, die auch bei bester medikamentöser Führung oft wiederholte Operationen zur Steinentfernung bedingen.

► **DD Nephrokalinose.** Differenzialdiagnostisch muss die Nephrokalinose zur Nephrolithiasis abgegrenzt werden. Dabei handelt es sich um intrarenale Kalzifikationen, die nicht mit dem Hohlsystem in Verbindung stehen. Diese Präzipitation von Kalziumsalzen erfolgt typischerweise in den papillennahen Tubulusabschnitten und bereitet selten Symptome. Als Ursache kommt eine Hyperkalzurie mit Hyperkalzämie (z.B. bei primärem Hyperparathyreoidismus) oder ohne Hyperkalzämie (z.B. bei renal-tubulärer Azidose Typ 1) infrage.

## Nierentumoren

Das Nierengewebe kann Ursprung verschiedener benigner oder maligner Raumforderungen sein. Zu den malignen Tumoren zählt neben den Nierenzellkarzinomen im Erwachsenenalter auch der Wilms-Tumor im Kindesalter. Nierenzellkarzinome werden heute fast ausschließlich als Zufallsbefund in der Bildgebung entdeckt (► Abb. 15.5). Gelegentlich können auch eine Hämaturie oder Flankenschmerzen die Erstsymptome darstellen. Nierenzellkarzinome können mit paraneoplastischen Syndromen einhergehen. Häufig sind Erythrozytose bei ektoper Erythropoetinbildung sowie Hyperkalzämie durch die Bildung PTH-ähnlicher Peptide. Weiter ist eine zugehörige Leberfunktionsstörung mit erniedrigtem Quick-Wert und Serumalbumin möglich (sog. Stauffer-Syndrom). Tumoren des Hohlsystems sind fast ausschließlich Urothelkarzinome. Daneben sind auch Metastasen von anderen Primärtumoren möglich.



**Abb. 15.5 Nierenzellkarzinom.**

- a Nierenzellkarzinom am Oberpol rechts (CT mit Kontrastmittel).
- b Sonografischer Befund eines Nierenzellkarzinoms im mittleren/oberen Drittel der rechten Niere. Maximale Größe 4,1 × 4,8 cm. Der sich echoarm und inhomogen darstellende Tumor ist polyzyklisch, unregelmäßig und unscharf begrenzt.

► **VHL und tuberöse Sklerose.** Solide Raumforderungen der Niere sind beim Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) sowie bei der tuberösen Sklerose vermehrt. Beim autosomal-dominant vererbten VHL treten gehäuft Nierenzellkarzinome auf. Diese Erkrankung ist zusätzlich durch retinale Angiome, Hämangioblastome im Kleinhirn und im Rückenmark sowie das Phäochromozytom oder zystische Läsionen in Nieren, Leber und Pankreas charakterisiert. Aufgrund der genetischen Ursache sind die Nierenzellkarzinome beim VHL in 75 % der Fälle bilateral. Bei der tuberösen Sklerose handelt es sich um eine fortschreitende primär neurologische und dermatologische Erkrankung. Begleitend haben viele Patienten unkomplizierte Zysten und Angiomyolipome in den Nieren, die ab einer Größe von über 4 cm gehäuft zu retroperitonealen Spontanblutungen führen können. Onkozytome und Angiomyolipome zählen zu den gutartigen Nierentumoren und bedürfen oft keiner Therapie.

### 15.4.3 Vorgehen bei Hämaturie

Ein Schema zum Vorgehen bei Hämaturie ist in ► Abb. 15.1 dargestellt, ► Tab. 15.1 zeigt eine Zusammenfassung der Differenzialdiagnosen. Ist eine Hämaturie gesichert (d. h. mindestens zweimal bestätigt), muss gezielt nach der Ursache gesucht werden:

- Zeigen sich gleichzeitig eine Proteinurie, dysmorphie Erythrozyten oder Erythrozytenzyylinder im Sediment, so ist von einer glomerulären Ursache der Hämaturie auszugehen und der Fokus sollte auf eine *nephrologische* Abklärung gelegt werden.
- Bei morphologisch normalen Erythrozyten und fehlenden Hinweisen auf eine nephrologische Ursache ist von einem pathologischen Prozess im Bereich der *ableitenden Harnwege* auszugehen.

► **Unterer und oberer Urogenitaltrakt.** Bei der Abklärung der Hämaturie wird die Diagnostik des unteren und oberen Urogenitaltraktes unterschieden.

Zur Abklärung der unteren Harnwege ist die Zystoskopie am besten geeignet. Dabei können Harnröhre und Blase eingesehen werden. Die Zystoskopie ist eine gute Methode, um exophytische Blasentumoren oder Blasensteinen zu diagnostizieren. Bei auffälligen Harnblasenveränderungen kann sie mit einer Zytologie ergänzt werden, die jedoch nur beim Carcinoma in situ (CIS) oder beim High-Grade-Urothelkarzinom eine hohe Sensitivität zeigt. Gelegentlich kann auch eine Ejakulation von blutigem Urin aus dem Ureterostium gesehen werden, die für eine Pathologie im oberen Urogenitaltrakt spricht.

#### Merke

Bei Tumorverdacht sollte eine Biopsie durchgeführt werden. Diese kann in der Blase durch eine transurethrale Resektion (TUR-B) und im Bereich der Ureteren durch eine Ureterenoskopie (URS) gewonnen werden.



Jede Blutbeimengung im Urin bedingt auch die Abklärung des oberen Urogenitaltrakts. Hierzu kann eine Kombination aus intravenöser Pyelografie (IVP) und Nierensonografie angewandt werden. Aufgrund des hohen Zeitaufwandes wird jedoch heute vermehrt ein *Mehrphasen-CT* mit Spätphase eingesetzt. Dabei können gleichzeitig das Nierenparenchym und die ableitenden Harnwege mit hoher Sensitivität dargestellt werden.

## 15.5 Urininkontinenz

### 15.5.1 Definition und Formen

Der unkontrollierte Urinverlust stellt weltweit ein weitverbreitetes Problem dar, das eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität für den Patienten und finanzielle Belastungen für das Gesundheitssystem bedeutet. Häufig wird die soziale Beeinträchtigung durch die Urininkontinenz unterschätzt. Die International Continence Society (ICS) definiert die Urininkontinenz als „Beschwerde aufgrund jeglichen unwillkürlichen Harnverlustes“. Oft kann bereits nach der ersten Konsultation durch eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung die Urininkontinenz und deren Ursache genau beurteilt werden.

Es wird zwischen 4 verschiedenen Formen der Inkontinenz unterschieden, zusätzlich kommt auch eine Mischform vor. Ein Überblick findet sich in ▶ Tab. 15.7. Die Harninkontinenz ist eine sehr häufige Erkrankung mit einer Prävalenz von 25–45% bei Frauen und 5–32% bei Männern. Für einen funktionierenden Kontinenzapparat sind ein funktionstüchtiger Schließmuskel, eine gute Dehnbarkeit der Harnblase, ein anatomisch effektives Widerlager des Blasenhalses sowie ein gesundes Urothel der Harnröhre nötig.

### 15.5.2 Differenzialdiagnose der Inkontinenz

Die Urinspeicherung sowie die koordinierte Blasenentleerung sind durch ein komplexes Zusammenspiel von sensorischen und motorischen Nerven des Parasympathikus, Sympathikus sowie somatischen Nerven koordiniert. Störungen dieser neurogenen Achse sowie Störungen der Anatomie oder Blasenmuskulatur führen zu Speicher- oder Entleerungsstörungen.

#### Belastungskontinenz

Die Ursache für den unwillkürlichen Harnverlust bei körperlicher Belastung, Husten oder Niesen ist eine Schwäche des Schließmechanismus. Hierzu können anatomische Veränderungen wie ein urogenitaler Deszensus, Adipositas, Schäden an Bindegewebe, Nerven oder Muskeln beitragen. Klinisch wird der Schweregrad nach Ingemann eingeteilt:

- Grad 1: Urinverlust bei schwerer körperlicher Belastung

Tab. 15.7 Überblick über die verschiedenen Inkontinenzformen.

Inkontinenzformen	Erläuterung
Dranginkontinenz	plötzlicher Harndrang mit unwillkürlicher Harnverlust
Belastungskontinenz	Urinverlust bei körperlicher Belastung (Husten, Niesen) ohne Drangempfinden
Mischinkontinenz	unwillkürlicher Harnverlust mit Drangempfinden und Urinverlust bei körperlicher Belastung
neurogene Inkontinenz	Inkontinenz bei neurologischen Grunderkrankungen
Überlaufinkontinenz	unwillkürlicher Urinverlust bei maximal gefüllter Harnblase

- Grad 2: Urinverlust bei leichter körperlicher Belastung (Spazieren oder Aufstehen)
- Grad 3: Urinverlust auch im Liegen

#### Dranginkontinenz

Die unwillkürliche Urininkontinenz mit gleichzeitigem oder vorangehendem Drangempfinden wird heute als Dranginkontinenz bezeichnet. Die früher häufig eingesetzte Definition einer motorischen oder sensorischen Urge-Inkontinenz wird nicht mehr gebraucht. Typischerweise klagen die Patienten über eine hohe Miktionsfrequenz mit imperativem Harndrang bei kleinen Urinmengen. Als mögliche Ursachen kommen akute wie auch chronische Entzündungen der Harnblase (interstitielle Zystitis, Tuberkulose), Fremdkörper und Steine, Einengungen des Blasenauslasses durch Prostata oder „Tension-free vaginal Tape“ (TVT), neurologische Erkrankungen wie Morbus Parkinson, multiple Sklerose oder Neuropathien bei Diabetes mellitus infrage. Auch Blasentumoren oder Carcinoma in situ können eine Dranginkontinenz auslösen.

#### Überlaufinkontinenz

Diese vor allem bei älteren Patienten oder Patienten mit neurologischen Erkrankungen auftretende Inkontinenzform zeigt eine chronische Inkontinenz bei stetig voller Harnblase. Bei dieser chronischen Krankheitsform wird die volle Harnblase durch den Patienten nicht als solche empfunden. Eine Überlaufinkontinenz kann auch bei infravesikaler Obstruktion oder bei einem spastischen Sphinkter auftreten, wobei es zu kontinuierlichem Abgang kleiner Harnmengen aus der maximal gefüllten Harnblase kommt. Meist wird die Diagnose sonografisch bei einem Nachweis von sehr hohen Restharnmengen gestellt.

### 15.5.3 Vorgehen bei Inkontinenz

► **Anamnese.** Zu Beginn der Abklärungen sollte eine genaue Miktionsanamnese durchgeführt werden. Während dieser Anamnese werden detaillierte Fragen zum Wasserlassen gestellt. Wegweisend für eine gute Diagnostik sind

**Tab. 15.8** Auswirkungen von Medikamenten auf den Harntrakt.

Wirkstoff	Wirkung auf die Harnblase
Anticholinergika	Detrusorrelaxation
Antidepressiva	anticholinerge Wirkung
Antiepileptika	Senkung des Widerstandes
Antiemetika	anticholinerge Wirkung
ACE-Hemmer	Senkung des Widerstandes
$\alpha$ -Adrenergika	Erhöhung des Widerstandes
Betablocker	Erhöhung der Detrusorkontraktilität
Diuretika	Polyurie, Harndrang
Neuroleptika	anticholinerge Wirkung
Psychopharmaka	anticholinerge Wirkung, Harnverhalt
Sedativa	Sedation, Delir, Immobilität → Urininkontinenz
Schmerzmittel	Sedation, Harnverhalt
Chemotherapeutika (Vincristin)	Harnverhalt
Kalziumkanalblocker	Relaxation der glatten Muskulatur → Harnverhalt, Nykturie
Parkinson-Medikamente	anticholinerge Wirkung, Harnverhalt

Angaben zur Miktionsfrequenz sowohl tagsüber als auch nachts, der Zeitpunkt des unwillkürlichen Harnabgangs, ob Drangsymptome den Harnverlust begleiten, ob Verzögerungen bei Miktionsbeginn oder Harnstrahlunterbrechungen auftreten. Komplettiert wird die Anamnese durch Erfragen der Darm- und der Sexualfunktion. Weiter müssen vorangegangene operative Eingriffe im kleinen Becken, gynäkologische Operationen und urologische Operationen dokumentiert werden. Da viele Medikamente Nebenwirkungen auf die Harnblase haben können, muss auch eine genaue Medikamentenanamnese erfolgen (► Tab. 15.8). Nach dem Ausschluss einer Erkrankung, die einer notfallmäßigen Behandlung bedarf (Infekte, Steinleiden, Blasentumor), wird die Führung eines Miktions-tagebuches an 3 aufeinanderfolgenden Tagen empfohlen. Dabei sind Zeitpunkt des Trinkens und der Miktion sowie die Mengen, Inkontinenzerscheinungen mit und ohne Drang sowie verwendete Einlagen zu dokumentieren.

► **Neurologische und allgemeine Untersuchung.** Steht eine neurologische Ursache der Urininkontinenz im Vordergrund, werden die Sensibilität, der Tonus der Anal-schließmuskulatur, deren willkürliche Kontraktion und Reflexe im Beckenbereich (z.B. anokutaner, Kremaster-, Bulbokavernosusreflex usw.) dokumentiert. Meist können pathologische Befunde Hinweise für eine neurologische Ursache geben. Des Weiteren sollte auch die sensorische Funktion der Dermatome bestimmt und dokumentiert werden. Zur Abklärung einer Urininkontinenz gehört auch eine klinische Untersuchung mit einer allgemeinen abdominalen Palpation. Eine digital-rektale Untersuchung bei Männern sowie eine gynäkologische Untersuchung der Vagina können richtungsweisend in

der weiteren Betreuung sein. Ein schlaffer Sphinkter kann auf eine neurogene Erkrankung hinweisen, während ein Organprolaps auf eine anatomische Veränderung als Ursache der Inkontinenz hindeutet.

► **Apparative Diagnostik.** Die klinische Untersuchung wird mit dem Ausschluss einer Harnwegsinfektion durch einen Urinstix ergänzt und die Restharnmenge sonografisch bestimmt. Durch eine zystoskopische Untersuchung können Blasentumoren ausgeschlossen und Sekundärveränderungen der Harnblasenmuskulatur beschrieben werden. Eine ausgeprägte Trabekularierung und Pseudodivertikelbildung der Harnblase kann z.B. auf ein neurogenes Geschehen oder eine infravesikale Obstruktion (meist prostatogen) hinweisen.

### Merke

Eine einfach durchzuführende Uroflowmetrie kann zunächst wichtige Informationen über den Urinfluss sowie die Urinmenge geben. Bei pathologischen Befunden in den erwähnten Untersuchungen können die Patienten zur weiteren Abklärung einer möglichen neurogenen Blasenentleerungsstörungen, Urethrastruktur oder benignem Prostataobstruktionssyndrom zum Spezialisten überwiesen werden.



Weitere apparative Untersuchungen wie MRT, 4D Ultraschalluntersuchungen oder funktionelle urodynamische Messungen werden dann oft durch den Spezialisten zur Komplettierung der Ursachenforschung eingesetzt. Bei der urodynamischen Untersuchung werden zu verschiedenen Zeiten der Blasenfüllung sowie Blasenentleerung Fluss- und Druckinformationen gesammelt. Dank dieser detaillierten Untersuchung kann der Neuro-Urologe Diagnosen bestätigen, Voraussagen bezüglich einer gewählten Therapie machen und den Patienten optimal beraten.

## Literatur

### ► Weiterführende Fachbücher

- [1] Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W. Facharztwissen Urologie. 3. Aufl. Berlin: Springer; 2014
- [2] Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, eds. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012

### ► Leitlinien

- [3] Davis R, Jones JS, Barocas DA et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. J Urol 2012; 188 (6 Suppl): 2473–2481
- [4] Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. Eur Urol 2015; 67: 1099–1109
- [5] Hasse B, Huttner A, Huttner B et al. Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfektionen. 2014. Im Internet: [http://www.sginf.ch/files/behandlung\\_von\\_unkomplizierten\\_harnwegsinfektionen.pdf](http://www.sginf.ch/files/behandlung_von_unkomplizierten_harnwegsinfektionen.pdf); Stand: 22.04.2016
- [6] Wollin T, Laroche B, Psooy K. Canadian guidelines for the management of asymptomatic microscopic hematuria in adults. 2009; 3: 77–80

# Kapitel 16

## Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Base-Haushaltes

16.1	Überblick und Einteilung	492
16.2	Differenzialdiagnostisches Management	494
16.3	Störungen des Volumen-, Natrium- und Wasserhaushaltes	501
16.4	Störungen des Kaliumhaushaltes	509
16.5	Störungen des Säure-Base-Haushaltes	515
16.6	Störungen des Kalzium-, Phosphat- und Magnesiumhaushaltes	528

# 16 Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Base-Haushaltes

T. Fehr, R. P. Wüthrich

## 16.1 Überblick und Einteilung

### Kernpunkte

- Die Regulation des sog. „Milieu intérieur“, auch Homöostase genannt, umfasst die Volumenregulation der verschiedenen Flüssigkeitskompartimente, die Regulation der Osmolalität, des pH-Wertes und der Konzentrationen der einzelnen Elektrolyte in den verschiedenen Körperkompartimenten.
- Die Stabilität des Extrazellulärvolumens und damit des Kreislaufs mit adäquater Perfusion lebenswichtiger Organe ist einer der wichtigsten Regelkreise der Homöostase.
- Elektrolytstörungen jeglicher Art können grundsätzlich auf 3 Arten entstehen: durch Störung der Zufuhr, durch Verschiebung zwischen Kompartimenten (vor allem Intra- und Extrazellulärraum) sowie durch Störung der Ausscheidung (renal oder extrarenal).
- Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes sind im klinischen Alltag sehr häufig. Ein gutes Verständnis der Pathophysiologie hilft für die Differenzialdiagnose und für das therapeutische Management, weshalb in diesem Kapitel großen Wert auf pathophysiologische Zusammenhänge gelegt wird.



trolytstörungen für hospitalisierte Patienten einer internistischen Klinik: Hyponatriämie und Hypokaliämie sind am häufigsten bei stabilen Patienten, die Hypokalzämie ist sehr prävalent bei Patienten in der Intensivstation.

### 16.1.2 Differenzialdiagnostisch relevante Physiologie und Pathophysiologie

#### Körperkompartimente

Im Durchschnitt setzt sich der Körper eines erwachsenen Menschen zu etwa 60 % aus Wasser und zu 40 % aus Feststoffen zusammen. Bei einem mittleren Körpergewicht von 70 kg verteilt sich das Wasser wie in ► Abb. 16.1 dargestellt auf die verschiedenen Kompartimente.

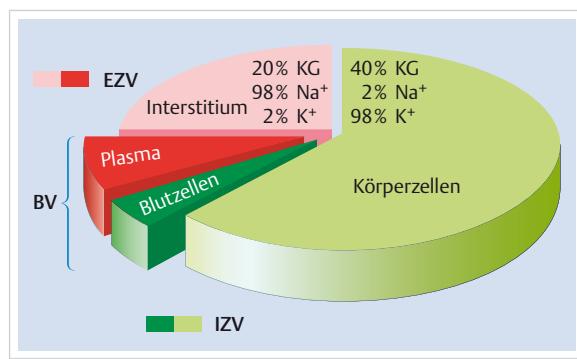


Abb. 16.1 Körperkompartimente des Menschen. IZV: Intrazellulärvolumen, EZV: Extrazellulärvolumen, BV: Blutvolumen. Wasser in Prozent des Körpergewichts (KG), Kationen in Prozent des Gesamtkörperbestandes. Der Konzentrationsgradient der Kationen wird durch die ubiquitäre Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase in der Zellmembran aufrechterhalten.

### 16.1.1 Epidemiologie

Elektrolytstörungen sind im klinischen Alltag sowohl in der ambulanten wie auch stationären Medizin sehr häufig, und einzelne sind auch für das Überleben des Patienten prognostisch relevant (z. B. Hyponatriämie bei Herzinsuffizienz). Während für den ambulanten Sektor keine verlässlichen Inzidenzzahlen verfügbar sind, zeigt ► Tab. 16.1 typische Inzidenzzahlen von wichtigen Elektrolytstörungen bei akut hospitalisierten Patienten.

Tab. 16.1 Inzidenz von wichtigen Elektrolytstörungen bei akut hospitalisierten Patienten.

Elektrolytstörung	Patientenkollektiv	Inzidenz	Referenz
Hyponatriämie	Dänisches Kollektiv, n = 40 000	15 %	[6]
Hypernaträmie	Schweizer Kollektiv, n = 22 000	12 %	[1]
Hypokaliämie	Amerikanisches Kollektiv, n = 11 000	17 %	[21]
	Schweizer Kollektiv, n = 22 000	11 %	[1]
Hyperkaliämie	Schweizer Kollektiv, n = 22 000	4 %	[1]
Hypokalzämie	Chinesisches Intensivstation-Kollektiv, n = 15 000	62 %	[60]
Hypophosphatämie	Amerikanisches Kollektiv	5 %	[53]
Hypomagnesiämie	Holländisches Kollektiv > 55 Jahre (n = 5 000)	2 %	[50]



Das *Blutvolumen* setzt sich aus dem Volumen von Plasma und Blutzellen zusammen und beträgt etwa 8% des Körpergewichtes.

In besonderen klinischen Situationen kann es zur Sequesteration von Flüssigkeit in seröse Hohlräume (Pleura, Perikard, Peritoneum) oder in traumatisierte Gewebe (Muskulatur, Retroperitonealraum) kommen. Man spricht dann von einem *transzellulären dritten Raum*, der unter physiologischen Bedingungen vernachlässigbar ist, aber in bestimmten Krankheitssituationen mehrere Liter Flüssigkeit umfassen und die Volumenhomöostase wesentlich beeinflussen kann.

Unter physiologischen Bedingungen ist die Summe von osmotischem Druck (charakterisiert durch die Osmolalität) und onkotischem Druck (bestimmt durch die Protein-Konzentration) in allen Kompartimenten identisch, was stabile Volumenverhältnisse garantiert.

Verschiedene Körperkompartimente weisen typische Konzentrationen verschiedener Elektrolyte auf, mit hoher Natriumkonzentration extra- und hoher Kaliumkonzentration intrazellulär.

## Einfluss von Hormonsystemen

Jeder Elektrolyt mit Ausnahme von Magnesium hat ein eigenes Hormon zu seiner Regulation (► Tab. 16.2). Deshalb muss bei der Differenzialdiagnose von Elektrolytstörungen immer auch eine primäre oder sekundäre endokrine Störung in Betracht gezogen werden.

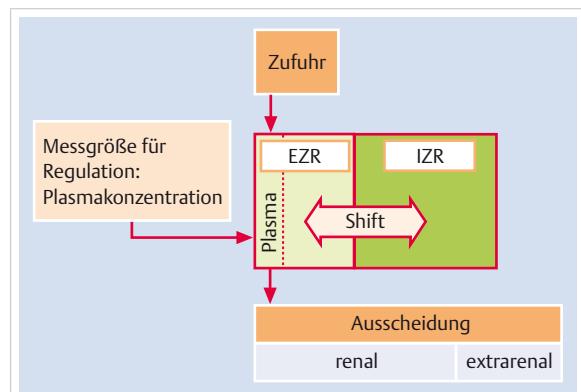
### 16.1.3 Allgemeine Einteilung von Elektrolytstörungen

Elektrolytstörungen, die meistens im Serum oder Plasma gemessen werden, können prinzipiell auf 3 Arten entstehen (► Abb. 16.2):

- durch eine Änderung der *Zufuhr* (Ernährung oder Absorption im Darm),
- durch eine *Verschiebung* zwischen verschiedenen Kompartimenten (Shift) und
- durch eine Änderung der *Ausscheidung* (renal oder extrarenal).

**Tab. 16.2** Hormonsysteme zur Regulation der Elektrolythomöostase.

Elektrolyt	Hormonsystem	Effekt
Natrium (Na)	Angiotensin, Aldosteron	Natriumrückresorption in der Niere
	natriuretische Peptide	Natriurese
Kalium (K)	Aldosteron	Kaliumsekretion in der Niere
Kalzium (Ca)	Parathormon	Kalziumrückresorption in der Niere, Kalziumresorption aus dem Knochen
	aktives Vitamin D	Kalziumabsorption im Darm
Phosphat (Ph)	Parathormon, Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23)	Hemmung der Phosphatrückresorption in der Niere
	aktives Vitamin D	Phosphatabsorption im Darm
Säure ( $\text{H}^+$ )	Aldosteron	Säureausscheidung im distalen Nephron
Wasser ( $\text{H}_2\text{O}$ )	antidiureisches Hormon (ADH)	Wasserrückresorption in der Niere



**Abb. 16.2 Prinzipielle Pathogenese von Elektrolytstörungen.** Elektrolytstörungen können auf 3 Arten entstehen: durch Störung der Zufuhr, durch Verschiebung zwischen den Kompartimenten (vor allem Intra- und Extrazellulärraum [IZR, EZR]) sowie durch Störung der Ausscheidung.

Die Niere ist das Hauptorgan für die Elektrolytausscheidung, weshalb es Sinn macht, in der Differenzialdiagnose *renale* und *extrarenale Ausscheidungsstörungen* zu unterscheiden. Die renale Ausscheidung einer Substanz X kann durch Bestimmung der *fraktionellen Exkretion (FE)* aus dem Spoturin abgeschätzt werden. Die fraktionelle Exkretion ist definiert als die über den Urin ausgeschiedene Menge einer Substanz X dividiert durch die gesamte glomerulär filtrierte Menge von X. Konzentrationen einer Substanz X im Plasma und im Urin werden fortan immer als  $P_X$  bzw.  $U_X$  abgekürzt. Die Formel zur Berechnung der fraktionellen Exkretion in % lautet dann:

$$FE_X = \frac{U_X \times P_{\text{Kreatinin}}}{P_X \times U_{\text{Kreatinin}}} \times 100$$



## 16.2 Differenzialdiagnostisches Management

### 16.2.1 Situationen, die an Elektrolytstörungen denken lassen müssen

Im klinischen Alltag erfolgt die Suche nach Elektrolytstörungen einerseits aufgrund typischer Symptome, andererseits aufgrund bestimmter Krankheiten, die im Folgenden allgemein beschrieben werden.

#### Typische Symptome von Elektrolytstörungen

► **Volumenstatus und Blutdruck.** Der Volumenstatus eines Patienten wird durch die Zufuhr und Ausscheidung von Salz und Wasser bestimmt und ist meist auch mit dem Blutdruck assoziiert. Bei einer unerklärten Hypotonie soll ein Volumenmangel gesucht werden. Umgekehrt steckt hinter einer therapieresistenten Hypertonie oft ein Volumenüberschuss. Die Beurteilung des Volumenstatus erfolgt mittels klinischer, biochemischer und radiologischer sowie hämodynamischer Methoden (► Tab. 16.3).

► **Neuromuskuläre Erregbarkeit.** Mehrere Elektrolyte (K, Ca, Mg) beeinflussen die Erregbarkeit der Membranen von Muskel- und Nervenzellen und führen bei Mangel oder Überschuss zu entsprechenden neuromuskulären Symptomen. Zeichen der Übererregbarkeit sind Krämpfe bis zur Tetanie, Hyperreflexie sowie Tachyarrhythmien. Umgekehrt führt die Hemmung der Erregbarkeit zu Muskelschwäche, Hyporeflexie, Paralyse und Bradyarrhythmien. Beide können auch Darm- und Blasenmotilitätsstörungen verursachen.

Ist das Zentralnervensystem betroffen, können Kopfschmerzen, Sehstörungen, Bewusstseinsstörungen inklusive Delir und Koma, epileptische Anfälle und neuropsychiatrische Symptome auftreten, weshalb in solchen Fällen immer nach Elektrolytstörungen gesucht werden sollte.

► **Dyspnoe.** Die durch Elektrolytstörungen ausgelöste Muskelschwäche kann als Atemnot empfunden werden, wenn sie die Atemhilfsmuskulatur betrifft. Des Weiteren wird die bei schwerer metabolischer Azidose auftretende Kussmaul-Atmung von Patienten oft als Dyspnoe beschrieben.

► **Knochen und Weichteile.** Der Knochen ist der wichtigste Speicher von Ca, Ph und Mg. Störungen dieser diva-

**Tab. 16.3** Zeichen von extrazellulärem Volumenmangel und Volumenüberschuss.

Zeichen	Volumenmangel	Volumenüberschuss
<b>klinische Befunde</b>		
kardiopulmonales System	<ul style="list-style-type: none"> <li>orthostatischer Blutdruckabfall (&gt; 15–20 mmHg systolisch)</li> <li>orthostatischer Pulsanstieg (&gt; 15–20 Schläge/min)</li> <li>leere Halsvenen</li> <li>Schock bei schwerem Volumenmangel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypertonie</li> <li>gefüllte Halsvenen und positiver hepatogener Reflux (bei 45° in Rückenlage)</li> <li>auskultatorisch Lungenstauung</li> </ul>
Haut und Schleimhäute	<ul style="list-style-type: none"> <li>verminderter Hautturgor (stehende Hautfalte)</li> <li>trockene Schleimhäute</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ödeme</li> <li>Zunahme des Körpergewichtes</li> </ul>
<b>Thoraxröntgenbild</b>		
Herz	<ul style="list-style-type: none"> <li>schlanker Herzschatzen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Herzgröße ↑</li> </ul>
Lunge und Pleura		<ul style="list-style-type: none"> <li>unscharfe Lungengefäßzeichnung, Kerley-Linien, Lungenödem</li> <li>Pleuraergüsse</li> </ul>
<b>Laborbefunde</b>		
Blut	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hämatokrit ↑</li> <li>Serumalbumin ↑</li> <li>Kreatinin ↑</li> <li>Harnsäure ↑</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hämatokrit ↓</li> <li>Serumalbumin ↓</li> <li>Brain natriuretic Peptide (BNP) ↑</li> <li>Harnsäure ↓</li> </ul>
Urin	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>U_{Na} &lt; 20 \text{ mmol/l}</math></li> <li>fraktionelle Natriumexkretion <math>FE_{Na} &lt; 1\%</math></li> <li>fraktionelle Harnstoffexkretion <math>FE_{\text{Harnstoff}} &lt; 35\%</math></li> </ul>	
<b>Hämodynamik</b>		
Drücke	<ul style="list-style-type: none"> <li>zentralvenöser Druck ↓</li> <li>pulmonalkapillärer Wedge-Druck ↓</li> <li>mittlerer arterieller Blutdruck ↓</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zentralvenöser Druck ↑</li> <li>pulmonalkapillärer Wedge-Druck ↑</li> <li>mittlerer arterieller Blutdruck ↑</li> </ul>
Herzminutenvolumen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Herzminutenvolumen ↓</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Herzinsuffizienz: Herzminutenvolumen ↓</li> <li>Übrige: Herzminutenvolumen ↑</li> </ul>
peripherer Widerstand	<ul style="list-style-type: none"> <li>peripherer Widerstand ↑</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Herzinsuffizienz: peripherer Widerstand ↑</li> <li>Übrige: peripherer Widerstand ↓</li> </ul>

lenten Ionen wie auch des Säure-Base-Status (metabolische Azidose) führen zu Knochenabbau, der sich je nach Konstellation als Osteoporose, Osteomalazie oder Fibroosteoklasie präsentiert. Gleichzeitig können auch metastatische Verkalkungen in den Weichteilen und Gefäßen auftreten.

## Erkrankungen, die typischerweise Elektrolytstörungen verursachen

Einige internistische Erkrankungen verursachen typische und z.T. schwere Elektrolytstörungen, die mit einem hohen „Index of Suspicion“ gesucht und – wenn vorhanden – auch therapiert werden sollten. Es sind dies im Wesentlichen:

- *Nierenerkrankungen*, im Speziellen die akute und chronische Niereninsuffizienz
- *endokrine Erkrankungen*, im Speziellen der entgleiste Diabetes mellitus sowie Erkrankungen der Nebenniere, der Nebenschilddrüse und der Hypophyse
- *gastrointestinale Erkrankungen*, im Speziellen rezidivierendes Erbrechen und Durchfall sowie die Leberzirrhose
- *hämatologische Erkrankungen*, im Speziellen hämatologische Neoplasien vor und nach Chemotherapie sowie Hämolyse

- *Lungenerkrankungen* mit respiratorischen Säure-Base-Störungen
- *Intoxikationen* mit Alkohol, aber auch mit organischen Lösungsmitteln und Medikamenten

## 16.2.2 Basisdiagnostik bei Verdacht auf Elektrolytstörung

Besteht aufgrund von Symptomen oder Erkrankungen wie in Kap. 16.2.1 beschrieben der Verdacht auf eine Elektrolytstörung, dann soll eine *Basisdiagnostik* durchgeführt werden wie in ► Tab. 16.4 dargestellt. Die *Spezialuntersuchungen* (► Tab. 16.5) werden in den entsprechenden Kapiteln zu den einzelnen Störungen näher erläutert.

## 16.2.3 Ursachenabklärung bei Nachweis von Elektrolytstörungen

Bei der Abklärung von Elektrolytstörungen können 2 unterschiedliche Herangehensweisen angewendet werden:

- Klassischerweise wird von einer *einzelnen Elektrolytstörung* (der „Hauptstörung“) ausgegangen, und diese nach einem differenzialdiagnostischen Algorithmus aufgearbeitet.

**Tab. 16.4** Basisdiagnostik bei Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Base-Haushaltes.

diagnostische Maßnahme	im Einzelnen
Anamnese	Nierenerkrankungen, gastrointestinale Erkrankungen, endokrine Erkrankungen, Medikamentenanamnese (speziell Diuretika!), Gewichtszunahme, Ödeme, Dyspnoe, Urinveränderungen, Erbrechen, Diarröhö
körperliche Untersuchung	Blutdruck, Gewicht, Ödeme, Auskultation (Lungenstauung), Halsvenen, Atemfrequenz, -tiefe, Hautkolorit (Morbus Addison?)
Basislabor	Blutbild (Hämatokrit), Kreatinin (→ GFR-Abschätzung mit Formel), Natrium, Kalium, Kalzium, Phosphat, Albumin, arterielle Blutgasanalyse

GFR: glomeruläre Filtrationsrate

**Tab. 16.5** Weiterführende Diagnostik bei Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Base-Haushaltes.

Störung	Untersuchungen
Störungen des Natrium- und Wasserhaushaltes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serumosmolalität, Harnstoff, Harnsäure, BNP, ADH (nicht in der Routine!)</li> <li>• Urinosmolalität, Na, K und Harnstoff im Urin, FE<sub>Na</sub>, FE<sub>Harnstoff</sub></li> </ul>
Kaliumstörungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Renin, Aldosteron (beachte Präanalytik!)</li> <li>• Kaliumkonzentration im Urin, TTKG</li> <li>• Magnesium</li> </ul>
Störungen im Säure-Base-Haushalt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Na, K und Cl in Serum und Urin, Berechnung der Anionenlücke in Serum und Urin</li> <li>• bei metabolischer Alkalose: Urinchloridkonzentration U<sub>Cl</sub></li> <li>• bei metabolischer Azidose: Suche nach Intoxikationen, Berechnung der osmotischen Lücke</li> <li>• Renin, Aldosteron (in speziellen Fällen)</li> </ul>
Kalziumstörungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PTH, Vitamin-D<sub>3</sub>-Spiegel</li> <li>• Ca/Kreatinin im Urin (Beurteilung der Kalzurie)</li> <li>• GFR-Bestimmung</li> </ul>
Phosphatstörungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PTH, Vitamin-D<sub>3</sub>-Spiegel, evtl. FGF-23 (nicht Routine!)</li> <li>• GFR-Bestimmung, FE<sub>Ph</sub></li> </ul>
Magnesiumstörungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PTH, TSH</li> <li>• GFR-Bestimmung, FE<sub>Mg</sub></li> </ul>

ADH: antidiuretisches Hormon, BNP: Brain natriuretic Peptide, FE: fraktionelle Exkretion, FGF-23: Fibroblast Growth Factor 23, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, PTH: Parathormon, TSH: Thyreoida-stimulierendes Hormon, TTKG: transtubularer Kaliumgradient



- Alternativ kann versucht werden, die vorhandenen Elektrolytstörungen (meist sind es mehrere in charakteristischen Kombinationen!) einem bestimmten *Elektrolytmuster* („*Elektrolytpattern*“) zuzuordnen und daraus eine Differenzialdiagnose abzuleiten.

## Abklärung von Einzelstörungen

Dieser Ansatz wird nachfolgend in Kap. 16.3, Kap. 16.4, Kap. 16.5 und Kap. 16.6 systematisch abgehandelt. Hinsichtlich des differenzialdiagnostischen Vorgehens bei Einzelstörungen sei auf folgende Abbildungen verwiesen: Natrium ► Abb. 16.7 und ► Abb. 16.8, Kalium ► Abb. 16.11 und ► Abb. 16.12, Kalzium ► Abb. 16.19 und ► Abb. 16.20, Phosphat ► Abb. 16.22 und ► Abb. 16.23, Magnesium ► Abb. 16.24 und ► Abb. 16.25, Säure-Base-Störungen ► Abb. 16.15 und ► Abb. 16.17 sowie ► Abb. 16.14 (Universalschema).

► Abb. 16.3 zeigt exemplarisch eine Synopse von häufigen und selteneren Differenzialdiagnosen bei Störungen des Wasserhaushaltes.

## Analyse von Elektrolytpatterns

Im klinischen Alltag beobachten wir Elektrolyt- und Säure-Base-Störungen viel häufiger als kombinierte Störungen, die in typischen Mustern auftreten. Eine zentrale Rolle spielt hier das *Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)*, das den Volumenhaushalt und damit die Blutdruckregulation mit der Natrium-, der Kalium- und der Protonenausscheidung verknüpft.

### Merke



Über die Natriumausscheidung und die mineralokortikoid Aktivität sind die Kalium- und die Säure-Base-Regulation an den Volumenhaushalt gekoppelt.

**Säure-Base-Störungen** führen zusätzlich zu transzellulären Kaliumshifts und modulieren auch die Kaliumausscheidung im distalen Nephron. Als Faustregel gilt: Alkalose begünstigt, Azidose hemmt die Kaliumausscheidung im distalen Nephron.

Wenn man diese Regelkreise berücksichtigt, können wir grundsätzlich 5 verschiedene Muster von Elektrolytstörungen (sog. *Elektrolyt-Patterns*) unterscheiden, die in ► Abb. 16.4 und ► Abb. 16.26 (S. 542) dargestellt sind und nachfolgend beschrieben werden:

- hypokaliämische metabolische Alkalose mit Hypotonie
- hypokaliämische metabolische Alkalose mit Hypertonie
- hyperkaliämische metabolische Azidose mit Hypotonie
- hyperkaliämische metabolische Azidose mit Hypertonie
- hypokaliämische metabolische Azidose

## Hypokaliämische metabolische Alkalose mit tief normalem oder tiefem Blutdruck (EZV-Kontraktion)

Dieses Muster kommt durch ein *erhöhtes distales Na<sup>+</sup>-Mangebot* in der Niere zustande, typischerweise bei Gabe von *Diuretika* vom Typ der Schleifen- und Thiaziddiuretika. Die resultierende EZV-Kontraktion führt zur RAAS-Aktivierung und damit zur metabolischen Alkalose. Ähnliches passiert beim primären Vorliegen einer *metabolischen Alkalose*, wo durch die Ausscheidung von *Natriumbikarbonat* ein EZV-Defizit resultiert. Im Weiteren führt ein *Magnesiummangel* durch eine Hemmung der *Na-K-Rückresorption* in der Henle-Schleife zum erhöhten distalen Natriumangebot und sollte bei therapieresistenter Hypokaliämie korrigiert werden.

Der genetische Defekt bei verschiedenen Formen des *Bartter-Syndroms* liegt in der Henle-Schleife und ist dadurch mit der chronischen Gabe von Schleifendiuretika vergleichbar. Die Erkrankung ist klinisch schwerwiegend und manifestiert sich bereits im Kindesalter. Im Gegensatz dazu liegt die Störung beim *Gitelman-Syndrom* im distalen Tubulus und ist mit einer chronischen Thiazidgabe vergleichbar. Hypomagnesiämie und Hypokalzurie sind weitere typische Manifestationen dieser Erkrankung, die oft erst im Erwachsenenalter diagnostiziert wird.

## Hypokaliämische metabolische Alkalose mit Hypertonie (EZV-Expansion)

Bei diesem Elektrolytmuster muss primär nach einem *Mineralokortikoidüberschuss* gesucht werden, der zu *Natriumrückresorption*, *Kaliumexkretion* und *Volumenexpansion* führt. Zu den erworbenen Formen gehören der *hyperreninämische Hyperaldosteronismus* bei Nierenarterienstenose und der *hyporeninämischen Hyperaldosteronismus* bei Conn-Syndrom. Als angeborene Störung wäre hier der *glukokortikoid-suppressible Hyperaldosteronismus* zu nennen, bei dem ein neues Fusionsgen der Aldosteronsynthetase mit dem Promotor der *11β-Hydroxylase*, der unter der Kontrolle von ACTH steht, beschrieben wurde. Damit stimuliert ACTH die Produktion von Aldosteron anstelle von Cortisol. Da jedoch Aldosteron kein negatives Feedback auf die ACTH-Produktion ausüben kann, kommt es zum Hyperaldosteronismus.

Es gibt eine Reihe von Störungen mit dem klinischen Bild eines Mineralokortikoidüberschusses, aber tiefen *Renin-* und *Aldosteronwerten* („*Pseudohyperaldosteronismus*“). Erworbene Formen sind der *Hyperkortisolismus* bei Cushing-Syndrom sowie der *11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Typ-2- (11β-HSD2-) Mangel* bei Lakritzkonsum, der angeborene *11β-HSD2-Mangel* oder das *Liddle-Syndrom* (aktivierende Mutation des distalen Natriumkanals).



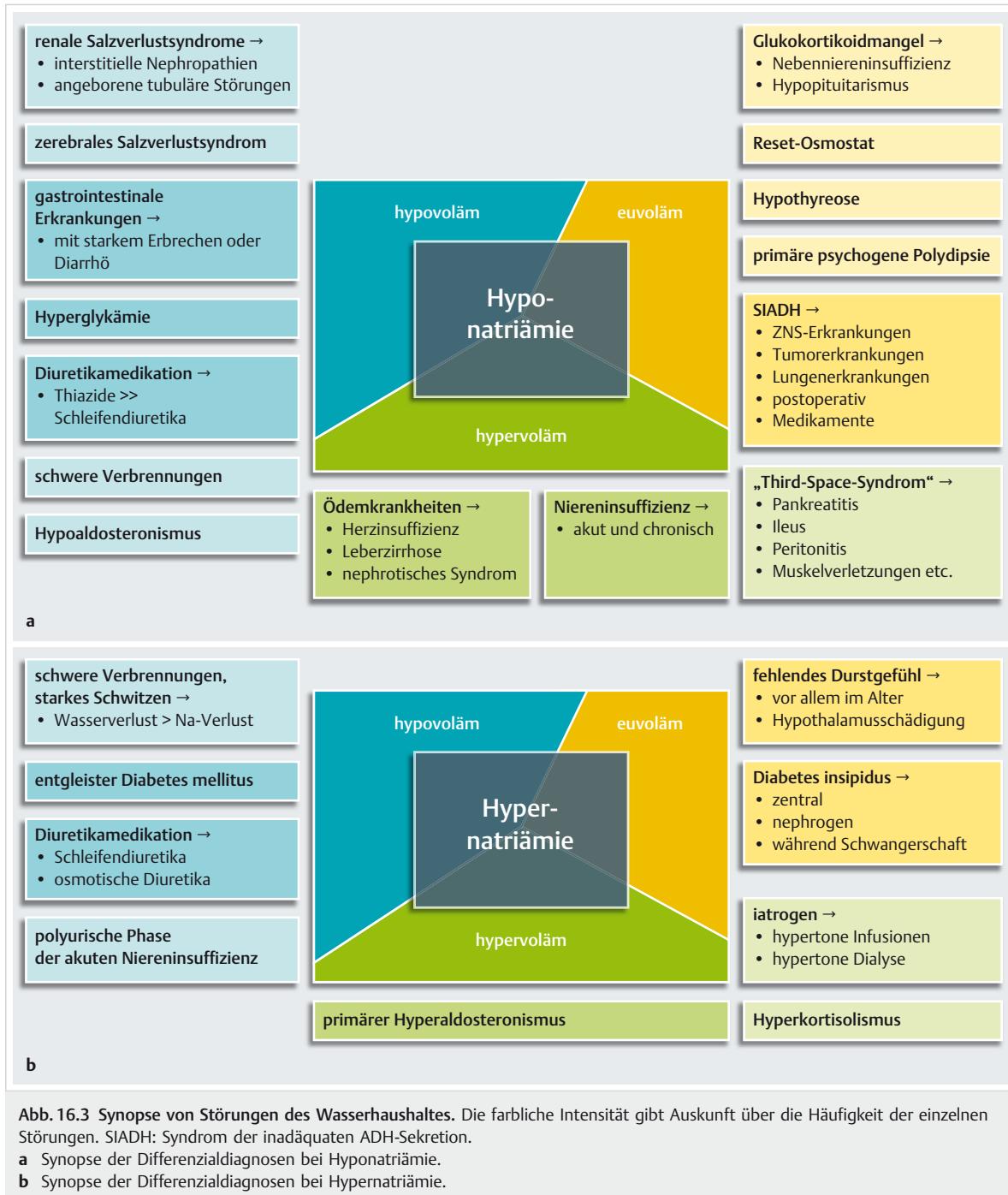


Abb. 16.3 Synopse von Störungen des Wasserhaushaltes. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Störungen. SIADH: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion.

a Synopse der Differenzialdiagnosen bei Hyponatriämie.

b Synopse der Differenzialdiagnosen bei Hypernatriämie.

### Hyperkaliämische metabolische Azidose mit Hypertonie (EZV-Expansion)

Dieses Elektrolytpattern wird typischerweise beobachtet bei reduziertem distalem Natriumangebot im Rahmen der **parenchymatösen und postrenalen akuten und chronischen Niereninsuffizienz**. Der Verlust an Nephronen führt zur Reduktion der glomerulären Filtrationsrate und

schlussendlich zu einer Reduktion der Natriurese mit Natrium- und WasserRetention sowie Hypertonie. Bei diabetischer und interstitieller Nephropathie mit präferentieller Schädigung des juxtaglomerulären Apparates ist ein **hyporeninämischer Hypoaldosteronismus mit renal-tubulärer Azidose Typ 4** mitverantwortlich für diese Elektrolytkonstellation. Im Unterschied dazu führt die Volumenplethora mit prärenaler Niereninsuffizienz initial nicht



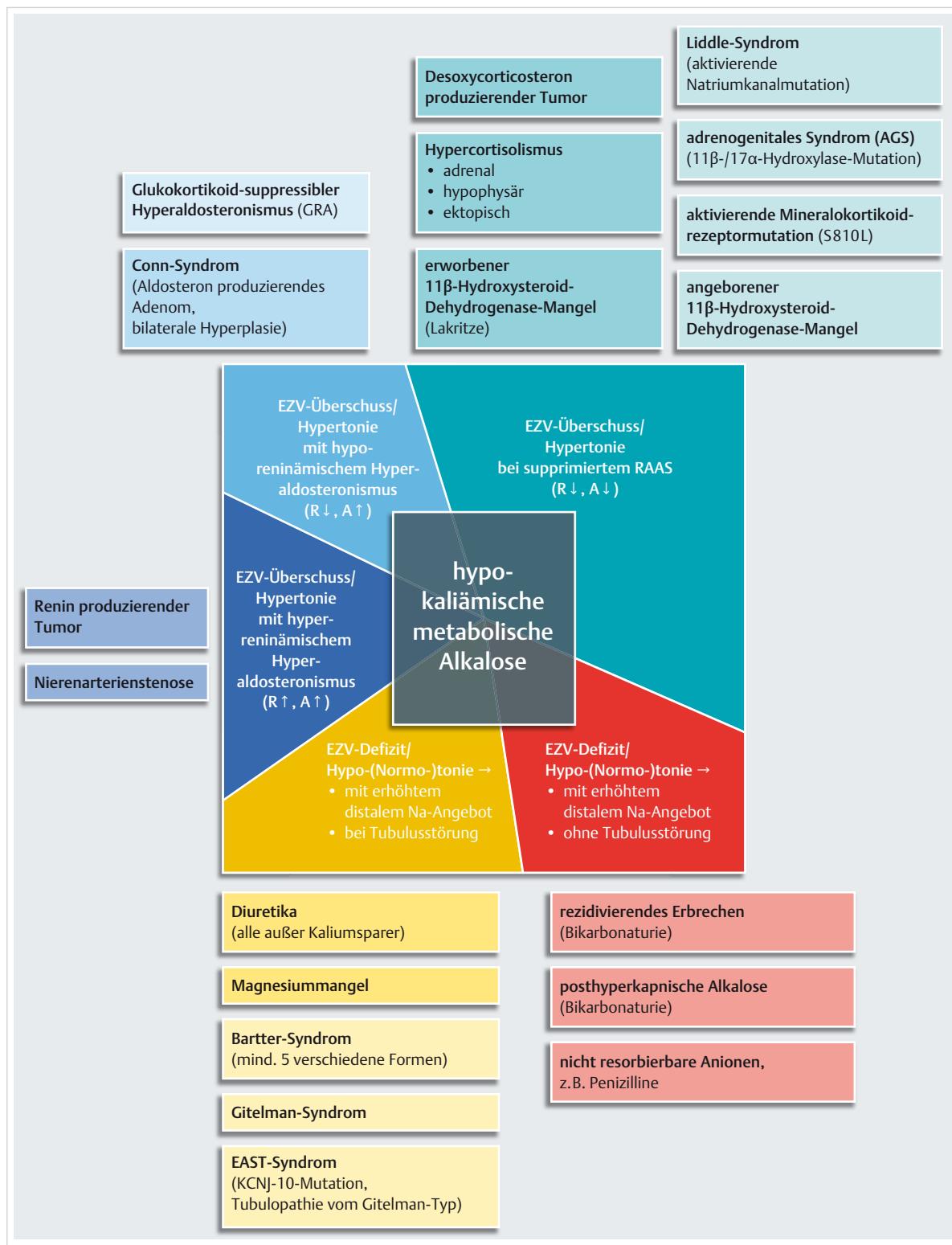


Abb. 16.4 Synopse erworbener und angeborener Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basis-Haushaltes. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Entstehung der einzelnen Diagnosen (dunkel = erworben, hell = angeboren). A: Aldosteron, ACE-I: Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor, AGS: adrenogenitales Syndrom, ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker, EZV: Extrazellulärsvolumen, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, NNR: Nebennierenrinde, R: Renin, RTA: renal-tubuläre Azidose.

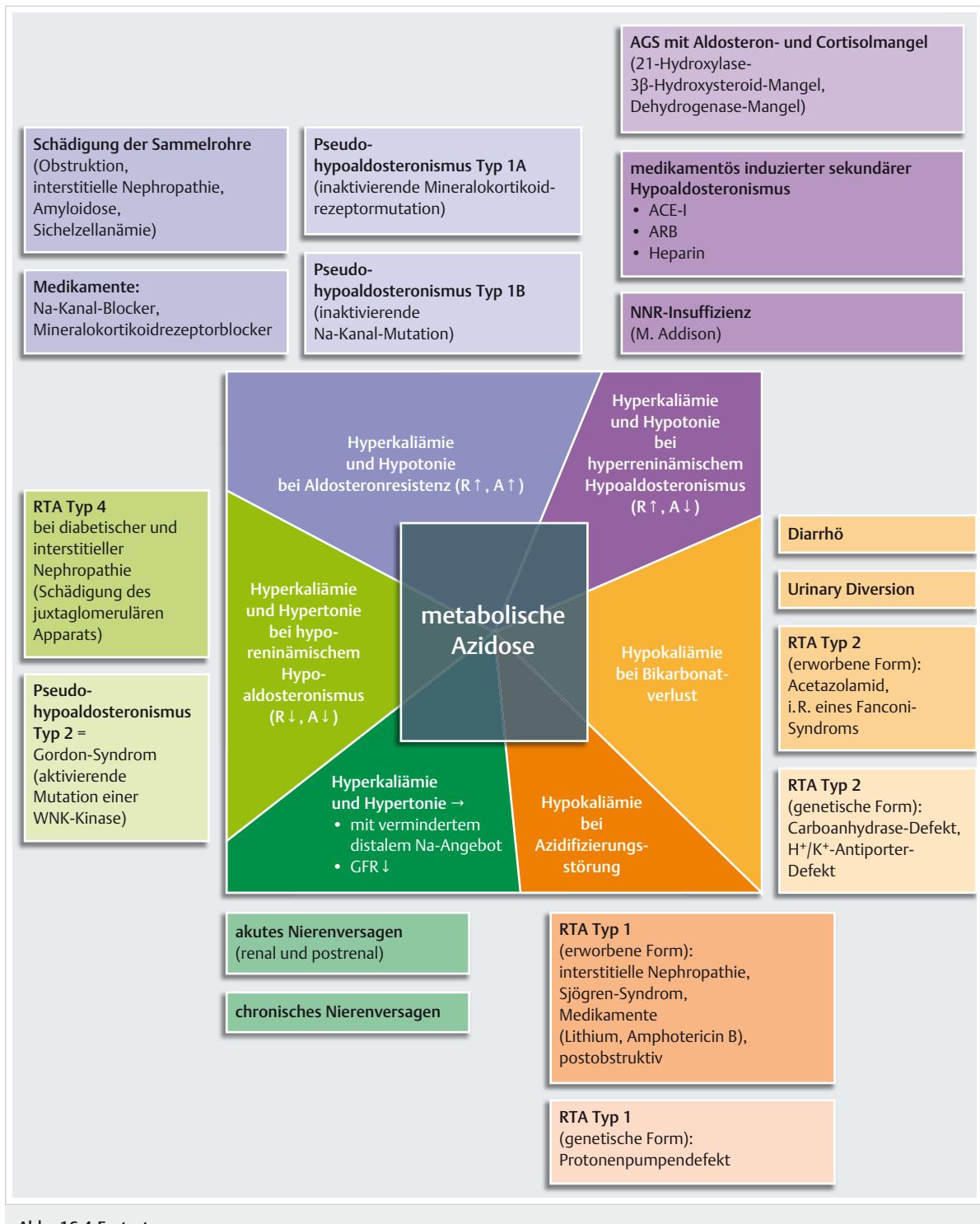


Abb. 16.4 Fortsetzung.

zur Hyperkaliämie, da die Kaliumausscheidung durch den sekundären Hyperaldosteronismus kompensiert wird (s. ▶ Tab. 16.13).

Als angeborene genetische Störung mit reduziertem distalem Natriumangebot ist das *Gordon-Syndrom* (Pseu-

dohypoaldosteronismus Typ 2) zu nennen, bei dem eine aktivierende Mutation einer WNT-Proteinkinase im distalen Tubulus zur vermehrten Natriumrückresorption führt, funktionell also ein „umgekehrtes Gitelman-Syndrom“ vorliegt.



## Hyperkaliämische metabolische Azidose mit Hypotonie (EZV-Kontraktion)

Differenzialdiagnostisch können Zustände mit echtem Hypoaldosteronismus von solchen mit Aldosteronresistenz unterschieden werden.

Ein *hyperreninämischer Hypoaldosteronismus* liegt vor bei einer Zerstörung der Nebennierenrinde. Klinisch besteht ein kombinierter Mineralokortikoid- und Glukokortikoidmangel (Morbus Addison) mit hyperkaliämischer Azidose, Hypotonie und Hyponatriämie. Gewisse Medikamente führen zur selektiven Blockade der Aldosteronachse (ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker, Heparin!). Von diesem Krankheitsbild muss der *hyporeninämische Hypoaldosteronismus*, der mit Hypertonie einhergeht, abgegrenzt werden (s. o.). *Genetische Formen des Hypoaldosteronismus* werden bei verschiedenen Formen des adrenogenitalen Syndroms sowie beim isolierten Aldosteronsynthetasemangel beobachtet (s. ▶ Tab. 16.17).

Vom echten Hypoaldosteronismus können Zustände mit *Mineralokortikoidresistenz* abgegrenzt werden. Erworbene Störungen sind verursacht durch Nierenerkrankungen mit Schädigung der Sammelrohre oder Medikamente, die mit der Kaliumausscheidung im distalen Nephron interferieren (kaliumsparende Diuretika, Mineralokortikoidrezeptorblocker). *Genetische Störungen* mit Mineralokortikoidresistenz werden als Pseudohypoaldosteronismus Typ 1A (Mineralokortikoidrezeptormutation) und Typ 1B (inaktivierende Mutation des distalen Natriumkanals) bezeichnet.

## Hypokaliämische metabolische Azidose

Die Ursache dieses Elektrolytpatterns liegt in *primären Störungen des Säure-Base-Hushaltes*.

Pathophysiologisch kann ein *Bikarbonatverlust* vorliegen, der entweder extrarenal oder renal ist. Beim *extrarenalen* Verlust geht Bikarbonat zusammen mit Kalium im Darm verloren (Diarröh, Urinary Diversion), weshalb es zu der außergewöhnlichen Kombination von Hypokaliämie und Alkalose kommt. Den *renalen* Bikarbonatverlust beobachten wir bei der proximalen renal-tubulären Azidose (RTA) Typ 2, wo das erhöhte distale Na-Angebot im Rahmen des Bikarbonatverlustes die Hypokaliämie erklärt.

Im Gegensatz zum Bikarbonatverlust liegt bei der distalen RTA Typ 1 ein Sekretionsdefekt von Protonen im distalen Nephron vor. Die Hypokaliämie kommt hier in erster Linie durch einen Defekt der apikalen  $H^+/K^+$ -ATPase, die Protonen sezerniert und  $K^+$  rückresorbiert, zustande.

### 16.2.4 Triage bei Elektrolytstörungen

Die Dringlichkeit einer Abklärung und Therapie von Elektrolytstörungen hängt vom Schweregrad der Symptomatik ab. Diese reicht von asymptatisch bis zum kardio-genen Schock infolge Herzrhythmusstörung. In ▶ Tab. 16.6 sind die klinischen Zustände genannt, die ein rasches diagnostisches und therapeutisches Handeln erfordern.

Tab. 16.6 Triage bei Elektrolytstörungen.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
intensivpflichtig (und Indikation zur Notfalltherapie)	Herzrhythmusstörungen infolge Elektrolytstörung	schwere Hypo- und Hyperkaliämie, schwere Hypokalzämie
	ketoazidotische Entgleisung des Diabetes mellitus	schwere metabolische Azidose ( $pH < 7,2$ ), assoziierte Elektrolytstörungen (K, Ph)
	schwere Elektrolytentgleisung mit Schockzustand	hypovolämischer, septischer, kardiogener Schock
	Elektrolytentgleisung bei (V. a.) Intoxikation	Salizylat-Intoxikation
Hospitalisation (und Indikation für rasches diagnostisches und therapeutisches Vorgehen)	kognitiv beeinträchtiger Patient mit Störung im Wasserhaushalt	schwere Hypo- und Hypernaträmie (Risiko des Hirnödems bzw. der pontinen Myelinolyse bei zu rascher Korrektur!)
	hyperosmolare Entgleisung des Diabetes mellitus	Blutzuckerentgleisung $> 15-20 \text{ mmol/l}$ , oft mit akuter prärenaler Niereninsuffizienz
	schwere Elektrolytstörung bei Niereninsuffizienz oder bei Dialysepatienten	vorwiegend Hyperkaliämie und metabolische Azidose
	schwere Elektrolytstörung bei protrahierter Diarröh mit/ohne Erbrechen	Elektrolytverlust wegen Malabsorption (alle Elektrolyte; Hospitalisation zur parenteralen Korrektur)
	Elektrolytstörung mit neurologischen Symptomen	Auftreten von Sensibilitätstörungen, Paralysen oder kognitive Störungen
	Elektrolytstörung mit Dyspnoe	pulmonale Erkrankungen, metabolische Azidose
ambulante Klärung (Abklärung meist notwendig, aber ohne Zeitdruck)	Erkrankungen mit raschem Zellzerfall oder Zellproliferation	Rhabdomyolyse, Hämolyse, Tumorlyse; Refeeding-Syndrom
	asymptomatische Elektrolytstörung	allgemeine Ursachenklärung
	Elektrolytstörung im Rahmen von leichten reversiblen Störungen	Diarröh, Erbrechen, intensivierte Diuretikatherapie bei Herzinsuffizienz oder Leberzirrhose (allgemeine Ursachenklärung und transiente perorale Substitution)

## 16.3 Störungen des Volumen-, Natrium- und Wasserhaushaltes

### 16.3.1 Pathophysiologie der Volumen- und Osmoregulation

#### Prinzipien der Osmoregulation

Intra- und Extrazellulärer Raum sind durch die Zellmembran getrennt, die für Wasser und Harnstoff frei permeabel, für Elektrolyte und Eiweiße jedoch impermeabel ist. Der osmotische Druck in einem Kompartiment wird durch die Gesamtkonzentration aller löslichen Elemente bestimmt und kann durch die *Osmolalität* beschrieben werden. Im homöostatischen Gleichgewicht ist sie in allen Kompartimenten identisch und korreliert direkt mit der Serum-natriumkonzentration, die einfach zu messen ist. Die Osmolalität (Osm) ist in engen Grenzen (285–290 mosm/l) reguliert und kann mit folgender Formel approximativ bestimmt werden:

$$P_{\text{Osm}} = 2 \times P_{\text{Na}} + P_{\text{Glukose}} + P_{\text{Harnstoff}}$$

Wenn die errechnete und die gemessene Osmolalität wesentlich voneinander abweichen, besteht eine sog. *osmotische Lücke*, für die osmotisch aktive Substanzen, die nicht in der Formel erfasst werden (wie Alkohole, Glykole und Medikamente), verantwortlich sein können (s. dazu ▶ Tab. 16.8 sowie Kap. 16.5.3 Abschnitt „Metabolische Azidose“).

► **Regelkreis der Osmoregulation.** Der Regelkreis für die Osmoregulation ist in ▶ Abb. 16.5 dargestellt. Die Osmolalität im Extrazellulärraum wird in den Osmorezeptoren des Hypothalamus gemessen (afferenter Schenkel). Die Osmoregulation erfolgt über eine Anpassung einerseits der Wasseraufnahme und andererseits der renalen Wasserausscheidung durch 2 Effektormechanismen (efferenter Schenkel):

- Hyperosmolalität führt zur *Aktivierung des Durstgefühls* und damit zur vermehrten Wasseraufnahme.
- Hyperosmolalität induziert die *Sekretion von antidiuretischem Hormon (ADH)* (Vasopressin) im Hypophysenhinterlappen, das über die Stimulation des Vasopressin-Rezeptors Typ 2 ( $V_2$ -Rezeptor) und die nachfolgende Aktivierung von Wasserkanälen (sog. Aquaporine) im Sammelrohr die renale Wasserrückresorption erhöht.

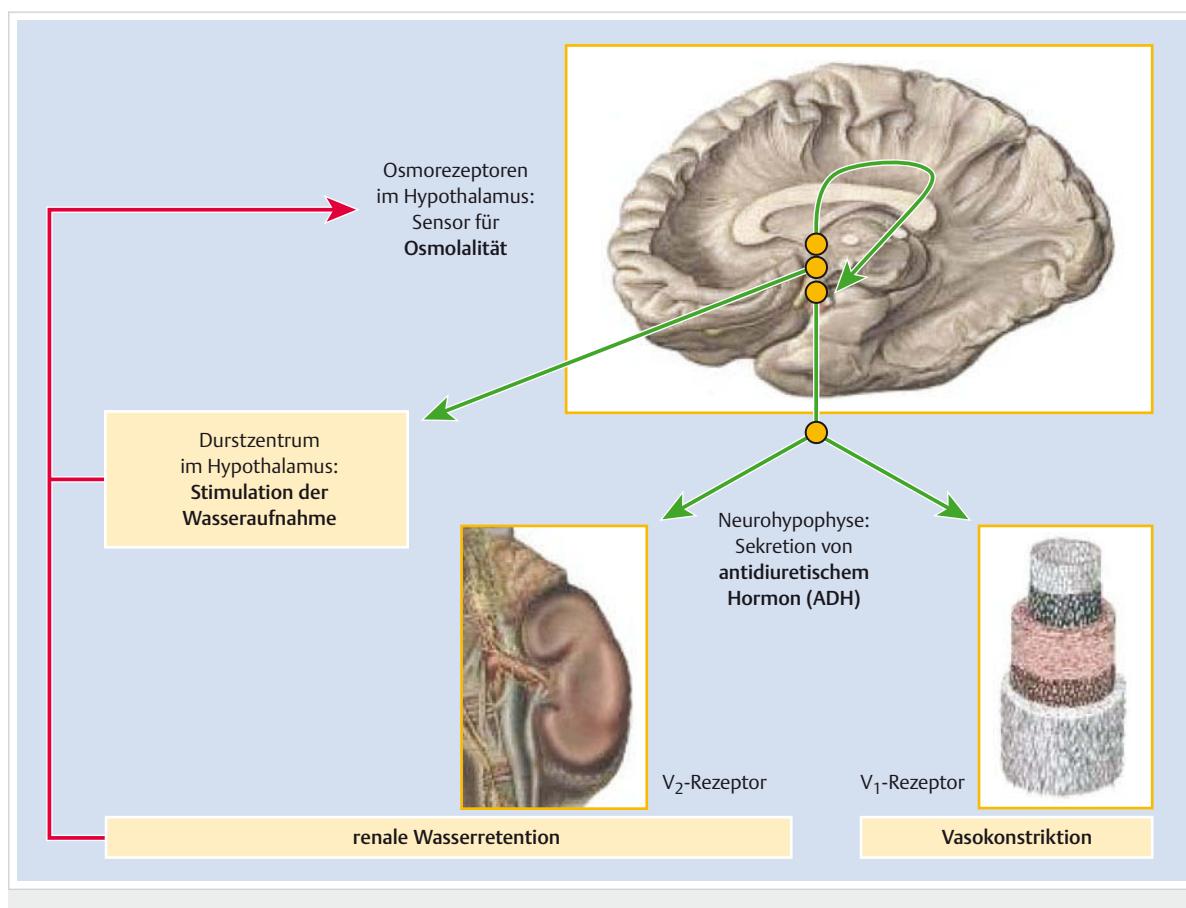


Abb. 16.5 Schematische Darstellung des Regelkreises für die Osmoregulation.  $V_1/V_2$ -Rezeptor: Vasopressin-Rezeptor vom Typ 1 (an Gefäßen) und Typ 2 (in den Zellen des Sammelrohrs). Dunkelgrüne Pfeile = Stimulation, dunkelrote Pfeile = Hemmung.

M!

**Merke**

Die tägliche Urinmenge kann von 0,5 bis 12 l variiert werden und garantiert eine stabile Serumosmolalität; deren Schwankungen liegen im Bereich von nur  $\pm 2\%$ .

III

## Prinzipien der Volumenregulation

Die Stabilität des EZV und damit des Kreislaufs mit adäquater Perfusion lebenswichtiger Organe ist einer der fundamentalsten Regelkreise der Homöostase. Das EZV wird hauptsächlich durch das *Gesamtkörpernatrium* bestimmt. Ein Anstieg des Gesamtkörpernatriums, das sich vorwiegend im EZV befindet, führt zu einer Volumenexpansion, ein Abfall hingegen zu einer Volumenkontraktion.

► **Regelkreis der Volumenregulation.** Der Regelkreis für die Volumenregulation ist in ► Abb. 16.6 dargestellt. Da das EZV nicht direkt bestimmt werden kann, erfolgt dessen Messung indirekt durch die *arteriellen Barorezeptoren*, die hauptsächlich im linken Ventrikel, im Aortenbogen sowie im Karotissinus zu finden sind (afferenter Schenkel). Diese messen das sog. *effektive arterielle Blutvolumen*, also den Füllungszustand des arteriellen Gefäßbettes und des Herzens, der durch das EZV und den Ge-

fäßtonus determiniert wird. Unter physiologischen Bedingungen sind effektives arterielles Blutvolumen und EZV eng korreliert, können aber in bestimmten klinischen Situationen stark voneinander abweichen (z. B. bei Ödemeinkrankungen mit Anstieg des EZV und gleichzeitig Abfall des effektiven arteriellen Blutvolumens).

Die Volumenregulation erfolgt über eine Anpassung der renalen Natriumausscheidung (efferenter Schenkel). Diese wird durch verschiedene hormonelle Systeme gesteuert:

- Hypovolämie führt zur Aktivierung der Barorezeptoren. Das *sympathische Nervensystem* wird stimuliert, was direkt und indirekt über Katecholaminausschüttung zu einem Anstieg des Gefäßtonus führt. Gleichzeitig stimulieren *Katecholamine* die Natriumrückresorption im proximalen Tubulus.
- Hypovolämie führt zur renalen Hypoperfusion und damit zur Sekretion von *Renin* im juxtaglomerulären Apparat der Niere. Renin stimuliert die Synthese von bioaktivem Angiotensin II und schließlich von Aldosteron. *Angiotensin II* ist ein potenter Vasokonstriktor und fördert die Natriumrückresorption im proximalen Tubulus. *Aldosteron* hingegen wirkt am Sammelrohr, wo es Natriumrückresorption und Kaliumsekretion stimuliert.

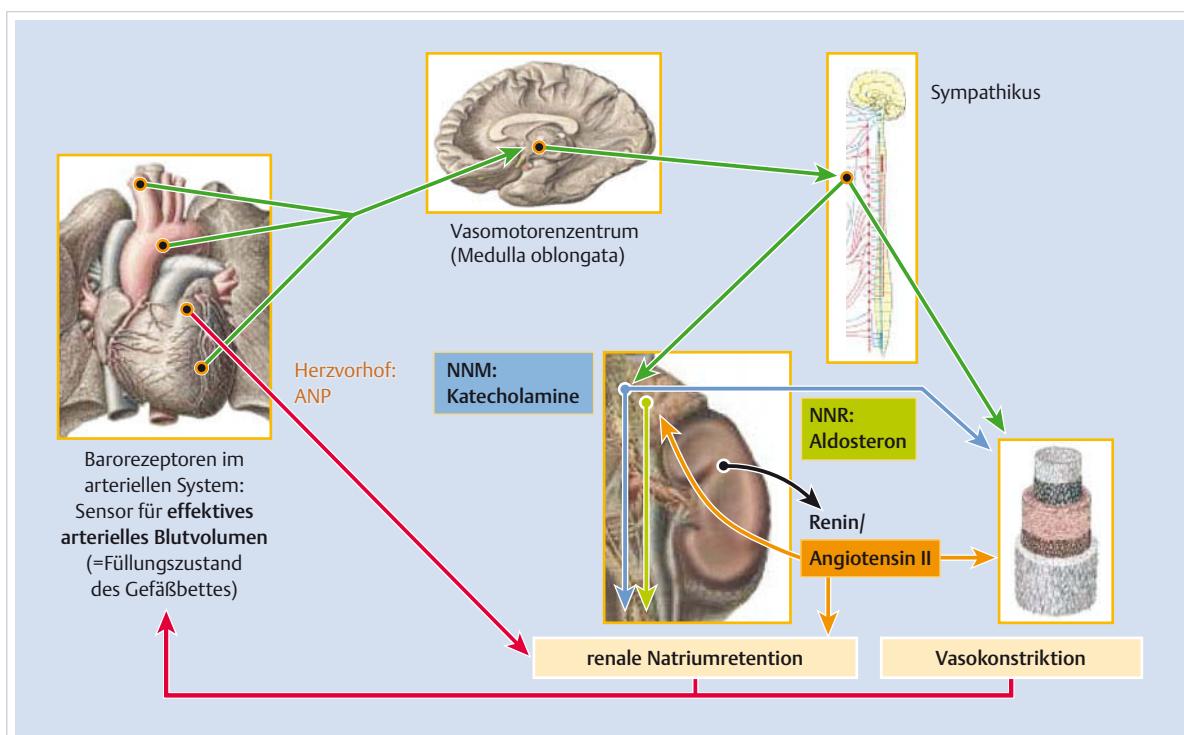


Abb. 16.6 Schematische Darstellung des Regelkreises für die Volumenregulation. ANP: atriales natriuretisches Peptid, NNM: Nebennierenmark, NNR: Nebennierenrinde. Grüne/blau/orange Pfeile = Stimulation, dunkelrote Pfeile = Hemmung.

## Wissenswertes

### Überblick über Volumen- und Osmoregulation

Volumen- und Osmoregulation sind einander in

► Tab. 16.7 gegenübergestellt. Als Grundregel gilt:

- Die Niere reguliert das EZV über die Natriumausscheidung. Die klinische Messgröße ist  $U_{Na}$ . Volumendefizit wird durch Natriumretention, Volumenüberschuss durch Natriurese korrigiert.
- Die Niere reguliert die Osmolalität über die Wasserausscheidung. Die klinische Messgröße ist  $P_{Na}$ . Hyperosmolalität wird durch Wasserretention, Hyposmolalität durch Wasserausscheidung korrigiert.

Somit können wir 4 Grundstörungen im Natrium- und Wasserhaushalt unterscheiden:

- Extrazellulärvolumendefizit (bei primär normalem Serumnatrium)
- Extrazellulärvolumenüberschuss (bei primär normalem Serumnatrium)
- Hyponatriämie
- Hypernatriämie

Tab. 16.7 Überblick über Volumen- und Osmoregulation.

	Volumenregulation	Osmoregulation
Was wird gemessen? (Input)	effektives arterielles Blutvolumen	Plasmaosmolalität
Messinstrument (Sensor = afferenter Schenkel)	arterielle Barorezeptoren (linker Ventrikel, Aortenbogen, Karotissinus)	hypothalamische Osmorezeptoren
Was wird reguliert? (Output)	renale Natriumausscheidung	renale Wasserausscheidung Wasseraufnahme
Regulationsinstrument (Effektor = efferenter Schenkel)	proximale Natriumrückresorption via Katecholamine und Angiotensin II distale Natriumrückresorption im Sammelrohr via Aldosteron	Wasserrückresorption im Sammelrohr via ADH Wasseraufnahme via Durstgefühl/ Trinken

ADH: antidiuretisches Hormon

### 16.3.2 Differenzialdiagnostisches Management

► **Volumenhaushalt.** Die Beurteilung des *Volumenhaushaltes* ist in ► Tab. 16.3 beschrieben. Als laborchemischer Marker für den Volumenüberschuss beim Patienten mit Dyspnoe hat sich das „Brain natriuretic peptide“ (BNP) etabliert. Umgekehrt ist beim Patienten mit akutem Nierenversagen ein Abfall des Urinnatriums ein zuverlässiger Hinweis für ein Volumendefizit. Die *fraktionelle Natriumexkretion FE<sub>Na</sub>* erlaubt die Differenzialdiagnose des prärenalen zum renalen Nierenversagen beim oligurischen Patienten und liegt unter 1 % bei der Volumendepletion. Sie wird wie folgt berechnet:

$$FE_{Na} = \frac{U_{Na} \times P_{Kreatinin}}{P_{Na} \times U_{Kreatinin}} \times 100$$

Falls ein Patient unter Diuretikatherapie steht, soll stattdessen die fraktionelle Harnstoffexkretion verwendet werden (< 35 % beim prärenalen Nierenversagen).

► **Wasserhaushalt.** Der Wasserhaushalt wird anhand der *Serumnatriumkonzentration* und der *Serumosmolalität* beurteilt (► Tab. 16.8). Die Ansammlung von osmotisch aktiven, *nicht membrangängigen* Substanzen im Extrazellulärraum führt zur Nettoverschiebung von Wasser vom IZR zum EZR und damit zur Teilkorrektur der Hyperosmolalität. Wir sprechen in diesem Fall von einer *Translokationshyponatriämie*. Die Serumosmolalität ist bei solchen Patienten erhöht. Wichtigstes Beispiel dafür ist die Hyperglykämie.

Im Gegensatz dazu verändert die Ansammlung von osmotisch aktiven, *membrangängigen* Substanzen die Serumnatriumkonzentration nicht, weil sich diese Substanzen im IZR und EZR gleichmäßig verteilen. Wichtigstes Beispiel dafür ist der Harnstoff bei der Azotämie. Die Serumosmolalität ist bei diesen Patienten ebenfalls erhöht.

Tab. 16.8 Osmotisch aktive Substanzen, Serumnatrium und Serumosmolalität.

Zustand	hypotone Hyponatriämie	isotone Hyponatriämie	hypertone Hyponatriämie	Hyperosmolalität mit normalem Serumnatrium
Bezeichnung	echte Hyponatriämie	Pseudohyponatriämie <sup>1</sup>	Translokationshyponatriämie	„osmotische Lücke“
Serumosmolalität	tief	normal	hoch	hoch
Serumnatrium	tief	tief	tief	normal
Beispiele	s. ► Tab. 16.11	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutlipide (Hypertriglyceridämie)</li> <li>• Proteine (Paraproteinämie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glukose</li> <li>• Mannitol</li> <li>• Glycerin</li> <li>• Maltose (mit i. v. Immunglobulin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Harnstoff (Azotämie)<sup>2</sup></li> <li>• Alkohole (Methanol, Ethanol, Isopropanol)</li> <li>• Glykole (Ethylenglykol)</li> <li>• Medikamente</li> </ul>

<sup>1</sup> Wurde früher bei der Natriumbestimmung mittels Flammenfotometrie beim Vorliegen einer Hyperlipidämie oder Hyperproteinämie beobachtet; ist nach Einführung von ionenselektiven Elektroden nicht mehr relevant.

<sup>2</sup> Hier liegt keine osmotische Lücke vor, da der Harnstoff in die Berechnung der Osmolalität eingeht.

### 16.3.3 Störungen des Volumenhaushaltes (Volumendefizit und -überschuss)

Störungen des Volumenhaushaltes sind im klinischen Alltag außerordentlich häufig und kommen durch Zunahme oder Verminderung von Gesamtkörpernatrium und -wasser zu gleichen Teilen zustande. Diese Störungen führen zu einer Expansion oder Kontraktion hauptsächlich des EZV (Na ist zu 98 % extrazellulär!), was die Symptome des Volumenmangels („Exsikkose“) oder Volumenüberschusses („Überwässerung“) erklärt (s. ▶ Tab. 16.3).

#### Volumenmangel (bei primär normalem Serumnatrium)

Volumenmangelzustände mit Abfall des effektiven arteriellen Blutvolumens (EABV) entwickeln sich durch Nettoverluste von Natrium und Wasser. Drei Mechanismen können pathophysiologisch dazu beitragen:

- *mangelnde Zufuhr* von Natrium und Wasser
- Flüssigkeitsverschiebung durch *Sequestration in dritte Räume*
- vermehrte renale oder extrarenale *Verluste*

Mit der fraktionellen Na-Exkretion können renale Ursachen von den übrigen Störungen abgegrenzt werden (▶ Tab. 16.9).

#### Volumenüberschuss (bei primär normalem Serumnatrium)

Wenn die Nettozufuhr von Natrium und Wasser die Ausscheidung übersteigt, kommt es zur Volumenexpansion. Übersteigt diese 2–4 l, treten *Ödeme* auf. Pathogenetisch können 2 prinzipiell verschiedene Situationen unterschieden werden (▶ Tab. 16.10):

- Anstieg des EZV bei *erhöhtem* effektivem arteriellem Blutvolumen im Rahmen einer übermäßigen Salz- und Wasserzufluhr und gleichzeitig verminderter renaler Ausscheidung
- Anstieg des EZV bei *vermindertem* effektivem arteriellem Blutvolumen im Rahmen von klassischen Ödemkrankungen (Herzinsuffizienz, Leberzirrhose und nephrotisches Syndrom)

Volumenüberschuss durch *vermehrte Zufuhr* kann bei übermäßiger Infusionstherapie iatrogen verursacht sein, meist aber nur dann, wenn auch die *Ausscheidung vermindert* ist. Dies ist klassischerweise der Fall bei Patienten mit akuter oder chronischer Niereninsuffizienz.

Bei den *klassischen Ödemkrankungen* liegt primär eine verminderte Füllung des Gefäßsystems vor. Bei der Herzinsuffizienz ist dies durch das verminderte Herzminutenvolumen bedingt, beim nephrotischen Syndrom durch die Hypoproteinämie mit Flüssigkeitsverlust in den interstitiellen Raum und bei der Leberzirrhose durch die Dilatation des splanchnischen Gefäßbettes mit Aszitesbildung. Alle diese Patienten haben ein sekundär aktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (*sekundärer Hyperaldosteronismus*) und neigen zu *Hypotonie* als Ausdruck

**Tab. 16.9** Differenzialdiagnose des intravasalen Volumenmangels.

extrarenale Ursachen ( $U_{Na} < 20 \text{ mmol/l}$ , $FE_{Na} < 1 \%$ )	renale Ursachen ( $U_{Na} > 20 \text{ mmol/l}$ , $FE_{Na} > 2 \%$ )
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mangelnde Salz- und Wasseraufnahme</li> <li>• Flüssigkeitssequestration in dritten Raum <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Muskelverletzung (Crush), Rhabdomyolyse</li> <li>◦ innere Blutungen</li> <li>◦ Pankreatitis, Peritonitis, Ileus, Sepsis</li> </ul> </li> <li>• gastrointestinale Verluste <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Erbrechen, nasogastrische Sonde</li> <li>◦ Diarröh, Fisteln</li> <li>◦ Blutungen</li> </ul> </li> <li>• Verluste über die Haut <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ starkes Schwitzen</li> <li>◦ Verbrennungen</li> </ul> </li> <li>• äußere Blutungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osmotische Diurese <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ schwere Hyperglykämie</li> </ul> </li> <li>• Medikamente <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Diuretika</li> </ul> </li> <li>• renale Salzverlustsyndrome <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ interstitielle Nephropathien</li> <li>◦ postobstruktive Diurese</li> <li>◦ renal-tubuläre Azidose</li> <li>◦ angeborene Salzverlustsyndrome (Bartter und andere)</li> </ul> </li> <li>• Zustände mit Mineralokortikoiddefizit (▶ Tab. 16.17)</li> </ul>

**Tab. 16.10** Differenzialdiagnose des Volumenüberschusses.

EZV ↑, effektives arterielles Blutvolumen ↑	EZV ↑, effektives arterielles Blutvolumen ↓
<ul style="list-style-type: none"> <li>• primäre Nierenerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ akute Glomerulonephritis</li> <li>◦ akutes und chronisches Nierenversagen</li> </ul> </li> <li>• Zustände mit Mineralokortikoidüberschuss (▶ Tab. 16.16)</li> <li>• iatrogen (übermäßige Infusionstherapie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ödemkrankheiten mit sekundärem Hyperaldosteronismus <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Herzinsuffizienz</li> <li>◦ nephrotisches Syndrom</li> <li>◦ Leberzirrhose</li> <li>◦ schwere Hypalbuminämie (nutritiv)</li> </ul> </li> <li>• Flüssigkeitsverschiebung in einen dritten Raum (Sepsis, Peritonitis, Pankreatitis)</li> </ul>

des erniedrigten effektiven arteriellen Blutvolumens. Gleichzeitig kommt es infolge des Hyperaldosteronismus zur Natrium- und Wasserretention mit Ödembildung.

### 16.3.4 Störungen des Wasserhaushaltes (Hypo- und Hypernatriämie)

Störungen des Serumnatriums und damit der Serumosmolalität führen zu *Wasserverschiebungen zwischen IZR und EZR*. Die Folge davon sind Zellschwellung bei der Hypo- und Zellschrumpfung bei der Hypernatriämie. Weil das Hirn in einer volumenstabilen Knochenkalotte eingebettet ist, erträgt es Volumenschwankungen im Rahmen solcher Störungen oder deren zu rasche Therapie schlecht. *Neurologische und psychiatrische Symptome* wie Kopfweh, Nausea und Erbrechen, Verwirrung, Delir, epileptischer Anfall, Lethargie und Koma kommen deshalb bei beiden Störungen vor.

#### Merke

Ein *akutes Hirnödem* kann bei der rasch auftretenden Hyponatriämie oder bei der zu schnellen Korrektur einer Hypernatriämie auftreten und zum Tod führen. Umgekehrt führt die zu rasche Korrektur einer Hyponatriämie zur zentralen pontinen Myelinolyse.

#### Hyponatriämie ( $P_{Na} < 135 \text{ mmol/l}$ )

Hyponatriämie bedeutet Wasserüberschuss im Extrazellulärraum. Für die Differenzialdiagnose muss gleichzeitig der Volumenstatus miteinbezogen werden (► Tab. 16.3 und ► Abb. 16.7). Damit können 3 verschiedene Zustände unterschieden werden, deren Differenzialdiagnose in ► Tab. 16.11 dargestellt ist:

- *hypovoläme Hyponatriämie*: Defizit an Gesamtkörperwasser und -natrium, wobei proportional mehr Salz als Wasser verloren gegangen ist

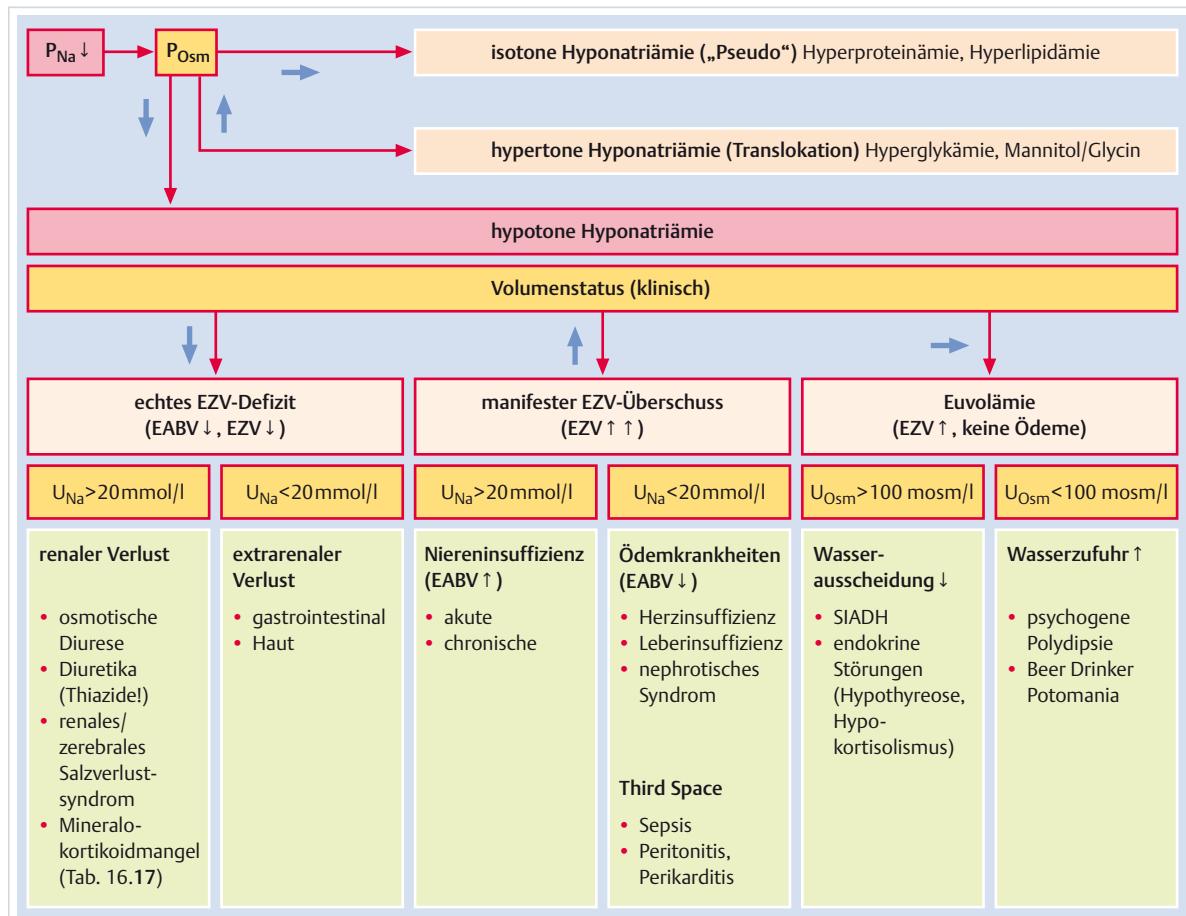


Abb. 16.7 Differenzialdiagnostisches Vorgehen bei Hyponatriämie. Die wichtigsten Parameter sind die Osmolalität im Serum, der Volumenstatus und schließlich die Urinosmolalität und -natriumkonzentration. EABV: effektives arterielles Blutvolumen, EZV: Extrazellulärvolumen, SIADH: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion.

## Störungen der Homöostase

**Tab. 16.11** Differenzialdiagnose der hypotonen Hyponatriämie.

hypovoläme Hyponatriämie	euvoläme Hyponatriämie	hypervoläme Hyponatriämie
<b>extrarenale Verluste</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Haut: schwere Verbrennungen</li> <li>Gastrointestinaltrakt: Erbrechen mit metabolischer Alkalose, Diarröh, Ileus</li> </ul> <b>renale Verluste</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>osmotische Diurese: Glukosurie, Ketonurie, Bikarbonaturie</li> <li>Diuretika: speziell Thiazide!</li> <li>renale Salzverlustsyndrome: interstitielle Nephropathien, medullär-zystische Nieren-erkrankungen, proximale renal-tubuläre Azidose, angeborene tubuläre Störungen</li> <li>zerebrales Salzverlustsyndrom</li> <li>Zustände mit Mineralokortikoiddefizit (► Tab. 16.17)</li> </ul>	<b>übermäßige Wasseraufnahme</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>primäre psychogene Polydipsie</li> <li>beer drinker potomania</li> </ul> <b>Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ZNS-Erkrankungen: Tumoren, entzündliche Erkrankungen (Meningitis, Enzephalitis, Abszess), Schädel-Hirn-Trauma, ischämischer und hämorrhagischer Insult, Guillain-Barré-Syndrom, akute Psychose</li> <li>Tumor-Erkrankungen: Bronchial- und Pankreas-Karzinom, Lymphome u. a.</li> <li>Lungenerkrankungen: entzündliche Erkrankungen (Pneumonie, Abszess, Tuberkulose, Aspergillose), Asthma bronchiale, zystische Fibrose, respiratorische Insuffizienz</li> <li>Medikamente: ADH-Analoga (Desmopressin [DDAVP], Oxytocin), Chlorpropramid, Vincristin, Cyclophosphamid, Carbamazepin, trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, nichtsteroidale Antirheumatika, Narkotika</li> <li>postoperativer Zustand, andere Stress- und Schmerzzustände, Übelkeit und Erbrechen</li> </ul> <b>endokrine Erkrankungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Glukokortikoidmangel</li> <li>Hypothyreose</li> </ul> <b>Reset-Osmostat</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schwangerschaft</li> <li>chronische Malnutrition</li> </ul>	<b>Ödemkrankheiten mit sekundärem Hyperaldosteronismus</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Herzinsuffizienz</li> <li>nephrotisches Syndrom</li> <li>Leberzirrhose</li> </ul> <b>Niereninsuffizienz</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>akute</li> <li>chronische</li> </ul> <b>Flüssigkeitsverschiebung in einen dritten Raum (Third Space)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Muskelverletzung (Crush), Rhabdomyolyse</li> <li>Sepsis, Peritonitis, Pankreatitis</li> </ul>

- euvoläme Hyponatriämie:** mäßiger Überschuss an Gesamtkörperwasser ohne Ödembildung mit klinisch normalem Volumenstatus
- hypervoläme Hyponatriämie:** Überschuss an Gesamtkörperwasser und -natrium, wobei proportional mehr Wasser als Salz retiniert wurde

Wichtig zum Verständnis der hypervolämen Hyponatriämie im Rahmen von Ödemeinkrankungen ist die Tatsache, dass ADH bei Abfall des effektiven arteriellen Blutvolumens *nicht osmotisch* stimuliert wird; dies ist Ausdruck der *Priorität von Volumen- über Osmoregulation* zur Erhaltung der Perfusion lebenswichtiger Organe. Solche Störungen werden deshalb primär durch Korrektur des effektiven arteriellen Blutvolumens (z.B. durch Verbesserung des Herzminutenvolumens) korrigiert, während die euvoläme Hyponatriämie primär durch Wasserrestriktion und die hypovoläme Hyponatriämie primär durch Volumenersatz behandelt wird.

► **Diuretika.** Im klinischen Alltag ist die hypovoläme Hyponatriämie im Rahmen einer Diuretikamedikation am häufigsten.

### Merke

Es ist wichtig zu beachten, dass speziell *Thiaziddiuretika* zu einer hypovolämen Hyponatriämie prädestinieren.



Thiazide blockieren den Natriumtransport im distalen Tubulus. Wie alle anderen Diuretika beeinträchtigen sie damit die Urinverdünnung, dies jedoch *ohne* den interstitiellen Konzentrationsgradienten in der renalen Medulla, der in der Henle-Schleife aufgebaut wird, zu verändern. *Schleifendiuretika* hingegen haben ihren Wirkort in der aufsteigenden Henle-Schleife und beeinträchtigen deshalb Urinverdünnung *und* -konzentration, da sie den Aufbau des interstitiellen Konzentrationsgradienten hemmen. Kommt es nun, wie oben erwähnt, zu einer nicht osmotischen ADH-Stimulation im Rahmen eines intravasalen Volumenmangels, wird unter Thiazidmedikation viel effizienter Wasser retiniert als unter Schleifendiuretika, wodurch eine schwere Hyponatriämie in kurzer Zeit entstehen kann!

► **Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH).** Die häufigste Ursache einer euvolämen Hyponatriämie ohne Ödembildung ist das *SIADH (Schwartz-Bartter-Syndrom)*, das im Rahmen von ZNS-Erkrankungen, pulmonalen Erkrankungen, Tumoren und Medikamenten mit ADH-stimulierender oder ADH-ähnlicher Wirkung auftritt. Gemeinsamer Nenner ist die gestörte renale Wasserausscheidung infolge erhöhter ADH-Aktivität. Die typische Laborkonstellation umfasst:

- Hyponatriämie mit tiefer Serumosmolalität
- inadäquate Urinverdünnung ( $U_{Osm} > 100 \text{ mosm/l}$ ) und Natriurese ( $U_{Na} > 20 \text{ mmol/l}$ )
- Hypourikämie

Tiefe Harnsäurewerte unterscheiden das SIADH vom subklinischen Volumenmangel (z.B. im Rahmen eines Diuretikaabusus oder seltener eines zerebralen oder renalen Salzverlustsyndroms), der mit Hyperurikämie einhergeht.

Es ist wichtig, daran zu erinnern, dass die *postoperative Phase* aufgrund von Schmerzen und Übelkeit ein Zustand mit inadäquater ADH-Sekretion ist. Wenn Patienten direkt nach einer Operation mit hypotonen Kochsalz- oder mit Glukoseinfusionen volumensubstituiert werden, ist die Gefahr einer akuten schweren Hyponatriämie groß. Eine besondere Risikogruppe stellen junge Frauen nach gynäkologischen oder geburtshilflichen Operationen dar.

► **Andere Ursachen der euvolämen Hyponatriämie.** In der Differenzialdiagnose des SIADH sollten *endokrine Ursachen* ausgeschlossen werden (speziell Glukokortikoidmangel und Hypothyreose). Die Pathogenese der Hyponatriämie bei Glukokortikoidmangel ist erklärt durch den Wegfall eines direkten negativen Feedbacks von Cortisol auf die ADH-Ausschüttung.

Labordiagnostisch identisch mit dem SIADH ist eine Störung, die als *Reset-Osmostat* bezeichnet wird. Es liegt eine normale Osmorezeptorantwort vor, aber die Schwelle zur ADH-Sekretion liegt tiefer. Die Patienten weisen eine stabile milde Hyponatriämie im Bereich von 125–130 mmol/l auf. Typische Ursachen dafür sind die Schwangerschaft (via humanes Choriongonadotropin aus der Plazenta) und die chronische Malnutrition.

Das SIADH muss schließlich differenzialdiagnostisch von der *primären psychogenen Polydipsie* abgegrenzt werden. Bei Zufuhr von Wassermengen über 12 l pro Tag wird die renale Wasserausscheidungskapazität überfordert, und es entwickelt sich eine Hyponatriämie. Die Unterscheidung vom SIADH erfolgt einfach durch die Bestimmung der Urinosmolalität, die bei der Polydipsie und normaler Nierenfunktion < 100 mosm/l liegen sollte.

## Hypernatriämie ( $P_{Na} > 145 \text{ mmol/l}$ )

Hypernatriämie bedeutet Wassermangel im Extrazellulärraum im Verhältnis zum Natriumbestand und geht immer mit Hyperosmolalität einher. Wie bei der Hyponatriämie können unter Berücksichtigung des Volumenstatus 3 Zustände unterschieden werden, deren Differenzialdiagnose in ► Abb. 16.8 und ► Tab. 16.12 zusammengefasst ist:

- *hypovoläme Hypernatriämie*: Defizit an Gesamtkörperwasser und -natrium, wobei proportional mehr Wasser als Salz verloren gegangen ist.
- *euvoläme Hypernatriämie*: mäßiges Defizit an Gesamtkörperwasser bei normalem Gesamtkörperfennatrium und klinisch normalem Volumenstatus ohne Ödembildung.
- *hypervoläme Hypernatriämie*: Überschuss an Gesamtkörperwasser und -natrium, wobei proportional mehr Salz als Wasser retiniert wurde.

Hypernatriämie Störungen sind selten, da der Durstmechanismus bei freier Verfügbarkeit von Flüssigkeit die Wasserverluste über Haut, Gastrointestinaltrakt und Atmung effizient kompensiert. Ungenügende Wasserzufluhr kommt deshalb fast nur bei Patienten ohne Zugang zu freier Flüssigkeit vor („too small, too old, too sick“). Extra-renale reine Wasserverluste treten vor allem über die Lungen und die Haut auf (Hyperventilation bei Azidose, Fieber, Schwitzen), renale Wasserverluste bei den verschiedenen Formen des *Diabetes insipidus*. Die Unterscheidung erfolgt durch Bestimmung von  $U_{Osm}$ . Bei extra-renalen Verlusten ist der Urin konzentriert mit  $U_{Osm} > 800 \text{ mosm/l}$ , beim Diabetes insipidus hingegen verdünnt mit  $U_{Osm} < 300 \text{ mosm/l}$ .

► **Diabetes insipidus.** Der Diabetes insipidus ist charakterisiert durch Polyurie und Polydipsie und wird durch einen Mangel an ADH verursacht. Wir unterscheiden den *zentralen Diabetes insipidus* mit *mangelnder ADH-Sekretion* vom *nephrogenen Diabetes insipidus* mit *mangelnder ADH-Wirkung* (► Tab. 16.12). Der Erstere kommt angeboren oder erworben im Rahmen von verschiedenen zentralnervösen Erkrankungen als komplett oder partielle Form vor. Er kann mit der Gabe von exogenem Vasopressin in Form von Desmopressin (DDAVP) korrigiert werden. Im Gegensatz dazu spricht der nephrogene Diabetes insipidus nicht auf Desmopressin an. Er kommt als kongenitale Erkrankung vor (Mutationen im ADH-Rezeptor oder im Wasserkanal), aber auch erworben im Rahmen von interstitiellen und medullär-zystischen Nierenkrankungen, bei verschiedenen Elektrolytstörungen sowie durch Medikamente (Lithium). Eine Sonderform ist der Diabetes insipidus im Rahmen der *Schwangerschaft*, bei dem die Sekretion von Vasopressinase in der Plazenta zum *beschleunigten Abbau von ADH* führt.

## Störungen der Homöostase

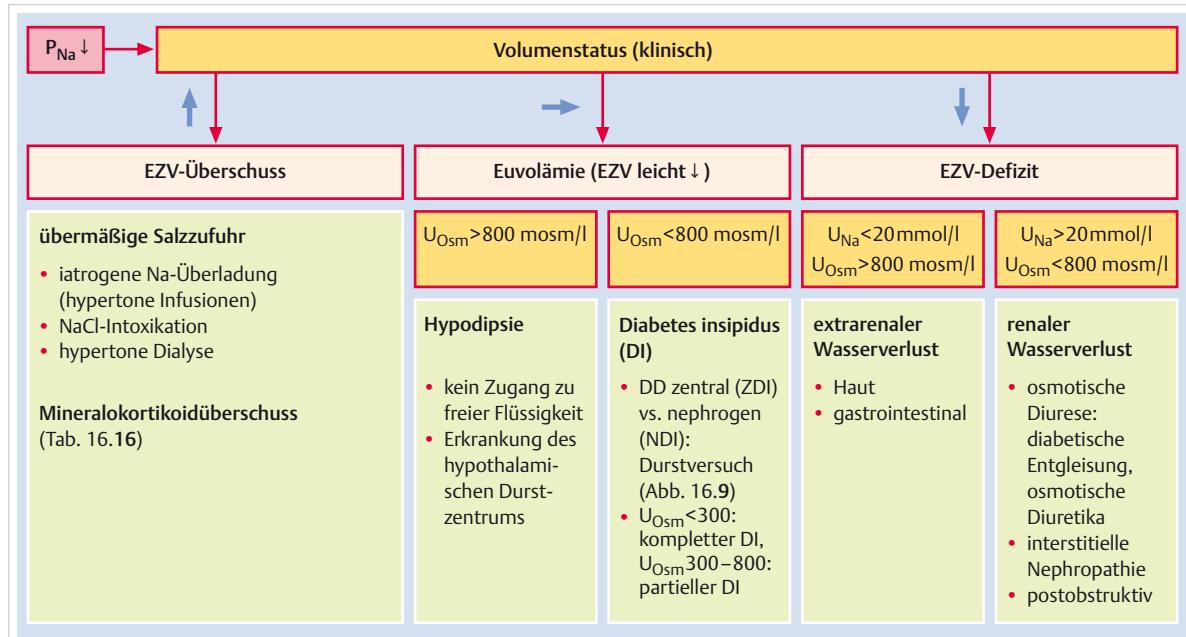


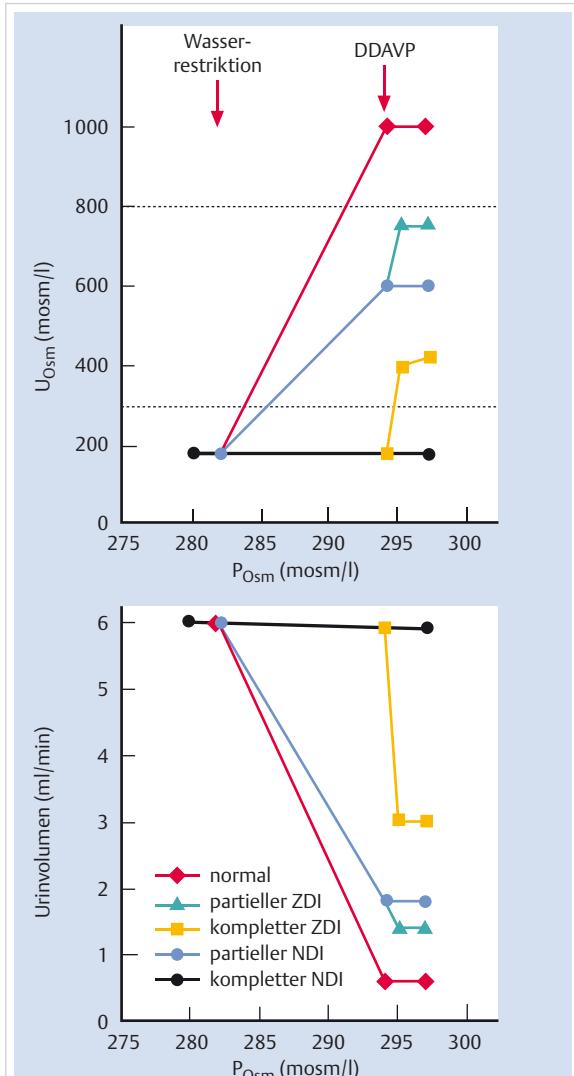
Abb. 16.8 Differenzialdiagnostisches Vorgehen bei Hypernatriämie. Die wichtigsten Parameter sind der Volumenstatus und schließlich die Urinosmolalität und -natriumkonzentration. DD: Differenzialdiagnose, EZV: Extrazellulärvolumen, NDI: nephrogenes Diabetes insipidus, ZDI: zentraler Diabetes insipidus.

Tab. 16.12 Differenzialdiagnose der Hypernatriämie.

hypovoläme Hypernatriämie	euvoläme Hypernatriämie	hypervoläme Hypernatriämie
<p><b>extrarenale Verluste</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Haut: sehr starkes Schwitzen, schwere Verbrennungen</li> <li>Gastrointestinaltrakt: Diarröh, Sonden und Fisteln</li> </ul> <p><b>renale Verluste</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>osmotische Diurese: entgleister Diabetes mellitus, osmotische oder Schleifendiuretika</li> <li>renale Salzverlustsyndrome: interstitielle Nephropathien, zystische Nierenerkrankungen, nach Obstruktion und akutem Nierenversagen (polyurische Phase)</li> </ul>	<p><b>verminderte Wasseraufnahme</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten mit eingeschränktem Zugang zu Flüssigkeit (Kinder, schwer kranke und alte Patienten)</li> <li>fehlendes Durstgefühl (hirnorganische Störung im hypothalamischen Durstzentrum)</li> </ul> <p><b>extrarenale Verluste</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lungen: Hyperventilation bei metabolischer Azidose, Fieber und maschineller Beatmung</li> <li>Haut: Schwitzen, Fieber</li> </ul> <p><b>renale Verluste bei zentralem Diabetes insipidus</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>angeboren:           <ul style="list-style-type: none"> <li>dominant: Mutation im Vasopressin-Gen</li> <li>rezessiv: Wolfram-Syndrom (DIDMOAD: Diabetes insipidus, Diabetes mellitus, optic atrophy, deafness)</li> </ul> </li> <li>erworben:           <ul style="list-style-type: none"> <li>ZNS-Erkrankungen (Trauma, Tumor, Entzündungen, granulomatöse Erkrankungen, Aneurysma, Guillain-Barré-Syndrom)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>renale Verluste bei nephrogenem Diabetes insipidus</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>angeboren:           <ul style="list-style-type: none"> <li>X-linked: Mutationen im Gen des V<sub>2</sub>-Rezeptors für ADH</li> <li>rezessiv: Mutationen im Gen des Wasserkanals Aquaporin-2</li> </ul> </li> <li>erworben:           <ul style="list-style-type: none"> <li>interstitielle Nierenkrankheiten (Analgetika, Zystennieren, Obstruktion, Myelom, Sarkoidose), chronische Niereninsuffizienz, Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hyperkalzämie), Medikamente (Lithium, Tetrazykline), Amphotericin</li> </ul> </li> </ul> <p><b>renale Verluste bei Gestationsdiabetes insipidus</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vasopressinase der Plazenta</li> </ul>	<p><b>übermäßige Salzzufuhr</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hypertone Infusionslösungen (speziell NaHCO<sub>3</sub>)</li> <li>hypertone Dialyse</li> <li>NaCl-Tabletten</li> </ul> <p><b>endokrine Erkrankungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>primärer Hyperaldosteronismus</li> <li>Hyperkortisolismus</li> </ul>

**Merke****M!**

Die Differenzialdiagnose zwischen zentralem und nephrogenem Diabetes insipidus wird mithilfe eines Durstversuchs und nachfolgender subkutaner Gabe von DDAVP gestellt. Typische Resultate eines solchen Tests sind in ► Abb. 16.9 gezeigt.



**Abb. 16.9 Schematische Darstellung eines Durstversuchs.** Der Durstversuch wird verwendet zur Unterscheidung des zentralen (ZDI) vom nephrogenen (NDI) Diabetes insipidus. Gezeigt wird der Verlauf der Urinosmolalität sowie des Urinvolumens nach einer Phase von Wasserrestriktion und anschließender Gabe eines synthetischen Analogons von ADH (DDAVP).

## 16.4 Störungen des Kaliumhaushaltes

### 16.4.1 Pathophysiologie der Kaliumregulation

#### Interne und externe Kaliumbilanz

► **Kaliumshifts – interne Bilanz.** Die Plasmakaliumkonzentration ist in engen Grenzen reguliert (3,5–5 mmol/l). Kurzfristige Änderungen in der Plasmakaliumkonzentration werden durch Kaliumshifts zwischen Intra- und Extrazellulärraum kompensiert. Folgende Faktoren bestimmen die transzellulären Kaliumshifts und damit die interne Kaliumbilanz:

- **Der Säure-Basen-Haushalt:** Bei Azidose strömen Protonen entlang dem Konzentrationsgradienten in die Zelle. Zur Aufrechterhaltung der Elektroneutralität treten Kaliumpartikel aus. Bei Alkalose passiert das Umgekehrte. So mit ist Hyperkaliämie meist mit Azidose, Hypokaliämie mit Alkalose assoziiert (s. Kap. 16.2.3 Abschnitt „Analyse von Elektrolyt-Patterns“).
- **Verschiedene Hormonsysteme:** Insulin und Katecholamine führen zum Einstrom von Kalium in die Zellen via Stimulation der Na-K-ATPase. Beide Effekte werden bei Hyperkaliämie auch therapeutisch genutzt.
- **Die Osmolalität:** Ein Anstieg der Osmolalität im Extrazellulärraum führt zum Ausstrom zuerst von Wasser und dann sekundär von Kaliumpartikeln aus der Zelle, bedingt durch den erhöhten Kaliumgradienten. Als Faustregel gilt: Pro 10 mosm/l steigt die Kaliumkonzentration um 0,6 mmol/l an.

► **Renale Ausscheidung – externe Bilanz.** Die Kaliumausscheidung ist äußerst effizient und erfolgt zu 90 % über die Niere und zu 10 % über den Darm. Die Kaliumausscheidung in der Niere ist von 2 Parametern abhängig: von der *mineralokortikoiden Aktivität* und vom *distalen Natriumangebot* (=Natriurese: Anlieferung von Natrium im Sammelrohr). Nur wenn sich diese beiden Parameter in der gleichen Richtung verändern, tritt eine Kaliumstörung auf (zur Übersicht: ► Tab. 16.13).

## Störungen der Homöostase

III

Tab. 16.13 Determinanten der renalen Kaliumausscheidung.

Klinische Situationen			Determinante		Kaliumhomöostase	
Pathophysiologie (primäre Störung)	Volumen- status	Beispiel	distales Natrium- angebot	Mineralokortikoidaktivität	renale Kalium- ausscheidung	Serum- kalium
EZV-Defizit	↓ ↓	Blutung	↓	↑	→	→
EZV-Überschuss	↑ ↑	NaCl-Infusion	↑	↓	→	→
Mineralokortikoiddefizit	↓	Morbus Addison	↓	↓ ↓	↓	↑
Mineralokortikoidüber- schuss	↑	Morbus Conn	↑	↑ ↑	↑	↓
vermindertes distales Natriumangebot	↑	Niereninsuffizienz	↓ ↓	↓	↓	↑
erhöhtes distales Natriumangebot	↓	Diuretika	↑ ↑	↑	↑	↓

Doppelpfeile geben die primäre Störung an. EZV: Extrazellulärvolumen.

Tab. 16.14 Interpretation des transtubulären Kaliumgradienten (TTKG)\*.

Hypokaliämie ( $P_K < 3,5$ )		Hyperkaliämie ( $P_K > 5,0$ )
renale Störung	>6 renaler K-Verlust (z. B. Hyperaldosteronismus)	<(5–)7 renale K-Retention (z. B. Hypoaldosteronismus)
Grauzone	2–6	7–10
extrarenale Störung	<2 extrarenaler K-Verlust (z. B. Diarröh)	>10 übermäßige K-Zufuhr, rascher Zellzerfall

\* Normwert für Nierengesunde mit ausgewogener Diät und Normokaliämie: 8–10

## Hormone mit mineralokortikoider Aktivität

Die wichtigsten Hormone mit mineralokortikoider Aktivität sind *Aldosteron* und *11-Desoxycorticosteron*. Aldosteron wird in der Nebennierenrinde synthetisiert. Seine Sekretion wird einerseits durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems bei renaler Hypoperfusion, andererseits direkt durch Hyperkaliämie stimuliert. Hormone mit mineralokortikoider Wirkung haben 2 hauptsächliche Wirkungen im Sammelrohr: eine Stimulation der basolateralen Na-K-ATPase und eine Stimulation des luminalen Natriumkanals (ENaC). Der Nettoeffekt ist eine *vermehrte Natriumrückresorption* kombiniert mit einer *vermehrten Kaliumausscheidung*.

Neben Aldosteron bindet *Cortisol* mit vergleichbarer Affinität an den mineralokortikoiden Rezeptor. Dieser Nebeneffekt wird jedoch verhindert durch ein Enzym namens *11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2* (11β-HSD2), das Cortisol unmittelbar in Cortison umwandelt. Letzteres hat nur glukokortikoidre Wirkung. Angeborene und erworbene Störungen mit verminderter 11β-HSD2-Aktivität führen deshalb zu Mineralokortikoidüberschuss.

## 16.4.2 Differenzialdiagnostisches Management

► **Labordiagnostik.** Bei der Analyse von Kaliumstörungen sollte immer zuerst an ein Artefakt im Rahmen der Präanalytik gedacht werden. Bei der *Pseudohyperkaliämie* steigen die Kaliumwerte durch Zytolyse in vitro an. Dies wird bei sehr hohen Zellzahlen (Thrombozytose, chronisch myeloische Leukämie), bei In-vitro-Hämolyse (lange Transportzeiten ins Labor) sowie bei schwierigen Blutentnahmen (Staubbindenhyperkaliämie) beobachtet. Umgekehrt kann eine *Pseudohypokaliämie* durch transzelluläre Shifts bei intravenöser Insulingabe kurz vor der Blutentnahme und ebenfalls bei hohen Zellzahlen auftreten.

Die Beurteilung der *renalen Kaliumausscheidung* kann approximativ anhand der Kaliumkonzentration im Spoturin ( $U_K$ ) erfolgen. Eine genauere Beurteilung erlaubt der *transtubuläre Kaliumgradient* (TTKG), der für die gleichzeitige renale Natrium- und Wasserausscheidung korrigiert und wie folgt berechnet wird:

$$TTKG = \frac{U_K \times P_{Osm}}{P_K \times U_{Osm}}$$

Die Interpretation des TTKG ist von der jeweiligen Serumkaliumkonzentration abhängig (► Tab. 16.14).

Tab. 16.15 Zeichen von Kaliumstörungen.

	Hypokaliämie	Hyperkaliämie
Allgemeinsymptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>Müdigkeit, Adynamie</li> <li>Nausea, Erbrechen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Müdigkeit</li> <li>Nausea, Erbrechen</li> </ul>
Skelettmuskulatur	<ul style="list-style-type: none"> <li>Muskelschwäche</li> <li>reduzierter Muskeltonus → Hyperpolarisationsblock mit Paralyse</li> <li>Rhabdomyolyse (schwere Fälle)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rasche Ermüdbarkeit</li> <li>gesteigerte Erregbarkeit → Depolarisationsblock mit Paralyse</li> </ul>
glatte Muskulatur	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obstipation, Ileus</li> <li>Blasenmotilitätsstörung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ileus</li> </ul>
Herzmuskulatur	<ul style="list-style-type: none"> <li>erhöhte Digitalisempfindlichkeit</li> <li>Arrhythmien (bis Asystolie)</li> <li>EKG: T-Abflachung, U-Welle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>verminderte Digitalisempfindlichkeit</li> <li>Arrhythmien (bis Kammerflimmern)</li> <li>EKG: überhöhte T-Welle, QRS-Verbreiterung, Blockbilder</li> </ul>
assoziierte metabolische Störungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>metabolische Alkalose</li> <li>nephrogener Diabetes insipidus</li> <li>Glukoseintoleranz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>metabolische Azidose</li> </ul>

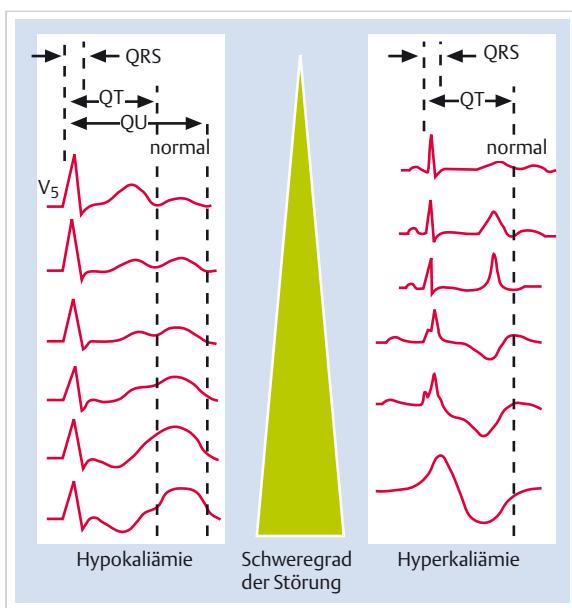


Abb. 16.10 Typische EKG-Veränderungen bei Kaliumstörungen in Abhängigkeit von ihrem Schweregrad. Typisch für die Hypokaliämie ist die Ausbildung einer U-Welle, typisch für die Hyperkaliämie sind eine QRS-Verbreiterung sowie die Verlängerung des QT-Intervales.

► **Klinische Diagnostik.** Die klinischen Symptome von Kaliumstörungen sind durch Änderungen in der *neuro-muskulären Erregbarkeit* gekennzeichnet. In ► Tab. 16.15 sind diese Symptome für beide Störungen systematisch zusammengefasst. Die typischen EKG-Veränderungen bei Hypo- und Hyperkaliämie sind in ► Abb. 16.10 dargestellt.

## 16.4.3 Hypo- und Hyperkaliämie

### Hypokaliämie ( $P_K < 3,5 \text{ mmol/l}$ )

Eine Hypokaliämie entsteht durch

- verminderde Zufuhr,
- transzelluläre Shifts und
- erhöhte Verluste.

Eine Übersicht über die Ursachen findet sich in ► Tab. 16.16 und ► Abb. 16.11.

### Hypokaliämie durch transzelluläre Shifts (interne Bilanzstörung)

Pathogenetisch können 2 Situationen unterschieden werden:

- **Massiv erhöhte Zellproliferation**, bei der Kalium zur Zellneubildung verbraucht wird. Beispiele dafür sind rasch wachsende Tumoren. Der gleiche Mechanismus spielt eine Rolle bei der Therapie der schweren perniziösen Anämie und der schweren Malnutrition (Refeeding-Syndrom).
- Eine **Kaliumverschiebung vom Extra- in den Intrazellulärraum bei konstanter Zellzahl** wird in folgenden Situationen beobachtet: Insulintherapie (speziell bei der diabetischen Entgleisung), Alkalose, endogene und exogene Katecholamine, Hyperthyreose und bestimmte Medikamente. Als genetische Störung ist die *familiäre periodische hypokaliämische Lähmung* bekannt, bei der unter dem Einfluss von adrenergen Stimuli (wie Sport und Insulinkretion (bei kohlenhydratreicher Nahrung) eine Hypokaliämie mit Lähmungssymptomatik provoziert wird.

## Störungen der Homöostase

**Tab. 16.16** Differenzialdiagnose der Hypokaliämie.

Ursachen der Hypokaliämie	
<b>Hypokaliämie durch verminderte Zufuhr</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malnutrition: Kwashiorkor, Anorexie/Bulimie, chronischer Alkoholismus u. a.</li> </ul>	
<b>Hypokaliämie durch transzelluläre Shifts (interne Bilanzstörung)</b>	
Zustände mit erhöhter Zellproliferation	Kaliumverschiebung EZR → IZR
<ul style="list-style-type: none"> <li>• rasch wachsende Tumoren (Lymphome, Leukämien, kleinzelliges Bronchuskarzinom)</li> <li>• Vitamin-B<sub>12</sub>-Therapie der schweren Perniziose</li> <li>• Therapie der schweren Malnutrition (Refeeding-Syndrom)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metabolische Alkalose</li> <li>• Insulin</li> <li>• Katecholamine (endogen: Stress, Delirium tremens; exogen: betaadrenerge Stimulatoren, Vasopressoren)</li> <li>• andere Medikamente (Theophyllin, Chloroquin, Verapamil)</li> <li>• Hyperthyreose</li> <li>• genetische Störung: familiäre periodische hypokaliämische Lähmung (Auslöser: körperliche Anstrengung, kohlenhydratreiche Nahrung)</li> </ul>
<b>Hypokaliämie durch vermehrte extrarenale Verluste</b>	
Gastrointestinaltrakt	Haut
<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute Diarröh, enterale Fisteln</li> <li>• Malabsorption: Sprue, Morbus Crohn u. a.</li> <li>• Medikamente: Laxanzien, Ionenaustauscher</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• massives Schwitzen</li> </ul>
<b>Hypokaliämie durch vermehrte renale Verluste</b>	
erhöhtes distales Natriumangebot und Hypotonie	Mineralokortikoidüberschuss und Hypertonie
<p><i>erworbenen Störungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diuretikatherapie (= häufigste Ursache): alle Klassen außer Kaliumsparer</li> <li>• Bikarbonaturie: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ metabolische Alkalose</li> <li>◦ proximale renal-tubuläre Azidose</li> </ul> </li> <li>• andere Anionen im Urin: Penizilline, Ketone</li> <li>• Magnesiummangel (meist medikamentöser Ursache: Diuretika, Aminoglykoside, Cisplatin, Amphotericin B, Foscarnet)</li> </ul> <p><i>genetische Störungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bartter-Syndrom (mit Hyperkalziurie und leichter Hypomagnesiämie; verschiedene Formen)</li> <li>• Gitelman-Syndrom (mit Hypokalziurie und deutlicher Hypomagnesiämie)</li> </ul>	<p><i>erworbenen Störungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hyperreninämischer Hyperaldosteronismus: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Nierenarterienstenose</li> <li>◦ Renin produzierender Tumor</li> </ul> </li> <li>• hyporeninämischer Hyperaldosteronismus: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Aldosteron sezernierendes Nebennierenrindenadenom (Conn)</li> <li>◦ bilaterale adrenale Hyperplasie</li> </ul> </li> <li>• „Pseudohyperaldosteronismus“: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Hyperkortisolismus (hypophysär, adrenal, ektopisch)</li> <li>◦ erworbener 11β-HSD2-Mangel (Lakritzkonsum, Carbenoxolon)</li> <li>◦ Desoxycorticosteron produzierender Tumor</li> <li>◦ iatrogene Mineralo- und Glukokortikoidtherapie</li> </ul> </li> </ul> <p><i>genetische Störungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hyporeninämischer Hyperaldosteronismus: glukokortikoidsuppressibler Hyperaldosteronismus (Fusionsgen der Aldosteronsynthetase mit dem Promotor der 11β-Hydroxylase; „glucocorticoid-remediable aldosteronism“ GRA)</li> <li>• „Pseudohyperaldosteronismus“: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Liddle-Syndrom (aktivierende Natriumkanalmutation im distalen Nephron)</li> <li>◦ aktivierende Mineralokortikoidrezeptormutation (S 810L)</li> <li>◦ angeborener 11β-HSD2-Mangel („apparent mineralocorticoid excess“ AME)</li> <li>◦ Aldosteronbiosynthesedefekte mit Ansammlung von Desoxycorticosteron (11β-/17α-Hydroxylase-Mangel)</li> </ul> </li> </ul>

## Hypokaliämie durch vermehrte Verluste (externe Bilanzstörung)

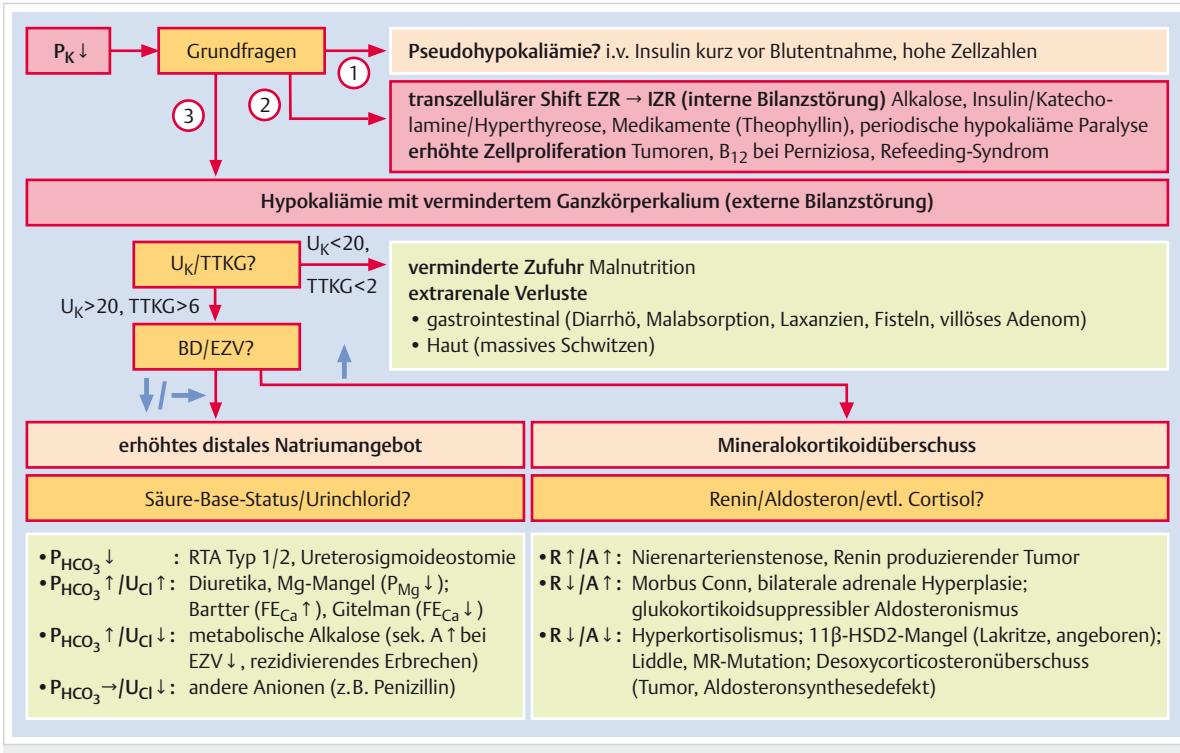
Unter physiologischen Umständen wird nur 10 % des Kaliums *extrarenal* im Gastrointestinaltrakt ausgeschieden. Akute Diarröh kann jedoch zu vermehrtem Kaliumverlust und Ausbildung einer Hypokaliämie führen. In selteneren Fällen sind Medikamente dafür verantwortlich (Laxanzienabusus, Überdosierung von kaliumbindenden Ionenaustauschern).

### Merke

Die weitaus häufigste Ursache einer Hypokaliämie ist der renale Kaliumverlust. Im Vordergrund steht dabei der Gebrauch von Schleifen- und Thiaziddiuretika.



Wie eingangs erwähnt (s. ▶ Tab. 16.13), beeinflussen hauptsächlich 2 Parameter die *renale Kaliumausscheidung*: distales Natriumangebot und Mineralokortikoidaktivität. Bei Hypokaliämie können unterschieden werden:



**Abb. 16.11 Differenzialdiagnostisches Vorgehen bei Hypokaliämie.** Wichtigste Parameter sind dabei die Urinkaliumausscheidung ( $U_K$  oder TTKG) und der Blutdruck (BD). Bei Störungen mit erhöhtem distalem Natriumangebot können Blutgasanalyse und Urinchloridkonzentration weiterhelfen, bei Mineralokortikoidüberschuss die Renin- und Aldosteronbestimmung. A: Aldosteron, EZR: Extrazellulärraum, IZR: Intrazellulärraum, R: Renin, RTA: renal-tubuläre Azidose, TTKG: transtubulärer Kaliumgradient.

- Störungen mit primär erhöhtem distalem Natriumangebot (und somit EZV-Kontraktion und Hypotonie) und
- Störungen mit Mineralokortikoidüberschuss (und somit EZV-Expansion und Hypertonie)

Für beide Konstellationen sind erworbene und genetische Ursachen bekannt und in ► Tab. 16.16 zusammengefasst. Zur vertieften Analyse von solchen *Elektrolytpatterns* s. Kap. 16.2.3 und ► Abb. 16.4.

## Hyperkaliämie ( $P_K > 5.0 \text{ mmol/l}$ )

Eine Hyperkaliämie entsteht durch

- erhöhte Zufuhr,
- transzelluläre Shifts und
- verminderte Ausscheidung.

Eine Übersicht über die Ursachen findet sich in ► Tab. 16.17 und ► Abb. 16.12.

## Hyperkaliämie durch transzelluläre Shifts (interne Bilanzstörung)

- Pathogenetisch werden 2 Mechanismen unterschieden:
- Massiver Zellzerfall:** Beispiele dafür sind die massive Hämolys, die Rhabdomyolyse sowie das Tumolysis-Syndrom im Rahmen der Therapie von Leukämien und Lymphomen mit hohem Tumorvolumen. Klassisch sind dabei kombinierte Elektrolytstörungen mit Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hypokalzämie und Hyperurikämie.
  - Eine Kaliumumverteilung vom Intra- in den Extrazellulärraum bei konstanter Zellzahl** erfolgt in folgenden Situationen: metabolische und respiratorische Azidose, Insulinmangel, medikamentös bedingt (z. B. Betablocker oder Succinylcholin). Als genetische Störung ist die *familiäre periodische hyperkaliämische Lähmung* zu nennen, bei der eine Natriumkanalmutation zur anstrengungsinduzierten Hyperkaliämie mit Paralysesymptomen führt.

## Störungen der Homöostase

**Tab. 16.17** Differenzialdiagnose der Hyperkaliämie.

### Ursachen der Hyperkaliämie

#### Hyperkaliämie durch erhöhte Zufuhr\*

##### orale Aufnahme

- kaliumreiche Nahrung (Früchte, Trockenfrüchte, Schokolade, Streuwürzen)
- orale Kaliumchlorid- oder Kaliumzitrattherapie

##### intravenöse Zufuhr

- kaliumhaltige Infusionen (Hochdosispenizillin, Bluttransfusionen)

#### Hyperkaliämie durch transzelluläre Shifts (interne Bilanzstörung)

##### Zustände mit erhöhtem Zellzerfall

- massive Hämolyse
- Rhabdomyolyse
- maligne Hyperthermie
- Tumolyse-Syndrom

##### Kaliumverschiebung IZR → EZR

- metabolische Azidose
- Insulinmangel
- Medikamente: Betablocker, Digoxin, Succinylcholin
- genetische Störung: familiäre periodische hyperkaliämische Lähmung (Auslöser: körperliche Anstrengung)

#### Hyperkaliämie durch verminderte renale Ausscheidung

##### vermindertes distales Natriumangebot

##### erworben Störungen:

- akute und chronische Niereninsuffizienz (= häufigste Ursache)
  - renal-parenchymatos
  - postrenal

##### Mineralokortikoiddefizit

##### erworben Störungen:

- hyperreninämischer Hypoaldosteronismus:
  - Nebennierenrindeninsuffizienz mit kombiniertem Mineralo- und Glukokortikoidmangel = Morbus Addison (autoimmun, Tuberkulose)
  - selektiver Mineralokortikoidmangel durch Medikamente (ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker, Heparin)
- hyporeninämischer Hypoaldosteronismus (meist kombiniert mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz und RTA Typ 4):
  - diabetische Nephropathie
  - tubulointerstitielle Erkrankungen
  - Medikamente: NSAR, Cyclosporin
- Aldosteronresistenz
  - Schädigung der Sammelrohre im Rahmen von tubulointerstitiellen Nephropathien, Sichelzellanämie, Amyloidose, obstruktiver Nephropathie u. a.
  - Medikamente: kaliumsparende Diuretika (Na-Kanal-Blocker: Amilorid, Triamteren; Mineralokortikoidrezeptorblocker: Spironolacton), Digoxin (Na-K-ATPase-Blocker)

##### genetische Störung:

- Pseudohypoaldosteronismus Typ 2 = Gordon-Syndrom (aktivierende Mutation der Proteinkinase WNK im distalen Nephron → vermehrte Na-Rückresorption = „umgekehrtes Gitelman-Syndrom“)

##### genetische Störungen:

- hyperreninämischer Hypoaldosteronismus:
  - kombinierter Mineralo- und Glukokortikoidmangel bei verschiedenen Formen des adrenogenitalen Syndroms mit bilateraler adrenaler Hyperplasie (3-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-/21-Hydroxylase-/11-Hydroxylase-Defekt)
  - selektiver Aldosteronmangel (Aldosteronsynthasedefekt)
- Pseudohypoaldosteronismus (Aldosteronresistenz):
  - Pseudohypoaldosteronismus Typ 1A (dominant; inaktivierende Mineralokortikoidrezeptormutation)
  - Pseudohypoaldosteronismus Typ 1B (rezessiv; inaktivierende Natriumkanalmutation = „umgekehrtes Liddle-Syndrom“)

\* Achtung: Diese Faktoren sind meist nur relevant bei gleichzeitig verminderter renaler Kaliumausscheidung!

ACE: Angiotensin Converting Enzyme, NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika, RTA: renal-tubuläre Azidose

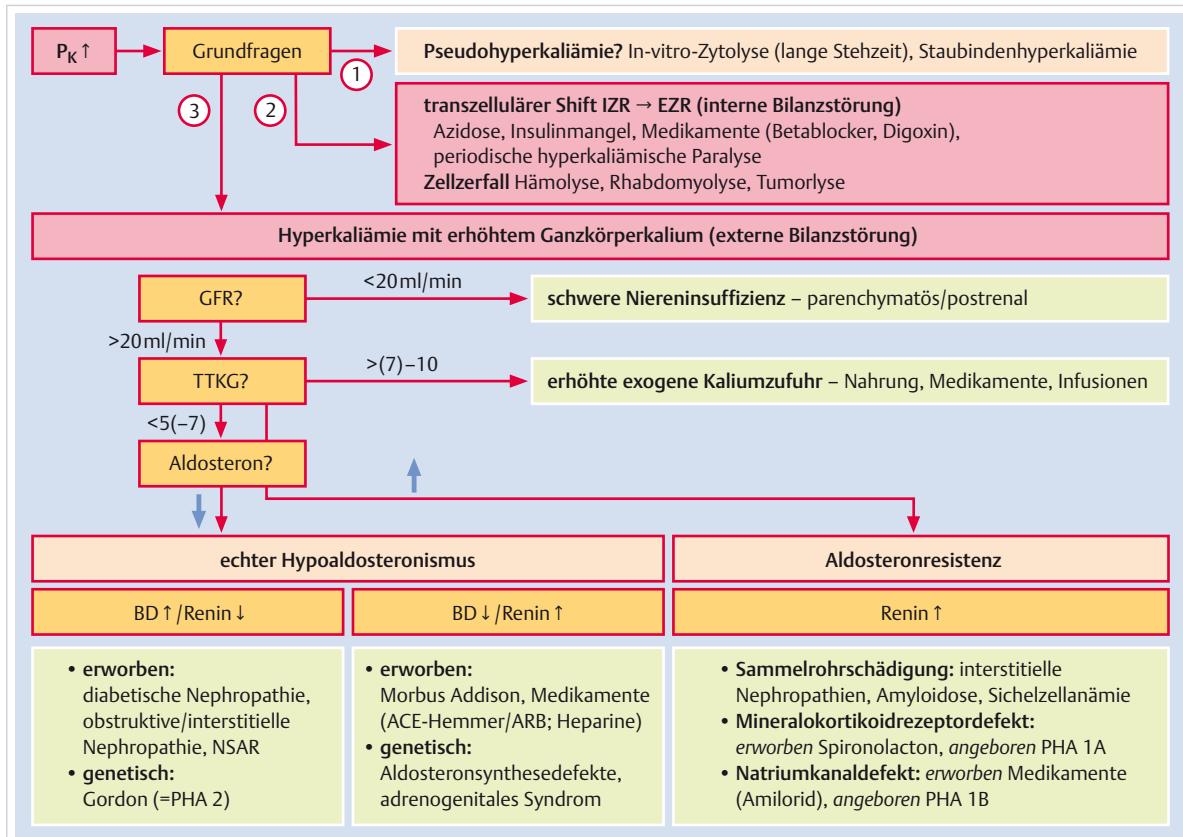
### Hyperkaliämie durch verminderte Ausscheidung (externe Bilanzstörung)

Über 90% des Kaliums wird über die Nieren ausgeschieden, weshalb Ausscheidungsstörungen immer renal bedingt sind.

### Merke

Die renale Kaliumausscheidung ist sehr effizient, sodass Änderungen der Kaliumzufuhr nur dann zu einer relevanten Störung führen, wenn gleichzeitig die renale Ausscheidung beeinträchtigt ist.





**Abb. 16.12 Differenzialdiagnostisches Vorgehen bei Hyperkaliämie.** Die wichtigsten Parameter zur Analyse sind die Nierenfunktion (Kreatinin, Harnstoff, GFR), der Aldosteronspiegel und der Blutdruck. Eine zusätzliche Reninbestimmung kann in speziellen Situationen hilfreich sein. ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker, BD: Blutdruck, EZR: Extrazellulärraum, IZR: Intrazellulärraum, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, PHA: Pseudohypoaldosteronismus, TTKG: transtubulärer Kaliumgradient

Wie eingangs erwähnt (►Tab. 16.13), beeinflussen hauptsächlich 2 Parameter die *renale Kaliumausscheidung*: distales Natriumangebot und Mineralokortikoidaktivität. Bei Hyperkaliämie können unterschieden werden:

- Störungen mit primär vermindertem distalem Natriumangebot (und somit EZV-Expansion und Hypertonie) und
- Störungen mit Mineralokortikoiddefizit (und somit EZV-Kontraktion und Hypotonie)

Für beide Konstellationen sind erworbene und genetische Ursachen bekannt und in ►Tab. 16.17 zusammengefasst. Zur vertieften Analyse von solchen *Elektrolytpatterns* s. Kap. 16.2.3 und ►Abb. 16.4.

► **Niereninsuffizienz.** Klassisches Beispiel für das reduzierte distale Natriumangebot sind alle Formen der *parenchymatösen und postrenalen akuten und chronischen Niereninsuffizienz*. Der Verlust an Nephronen führt zur Reduktion der glomerulären Filtrationsrate und schlussendlich zu einer Reduktion der Natriurese mit Natrium-

und Wasserretention, verminderter Kaliumausscheidung und Hypertonie. Die oft gleichzeitig vorhandene Azidose verschärft zudem die Hyperkaliämie. Im Unterschied dazu führt die reine Volumendepletion mit prärenaler Niereninsuffizienz initial nicht zur Hyperkaliämie, da die Kaliumausscheidung durch den sekundären Hyperaldosteronismus kompensiert wird.

## 16.5 Störungen des Säure-Base-Haushaltes

### 16.5.1 Pathophysiologie der Säure-Base-Regulation

#### Grundlagen zum Säure-Base-Haushalt

Der Säuregrad einer Flüssigkeit ist bestimmt durch ihren Gehalt an freien Protonen ( $H^+$ ) und wird angegeben als pH-Wert, der sich wie folgt berechnet:

$$pH = -\log [H^+]$$

## Störungen der Homöostase

Der pH-Wert ist abhängig vom Konzentrationsverhältnis von Säuren (= Protonenspender) und Basen (= Protonenakzeptoren) in dieser Flüssigkeit. Chemisch kann dieses Gleichgewicht wie folgt geschrieben werden:



(HA: Säure, A<sup>-</sup>: Base)

Die Stärke einer Säure wird durch ihren spezifischen pK<sub>a</sub>-Wert charakterisiert, der mit dem pH-Wert in folgender Beziehung steht:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

Unter physiologischen Bedingungen fallen im Körper sowohl Säuren wie Basen an, einerseits durch Zufuhr aus der Nahrung, andererseits durch Metaboliten aus dem Intermediärstoffwechsel. Insgesamt übertrifft der Säureanfall die Baseproduktion, sodass ohne spezifische Protonenausscheidungsmechanismen der Körper allmählich übersäuern würde. Der Hauptanteil fällt als *Kohlensäure* an, die zu Kohlendioxid umgewandelt und dann über die Lunge abgeatmet wird. Im Gegensatz dazu müssen sog. *fixe Säuren*, die nicht zu CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O abgebaut werden können, über die Nieren ausgeschieden werden.

### Merke

M!

Als Faustregel gilt, dass der tägliche Nettoanfall von fixen Säuren, die über die Niere ausgeschieden werden müssen, ungefähr 1 mmol H<sup>+</sup>/kg KG oder 60–100 mmol beträgt.

## Kompensationsmechanismen von Säure-Base-Störungen

Die Stabilität des pH-Wertes ist entscheidend für viele vitale Funktionen. Insbesondere ist die normale Funktion der meisten Enzyme von einem stabilen pH-Wert abhängig. Der physiologische pH-Wert liegt zwischen 7,35 und 7,40, was einer Protonenkonzentration von 40–45 nmol/l entspricht.

Ein pH-Wert unter 6,8 (entsprechend [H<sup>+</sup>] > 160 nmol/l) oder über 7,8 (entsprechend [H<sup>+</sup>] < 16 nmol/l) ist in der Regel nicht mehr mit dem Leben vereinbar.

Übermäßiger Anfall von Säuren oder Basen wird vom Organismus durch 3 „Verteidigungslinien“ abgewehrt, die in ► Tab. 16.18 zusammengefasst sind. Wir unterscheiden dabei temporäre (Puffersysteme) und definitive Regulationssysteme (echte Ausscheidung von Säure oder Base).

► **Intrazelluläre und extrazelluläre Puffersysteme.** Als erste Verteidigungslinie können intrazelluläre und extrazelluläre Puffersysteme einen akuten Anfall von Säure oder Base abfangen und deren Effekt auf den pH abdämpfen. Puffersysteme entfalten ihre Wirkung innerhalb von Minuten. Die wichtigsten Systeme und ihr quantitativer Beitrag zur Gesamtpufferkapazität sind:

- *EZR*: Bikarbonat 40% (vgl. unten: respiratorische Kompensation)
- *IZR*: Proteine inkl. Hämoglobin 35% (vor allem die basische Aminosäure Histidin), organische Phosphate 25%

Die totale Pufferkapazität im Organismus beträgt ungefähr 1000 mmol H<sup>+</sup>, liegt also deutlich unter dem totalen täglichen Säurenanfall von ca. 20 000 mmol.

► **Respiratorische Kompensation.** Sie stellt die zweite Verteidigungslinie gegen Säureanfall dar, benutzt ebenfalls das Bikarbonatpuffersystem und entfaltet ihre Wirkung innerhalb von Stunden. Das Bikarbonatsystem ist ein offenes System, über das CO<sub>2</sub> via die Lunge abgeatmet und damit definitiv ausgeschieden werden kann. Es leistet quantitativ den größten Beitrag zur Säureausscheidung. Die Beziehung zwischen CO<sub>2</sub> und pH kann mit der *Henderson-Hasselbalch-Gleichung* beschrieben werden:

$$\text{pH} = \text{pK}_a(\text{H}_2\text{CO}_3) + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \times \text{pCO}_2}$$

► **Renale Kompensation.** Sie stellt die dritte Verteidigungslinie gegen Säureanfall dar und entfaltet ihre volle Wirkung erst nach Tagen. Die Niere benutzt dazu verschiedene Mechanismen:

**Tab. 16.18** Kompensationsmechanismen für Säure-Base-Störungen.

Stufe	Mechanismus	verwendetes Puffersystem	Puffer- bzw. Ausscheidungskapazität	Zeitbedarf
1	<b>Puffersysteme</b>			
	• intrazellulär	Proteine inkl. Hämoglobin, organische Phosphate		
	• extrazellulär	Bikarbonat		
2	<b>respiratorische Kompensation</b>		> 20 000 mmol/d	6–12 h
	• Ventilation	Bikarbonat		
3	<b>renale Kompensation</b>		30–350 mmol/d	2–5 Tage
	• Bikarbonatrückresorption	Bikarbonat		
	• Säureexkretion	Ammonium, Phosphat, andere titrierbare Säuren		

- tubuläre Rückresorption von Bikarbonat
- tubuläre Ausscheidung von Säure durch Protonierung von Ammoniak und titrierbarer Säure (titrable acid TA; vor allem Phosphat) im Urin

Die *Nettoausscheidung von Säure im Urin* (net acid excretion, NAE) kann wie folgt beschrieben werden (physiologische Normwerte werden in Klammern angegeben):

$$\text{NAE}(80\text{mmol}) = \text{NH}_4^+(40\text{mmol}) + \text{TA}(40\text{mmol}) - \text{HCO}_3^-(0\text{mmol})$$

Zu den 3 Komponenten dieser Gleichung lässt sich Folgendes sagen:

- Das *Bikarbonatsystem* der Niere leistet keinen Beitrag zur Nettosäureausscheidung, sondern garantiert lediglich die Regeneration von glomerulär filtriertem Bikarbonat (> 4 000 mmol/d).
- Die *titrierbare Säure* im Urin (im Wesentlichen Phosphat) hat einen  $\text{pK}_a$ -Wert von 6,8 und kann nicht aktiv reguliert werden; damit ist deren Kapazität zur Säureausscheidung bereits bei einem Urin-pH von 6,0 gesättigt und mit 40 mmol/d limitiert.
- Damit bleibt die *Ammoniumausscheidung* als Hauptmechanismus für die Regulation der renalen Säureausscheidung. Diese kann zwischen 30 und 350 mmol/d variiert werden und erfolgt durch aktive Protonenausscheidung in den interkalierten Zellen des Sammelerhöhrs, u. a. stimuliert durch Aldosteron.

## 16.5.2 Differenzialdiagnostisches Management

### Allgemeine Einteilung von Säure-Base-Störungen

Bei einem Nettosäureanfall (oder Nettoalkaliverlust) mit Abfall des extrazellulären pH unter 7,35 sprechen wir von einer *Azidose*. Analog führt der Nettoanfall von Alkali (oder Nettoverlust von Säure) zu einem Anstieg des extrazellulären pH, und wir sprechen bei einem pH von über 7,40 von einer *Alkalose*.

Die Störungen im Säure-Base-Haushalt können aufgrund ihrer Entstehungsweise eingeteilt werden in:

- *einfache* Störungen:
  - respiratorische Störungen mit primärer Veränderung des  $\text{pCO}_2$ : respiratorische Azidose/Aalkalose
  - metabolische Störungen mit primärer Veränderung von  $[\text{HCO}_3^-]$ : metabolische Azidose/Aalkalose
- *komplexe* (gemischte) Störungen:
  - Kombination von einer metabolischen und einer respiratorischen Störung
  - Kombination von zwei metabolischen Störungen
  - Tripelstörungen (zwei metabolische und eine respiratorische oder drei metabolische Störungen)

Sind komplexe Störungen additiv, d. h. zwei Azidosen oder zwei Alkalosen kombiniert, dann kann dies zu schweren bis lebensbedrohlichen pH-Veränderungen führen, während sich eine Azidose und eine Alkalose gegenseitig partiell oder seltener ganz neutralisieren. Komplexe Tripelstörungen treten vor allem bei schwerkranken Patienten auf der Intensivstation auf.

### Arterielle Blutgasanalyse zur Analyse einfacher Säure-Base-Störungen

Säure-Base-Störungen werden mithilfe der arteriellen Blutgasanalyse (ABGA) aus arteriellem Vollblut diagnostiziert. Eine *einfache Säure-Base-Störung* liegt vor, wenn die Kompensation der Grundstörung im erwarteten Bereich liegt. ► Tab. 16.19 zeigt die Befunde der Blutgasanalyse bei den 4 Grundstörungen des Säure-Base-Haushaltes, wobei Doppelpfeile die primäre Veränderung angeben.

► **Beurteilung der Kompensation.** Wie eingangs erwähnt, erfolgt die respiratorische Kompensation von metabolischen Störungen innerhalb von Stunden, während die renale Kompensation von respiratorischen Störungen Tage in Anspruch nimmt. Deshalb müssen zur Analyse von Kompensationsmechanismen bei den respiratorischen Störungen akute und chronische Formen unterschieden werden. Die Beurteilung der Kompensation kann auf mehrere Arten erfolgen:

Tab. 16.19 Grundstörungen des Säure-Base-Haushaltes und deren Kompensation.

Störung		pH	$\text{pCO}_2$	$[\text{HCO}_3^-]$	erwartete Kompensation	maximale Kompensation
respiratorische Azidose	akut	↓	↑↑	(↑)	$\Delta[\text{HCO}_3^-] = 0,1 \times \Delta\text{pCO}_2$	30 mmol/l
	chronisch	↓	↑↑	↑	$\Delta[\text{HCO}_3^-] = 0,35 \times \Delta\text{pCO}_2$	45 mmol/l
respiratorische Alkalose	akut	↑	↓↓	(↓)	$\Delta[\text{HCO}_3^-] = 0,2 \times \Delta\text{pCO}_2$	18 mmol/l
	chronisch	↑	↓↓	↓	$\Delta[\text{HCO}_3^-] = 0,4 \times \Delta\text{pCO}_2$	15 mmol/l
metabolische Azidose		↓	↓	↓↓	$\Delta\text{pCO}_2 = 1,2 \times \Delta[\text{HCO}_3^-]$	10 mmHg
metabolische Alkalose		↑	↑	↑↑	$\Delta\text{pCO}_2 = 0,6 \times \Delta[\text{HCO}_3^-]$	65 mmHg

Der Doppelpfeil gibt die primäre Veränderung an.

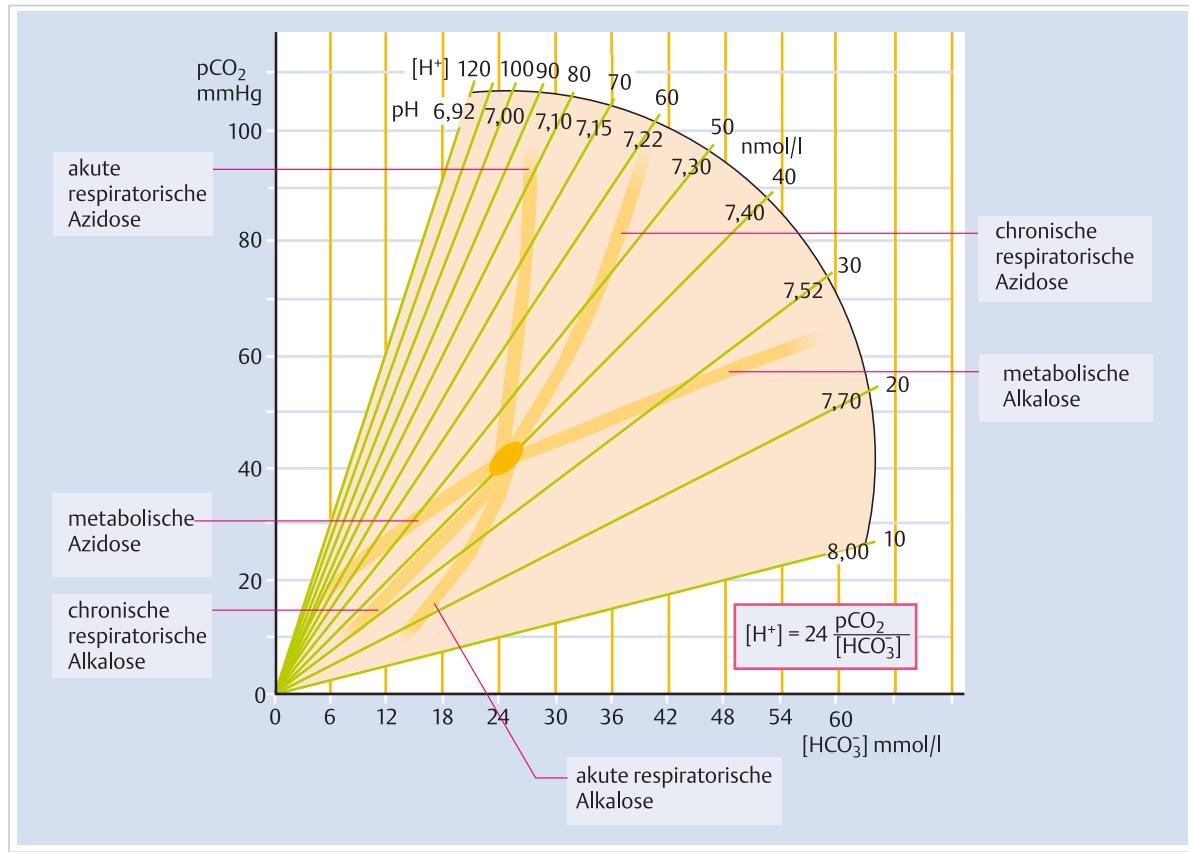


Abb. 16.13 Nomogramm zur Beurteilung von Säure-Basis-Störungen. Das abgebildete Diagramm beruht auf der Henderson-Hasselbalch-Gleichung. Finden sich die Schnittpunkte von  $\text{pCO}_2$  und  $[\text{HCO}_3^-]$  auf den dunkel dargestellten Abschnitten des Diagramms, sind am ehesten die dort angegebenen einfachen Störungen des Säure-Basis-Haushaltes anzunehmen. Schnittpunkte außerhalb der dunkel markierten Bereiche deuten auf komplexe Störungen im Säure-Basis-Haushalt hin.

- mithilfe von empirisch ermittelten Formeln, die in
  - Tab. 16.19 zusammengefasst sind
- mithilfe von Säure-Basis-Nomogrammen, wie in
  - Abb. 16.13 dargestellt
- im Fall von metabolischen Störungen mit  $[\text{HCO}_3^-]$  zwischen 8 und 40 mmol/l kann eine einfache Faustregel zur Beurteilung der respiratorischen Kompensation angewendet werden:

$$[\text{HCO}_3^-] + 15 = \text{pCO}_2 \text{ (in mmHg)} \\ = \text{pH} \text{ (nur Nachkommastellen)}$$

**Beispiel:** Eine metabolische Azidose mit  $[\text{HCO}_3^-] = 15 \text{ mmol/l}$  ist adäquat respiratorisch kompensiert, wenn der  $\text{pCO}_2$  30 mmHg und der pH 7,30 betragen.

### Zusätzliche Messgrößen zur Analyse von Säure-Basis-Störungen

Liegt die Kompensation einer Säure-Basis-Störung aufgrund von dieser Analyse nicht im erwarteten Bereich, muss nach einer komplexen Störung gesucht werden. Zur genauen Analyse von komplexen Säure-Basis-Störungen sowie zur Ursachenabklärung sind oft *sekundäre Messgrößen* nötig. Dazu gehören die Elektrolyte in Serum und Urin sowie – davon abgeleitet – die Berechnung der Anionenlücke in Serum und Urin. ► Tab. 16.20 gibt eine Übersicht dazu. Die differenzialdiagnostische Anwendung wird in den nachfolgenden Abschnitten erklärt.

Tab. 16.20 Messgrößen zur Analyse des Säure-Base-Haushaltes.

Messgrößen	Messung/Berechnung
<b>primäre Messgrößen (aus ABGA)</b>	
pH	im Labor gemessen
pCO <sub>2</sub>	
Base Excess (BE)*	
[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]	wird meist anhand der Henderson-Hasselbalch-Gleichung berechnet (sog. Standardbikarbonat)
Δ[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]	Differenz Standardbikarbonat – 24 (mmol/l) (entspricht ungefähr dem Base Excess)
respiratorische Kompensation metabolischer Störungen	Faustregel (modifizierte Winter-Formel): [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] + 15 = pCO <sub>2</sub> (in mmHg) = pH (nur Nachkommastellen!)
<b>sekundäre Messgrößen (aus Blutchemie)</b>	
Serumelektrolyte (Na, K, Cl, Ca) Urinelektrolyte (Na, K, Cl)	im Labor gemessen
Anionenlücke im Serum (SAG)	[Na <sup>+</sup> ] – ([Cl <sup>-</sup> ] + [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ])
Anionenlücke im Urin (UAG)	([Na <sup>+</sup> ] + [K <sup>+</sup> ]) – [Cl <sup>-</sup> ]
osmotische Lücke im Serum (SOG)	P <sub>Osm</sub> (gemessen) – (2 × [Na <sup>+</sup> ] + [Glukose] + [Harnstoff])

\* Menge an Säure oder Base, die theoretisch dafür notwendig ist, um einen Liter Blut auf einen pH-Wert von 7,4 zu titrieren bei einem pCO<sub>2</sub> von 40 mmHg und einer Temperatur von 37 °C. Ein Überschuss an Basen, der mit einer Säure ausgeglichen werden muss, wird als positiver Base Excess bezeichnet. Umgekehrt wird ein Mangel an Basen als negativer Base Excess (Basendefizit) bezeichnet und ist mit einem „–“ (minus) gekennzeichnet.

ABGA: arterielle Blutgasanalyse, BE: Base Excess

## Universalschema zur systematischen Analyse von Säure-Base-Störungen

In ► Abb. 16.14 wird ein systematischer Weg zur Analyse der arteriellen Blutgasanalyse gezeigt, der die Diagnose jeder gegebenen Säure-Base-Störung erlaubt. Die Analyse erfolgt immer in 4 Schritten:

- pH: Azidose oder Alkalose?
- [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]: primär respiratorische oder metabolische Störung?
- erwartete Kompensation (Nomogramm oder Formeln): einfache oder komplexe Störung?
- Serumanionenlücke SAG, ΔSAG (= Differenz aktuelle SAG – normale SAG), Δ[HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] (= Differenz Standardbikarbonat – 24): Differenzialdiagnose komplexer Säure-Base-Störungen

Ist der Typ der Säure-Base-Störung einmal diagnostiziert, muss nach der Ursache geforscht werden. ► Tab. 16.21, ► Tab. 16.22, ► Tab. 16.23, ► Tab. 16.24, ► Tab. 16.25 und ► Tab. 16.26 geben die dazu notwendigen Informationen.

## 16.5.3 Metabolische Säure-Base-Störungen

Eine primär metabolische Säure-Base-Störung liegt vor, wenn sich der pH und das Standardbikarbonat in der gleichen Richtung verändern: Abfall bei der metabolischen Azidose, Anstieg bei der metabolischen Alkalose.

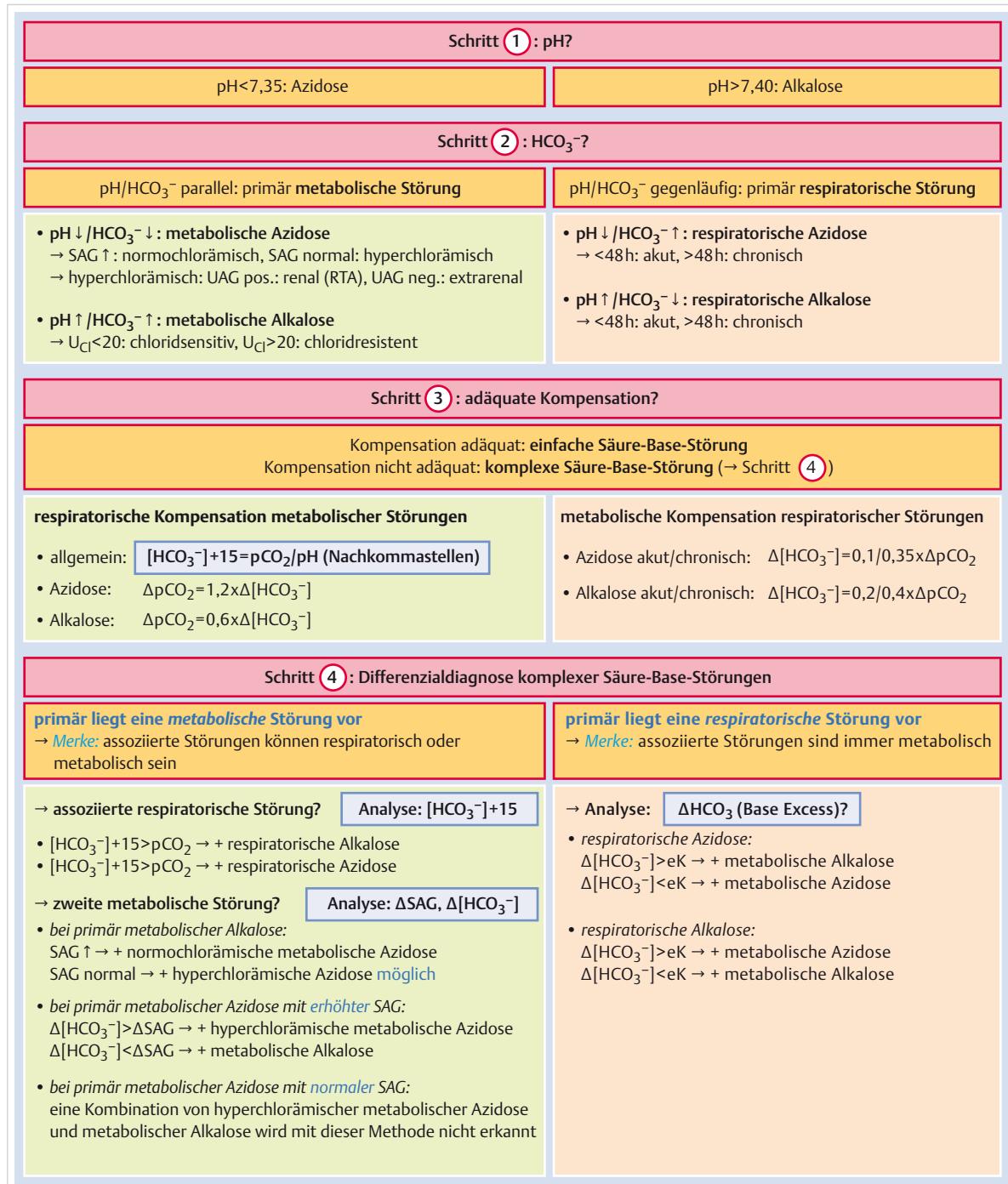
### Metabolische Azidose

► Entstehungsmechanismen. Pathophysiologisch gibt es 3 prinzipielle Möglichkeiten zur Entstehung einer metabolischen Azidose:

- Nettozufuhr von Säure (endogen oder exogen)
- verminderter renaler Säureausscheidung
- Nettoverlust von Bikarbonat (extrarenal oder renal)

In ► Tab. 16.21 und ► Abb. 16.15 wird die Differenzialdiagnose von metabolischen Azidosen anhand ihres Entstehungsmechanismus in der Übersicht dargestellt.

## Störungen der Homöostase



**Abb. 16.14 Universalschema zur systematischen Analyse von Säure-Base-Störungen.** SAG: Serumanionenlücke („serum anion gap“),  $\Delta\text{SAG}$ : Differenz aktuelle SAG – normale SAG,  $\Delta[\text{HCO}_3^-]$ : Differenz Standardbikarbonat – 24 ≈ „Base Excess“, eK: erwartete Kompensation, UAG: Urinanionenlücke („urinary anion gap“), RTA: renal-tubuläre Azidose.

Tab. 16.21 Differenzialdiagnose der metabolischen Azidose.

metabolische Azidose durch vermehrten Säureanfall	metabolische Azidose durch Bikarbonatverlust
<b>vermehrter Säureanfall – endogen*</b>	<b>extrarenaler Bikarbonatverlust**</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ketoazidose           <ul style="list-style-type: none"> <li>diabetisch</li> <li>Fastenzustand</li> <li>alkoholisch</li> </ul> </li> <li>Laktatazidose           <ul style="list-style-type: none"> <li>L-Laktatazidose Typ A (mit Hypoxämie): Schock, respiratorische Insuffizienz, schwere Anämie, CO-Vergiftung, Phäochromozytom</li> <li>L-Laktatazidose Typ B (ohne Hypoxämie): Leberversagen, mitochondriale Toxine (Zyanid), Medikamente (Biguanide, Propofol, Linezolid), Tumoren, Hypermetabolismus (Extremsport, Grand-Mal-Anfälle), zahlreiche angeborene Stoffwechselstörungen (z. B. Glykogenosen)</li> <li>D-Laktatazidose: bakterielle Überwucherung im Kolon</li> </ul> </li> <li>5-Oxoprolinämie           <ul style="list-style-type: none"> <li>angeboren: Glutathionsynthetasedefekt</li> <li>erworben: Paracetamol hochdosiert bei Intensivpatienten</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diarröh</li> <li>externe Drainage von Galle/Pankreasssaft</li> <li>Ureterosigmoidostomie (Austausch von Bikarbonat gegen Chlorid im Sigmoid)</li> </ul>
<b>vermehrter Säureanfall – exogen*</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hyperalimentation mit Aminosäurelösungen</li> <li>Intoxikationen           <ul style="list-style-type: none"> <li>Salizylat, andere Medikamente</li> <li>Alkohole und Glykole (Methanol, Ethylenglykol)</li> </ul> </li> </ul>	
<b>verminderte renale Säureausscheidung</b>	<b>renaler Bikarbonatverlust**</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nierenversagen*</li> <li>hypokaliämische distale RTA Typ 1**</li> <li>hyperkaliämische RTA Typ 4 bei hyporeninämischem Hypoaldosteronismus**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>hypokaliämische proximale RTA Typ 2</li> <li>generalisiertes proximal tubuläres Syndrom = Fanconi-Syndrom (mit Glukosurie, Phosphaturie und Aminoazidurie)</li> </ul>

\* normochlorämische metabolische Azidosen mit erhöhter Anionenlücke

\*\* hyperchlorämische metabolische Azidosen mit normaler Anionenlücke

RTA: renal-tubuläre Azidose

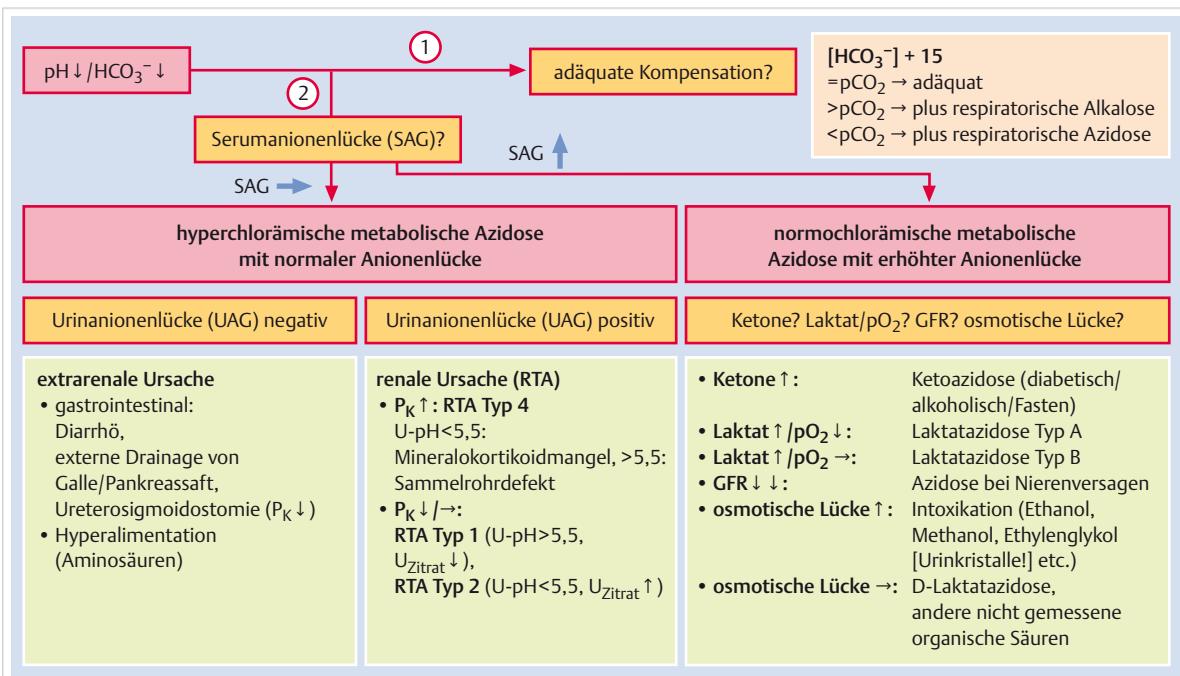
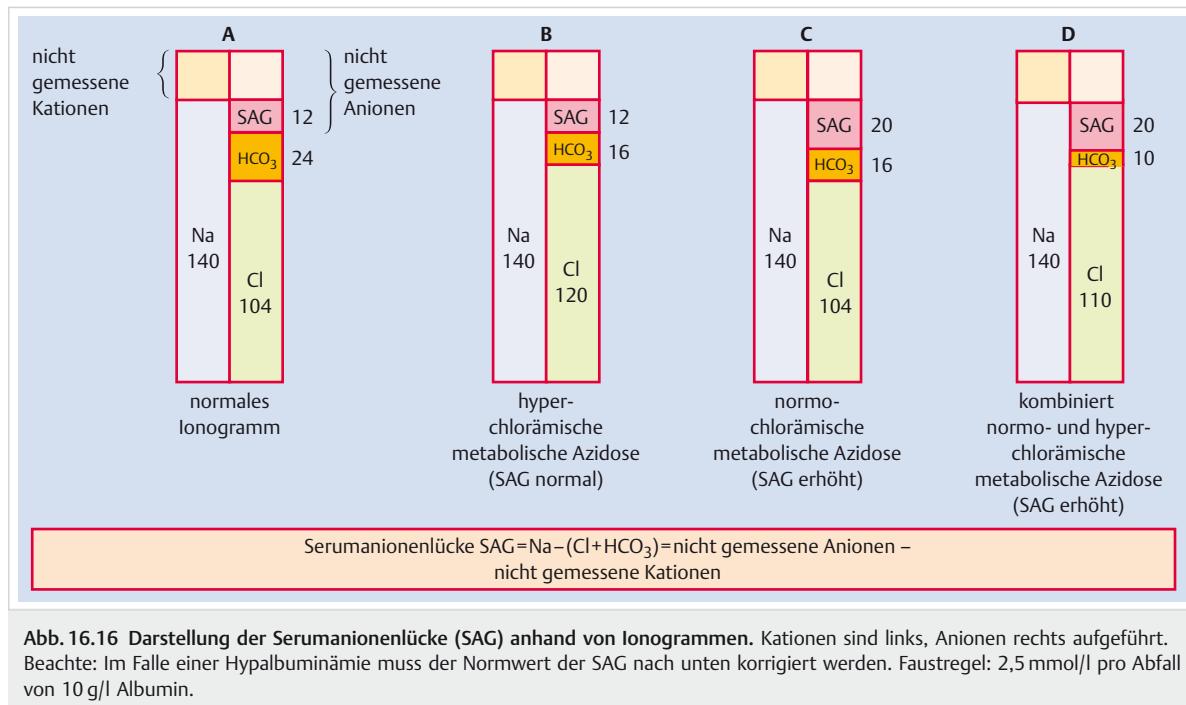


Abb. 16.15 Differenzialdiagnostisches Vorgehen bei metabolischer Azidose. Neben der arteriellen Blutgasanalyse sind Elektrolyte zur Berechnung von Serum- und evtl. Urinanionenlücke notwendig. Die verschiedenen Formen der renal-tubulären Azidose (RTA) sind in ► Tab. 16.22 gegenübergestellt.

## Störungen der Homöostase



**Abb. 16.16** Darstellung der Serumanionenlücke (SAG) anhand von Ionogrammen. Kationen sind links, Anionen rechts aufgeführt. Beachte: Im Falle einer Hypalbuminämie muss der Normwert der SAG nach unten korrigiert werden. Faustregel: 2,5 mmol/l pro Abfall von 10 g/l Albumin.

► **Serumanionenlücke.** Zur klinischen Differenzialdiagnose einer unklaren metabolischen Azidose kann die Serumanionenlücke (SAG) herangezogen werden (Definition: s. ► Tab. 16.20). In der ► Abb. 16.16 wird die Entstehung der Serumanionenlücke schematisch anhand von Ionogrammen aufgezeigt. Wir verstehen darunter die Differenz zwischen nicht gemessenen Anionen und Kationen im Serum, die im Normalfall  $12 \pm 2 \text{ mmol/l}$  beträgt (Ionogramm A). Im Falle einer metabolischen Azidose mit Netto Bikarbonatverlust bleibt diese Differenz konstant und wird durch Chlorid kompensiert; somit kommt es zu einer *hyperchlorämischen metabolischen Azidose mit normaler Serumanionenlücke* (Ionogramm B). Im Gegensatz dazu führt die vermehrte Zufuhr oder Retention von Säure in fast allen Fällen zu einer Zunahme der nicht gemessenen Anionen (wie z. B. Laktat, Zitrat oder Ketonkörper) in äquimolarem Verhältnis zum Bikarbonatabfall. Die Folge ist eine *normochlorämische Azidose mit erhöhter Serumanionenlücke* (Ionogramm C). Besteht schließlich eine erhöhte Anionenlücke, die aber kleiner ist als der Nettoabfall des Serumbikarbonats, liegt eine *kombinierte normo- und hyperchlorämische metabolische Azidose* vor (Ionogramm D).



### Merke

Die Bestimmung der Serumanionenlücke (SAG) ist der erste Schritt in der Differenzialdiagnose einer metabolischen Azidose und identifiziert Störungen mit zusätzlichem Anfall einer unbekannten Säure. Bei der Ursachenabklärung muss nach diesem unbekannten Anion gesucht werden.

### Normochlorämische metabolische Azidosen (mit erhöhter Serumanionenlücke)

Alle Azidosen in dieser Gruppe sind gekennzeichnet durch endogene oder exogene Zufuhr von Säure. Die häufigsten und klinisch wichtigsten Formen sind nachfolgend dargestellt.

► **Diabetische Ketoazidose.** Sie ist charakterisiert durch die Anhäufung von Ketonkörpern, die im Zustand des Insulinmangels aus freien Fettsäuren gebildet werden. Es handelt sich dabei um *Azetoazetat* und *β-Hydroxybutyrat*. Ketonkörper werden mit Teststreifen im Urin nachgewiesen. Dabei sind folgende 2 Punkte zu beachten:

- Teststreifen messen nur Azetoazetat; da jedoch bei schweren Formen der Ketoazidose vor allem *β-Hydroxybutyrat* anfällt, kann der Teststreifen paradoxe Weise negativ ausfallen.
- Ketonurie führt zur Volumendepletion. Daraus folgt, dass der Urinstreifen vor allem in der Frühphase der ketoazidotischen Entgleisung mit normaler Nierenfunktion und bei der Therapie nach Volumengabe positiv ist. Bei der schweren Form der Ketoazidose mit Volumendepletion und prärenalem Nierenversagen nimmt jedoch auch die Ketonurie ab, und das Testresultat kann paradoxe Weise eine metabolische Verbesserung vortäuschen.

► **Ketoazidose im Fastenzustand.** Mildere Formen der Ketoazidose durch vermehrten Fettabbau werden im chronischen Hungerzustand sowie beim chronischen Alkoholismus beobachtet, und Azetoazetat ist hier der vorwiegend gefundene Ketonkörper.

Tab. 16.22 Differenzialdiagnose der hyperchlorämischen metabolischen Azidose.

Störung	RTA Typ 1	RTA Typ 2	RTA Typ 4	extrarenal
Pathogenese	verminderte distale Urinan-säuerung	proximal tubulärer $\text{HCO}_3^-$ -Verlust	Mineralokortikoidmangel	extrarenaler $\text{HCO}_3^-$ -Verlust
$P_K$	↓	↓	↑	↓
TTKG	> 6	> 6	< 5	< 2
$P_{\text{HCO}_3^-}$	< 10–12	14–20	15–22	15–22
Urin pH	> 5,5	< 5,5 ohne Therapie, > 5,5 mit Therapie	variabel	< 5,5
FE $\text{HCO}_3^-$	< 3 % (Erwachsene) 5–10 % (Kinder)	> 15 % mit Therapie	10–15 %	< 5 %
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> -Dosis für Therapie (mmol/kg KG/d)	1–2 (Erwachsene) 4–10 (Kinder)	10–15	1–3	$0,5 \times \text{kg KG} \times \Delta[\text{HCO}_3^-]$
SAG	normal	normal	normal	normal
UAG	positiv	positiv	stark positiv	negativ
$U_{\text{Zitrat}}$	↓	↑	↓	→
Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>angeborene Form</i> mit Hyperkalziurie, Urolithiasis und Nephrokalzinose</li> <li>• <i>erworben Formen</i>: Nephrokalzinose (primärer Hyperparathyreoidismus, Markschwamminiere), Hypergammaglobulinämie (Morbus Sjögren, Kryoglobuline), Medikamente (Amphotericin B, Analgetika), tubulointerstitielle Nephropathien, Sichelzellanämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>isolierte Form</i>: <i>angeboren</i>: Carboanhydrasemangel; <i>erworben</i>: Azetazolamid</li> <li>• <i>angeboren im Rahmen eines Fanconi-Syndroms</i></li> <li>• <i>erworben mit Fanconi-Syndrom</i>: Dysproteinämien inklusive Myelom, Zystinose, Morbus Wilson, Medikamente (Ifosfamid), tubulointerstitielle Nephropathien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>grundsätzlich</i>: alle Formen des Mineralokortikoidmangels (vgl. dazu ► Tab. 16.17)</li> <li>• <i>am häufigsten</i>: hyporeninämischer Hypoaldosteronismus bei diabetischer und interstitieller Nephropathie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarröh</li> <li>• externe Drainage von Galle/Pankreasssaft</li> <li>• Ureterosigmoidostomie</li> </ul>

FE  $\text{HCO}_3^-$ : fraktionelle Exkretion von Bikarbonat, RTA: renal-tubuläre Azidose, SAG: Serum anionenlücke, TTKG: transtubulärer Kaliumgradient, UAG: Urin anionenlücke

► **Laktatazidose.** Im Zustand der Gewebehypoxie erfolgt der Abbau von Glukose und Alanin über den anaeroben Glykolyseweg. Das Endprodukt dieses Stoffwechselweges ist L-Laktat, das die erhöhte Anionenlücke ausmacht.

- **Laktatazidose Typ A:** mit Gewebehypoxie; bei respiratorischer Insuffizienz, Schock, CO-Vergiftung u. a.
- **Laktatazidose Typ B:** ohne Gewebehypoxie; bei Zyanidvergiftung, Biguanidmedikation, Leberversagen u. a.
- **D-Laktatazidose:** spezielle Form der Laktatazidose, bei der das Stereoisomer D-Laktat von einer veränderten Darmflora produziert wird. Dieser Metabolit wird in den gängigen klinischen Laktat-Tests nicht erfasst und muss bei Verdacht speziell gemessen werden.

► **Exogene Säurezufuhr.** Eine metabolische Azidose durch Säurezufuhr wird einerseits bei der Hyperalimentation mit Aminosäurelösungen beobachtet, andererseits bei einer Reihe von Vergiftungen. Die häufigsten sind *Salizylat- und Alkohol-/Glykolvergiftungen*. Bei den Letzteren ist Format (Anion der Ameisensäure) als Endmetabolit aus dem Alkohol-/Glykolabbau das nicht gemessene Anion. Eine erhöhte osmotische Lücke (s. ► Tab. 16.20) ist in

dieser Situation oft der Schlüssel zur Diagnose. Bei der Ethylenglykolvergiftung werden zudem typischerweise Kalziumoxalatkristalle im Urin gefunden.

► **Verminderte Säureausscheidung.** Diese tritt vor allem bei der *chronischen Niereninsuffizienz* mit Abfall der glomerulären Filtrationsrate unter 20 ml/min auf. Dabei werden Schwefelsäure, Phosphorsäure und organische Säuren retiniert, die die erhöhte Anionenlücke bedingen.

### Hyperchlorämische metabolische Azidosen (mit normaler Anionenlücke)

► **Renale Ursachen.** Tritt eine hyperchlorämische metabolische Azidose bei Nierenerkrankungen auf, sprechen wir von einer renal-tubulären Azidose (RTA, ► Tab. 16.22).

- Die *proximale renal-tubuläre Azidose vom Typ 2* kommt durch vermehrten Bikarbonatverlust im proximalen Tubulus zustande. Bikarbonaturie führt zu vermehrter Natriurese, damit zur Volumendepletion und via erhöhtes distales Natriumangebot zur Hypokaliämie.

## Störungen der Homöostase

- Im Gegensatz dazu ist bei der *distalen renal-tubulären Azidose vom Typ 1* die Säuresekretion im distalen Neprhon gestört. Sie ist oft assoziiert mit Polyurie (renaler Diabetes insipidus) sowie mit Nephrolithiasis und Nephrokalzinose infolge eines gleichzeitigen renalen Kalziumverlustes.
- Patienten mit hyporeninämischen Hypoaldosteronismus im Rahmen einer diabetischen oder interstitiellen Nierenerkrankung weisen typischerweise eine hyperkaliämische hyperchlorämische metabolische Azidose auf, und wir sprechen dann von einer *hyperkaliämischen renal-tubulären Azidose Typ 4*.

► **Extrarenale Ursachen.** Mineralokortikoide stimulieren die distale renale Säuresekretion. Somit führen alle Zustände von *Mineralokortikoidmangel* analog zur RTA Typ 4 zur hyperchlorämischen metabolischen Azidose, die typischerweise mit Hyperkaliämie kombiniert ist (s. dazu Kap. 16.2.3 Abschnitt „Analyse von Elektrolytpatterns“). Im Gegensatz dazu ist Bikarbonatverlust das pathogenetische Prinzip von *gastrointestinalen Ursachen* der hyperchlorämischen metabolischen Azidose. Dazu gehören z.B. Diarröh, Fisteln oder die Ureterosigmoidostomie.

► **Differenzierung.** Zur Unterscheidung der renal-tubulären Azidosen von extrarenalen Ursachen der hyperchlorämischen metabolischen Azidose kann die *Urinanionenlücke* (Urinary Anion Gap, UAG) herangezogen werden (Definition s. ▶ Tab. 16.20). Sie ist ein Maß für die Fähigkeit der Niere, Säure auszuscheiden und beträgt normalerweise +30 bis +50 mmol/l. Im Zustand der metabolischen Azidose wird sie bei funktionierender renaler

Kompensation negativ, da die Ammoniumchloridausscheidung zunimmt. Bleibt die UAG positiv, ist das ein Zeichen für eine tubuläre Dysfunktion und somit für eine renal-tubuläre Azidose.



### Merke

Die Bestimmung der Urinanionenlücke (UAG) dient der Ursachenabklärung hyperchlorämischer metabolischer Azidosen und hilft damit bei der Diagnose von renal-tubulären Azidosen (RTA).

## Metabolische Alkalose

► **Entstehungsmechanismen.** Pathophysiologisch gibt es 2 prinzipielle Möglichkeiten zur Entstehung einer metabolischen Alkalose:

- Nettozufuhr von Bikarbonat (exogen)
- Nettoverlust von Säure (extrarenal oder renal)

In ▶ Tab. 16.23 und ▶ Abb. 16.17 wird die Differenzialdiagnose von metabolischen Alkalosen anhand ihres Entstehungsmechanismus in der Übersicht dargestellt.

Da die Alkaliausscheidung in der Niere sehr effizient ist, persistiert eine metabolische Alkalose nur dann, wenn mindestens einer der folgenden Erhaltungsfaktoren („Maintenance Factors“) zusätzlich wirksam ist:

- EZV-Defizit
- Hypokaliämie
- Hyperaldosteronismus
- Niereninsuffizienz

Tab. 16.23 Differenzialdiagnose der metabolischen Alkalose.

metabolische Alkalose durch vermehrten Säure- und Chloridverlust	metabolische Alkalose durch Bikarbonatanfall
<b>extrarenaler Säure- und/oder Chloridverlust*</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• gastrische Alkalose durch Magensaftverlust (<math>\text{HCl} = \text{Chlorid- und Säureverlust!}</math>)<ul style="list-style-type: none"><li>◦ rezidivierendes Erbrechen (Alkoholismus, Anorexie/Bulimie)</li><li>◦ Magensaftdrainage</li></ul></li><li>• Chloriddiarröh<ul style="list-style-type: none"><li>◦ kongenital</li><li>◦ villöses Adenom</li></ul></li><li>• Chloridverlust über die Haut<ul style="list-style-type: none"><li>◦ zystische Fibrose</li></ul></li></ul>	<b>exogene Bikarbonatzufuhr**</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bikarbonattherapie einer metabolischen Azidose: „Overshoot Alkalosis“ nach Keto- oder Laktatazidose</li><li>• organische Anionen, die zu Bikarbonat metabolisiert werden<ul style="list-style-type: none"><li>◦ Zitrat 1 : 3 (Blutkonserven, Hämofiltration/-dialyse mit regionaler Antikoagulation, Kaliumzitrat)</li><li>◦ Laktat/Azetat 1 : 1 (Ringer-Lösung, Hämodialyse/-filtration)</li></ul></li><li>• Milch-Alkali-Syndrom</li></ul>
<b>renaler Säure- und/oder Chloridverlust</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• primärer Mineralokortikoidüberschuss** (▶ Tab. 16.16) mit Stimulation der distalen Säureausscheidung</li><li>• renaler Chloridverlust (kombiniert mit K-Depletion)*<ul style="list-style-type: none"><li>◦ erworben: Diuretika (vor allem Schleifendiuretika und Thiazide)</li><li>◦ angeboren: Bartter-/Gitelman-Syndrom</li></ul></li><li>• posthyperkapnische Alkalose* nach Korrektur einer chronischen respiratorischen Azidose</li></ul>	<b>renale Bikarbonatretention**</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• nicht als primäre Störung, da Bikarbonat normalerweise zu 100 % rückresorbiert wird</li><li>• aber: Niereninsuffizienz mit Bikarbonatretention ist ein wichtiger Faktor für die Erhaltung der andersweitig verursachten metabolischen Alkalose</li></ul>

\* chloridsensitive Formen der metabolischen Alkalose; bei Bartter-/Gitelman-Syndromen ist der Chloridverlust jedoch oft so groß, dass er therapeutisch kaum kompensiert werden kann

\*\* chloridresistente Formen der metabolischen Alkalose

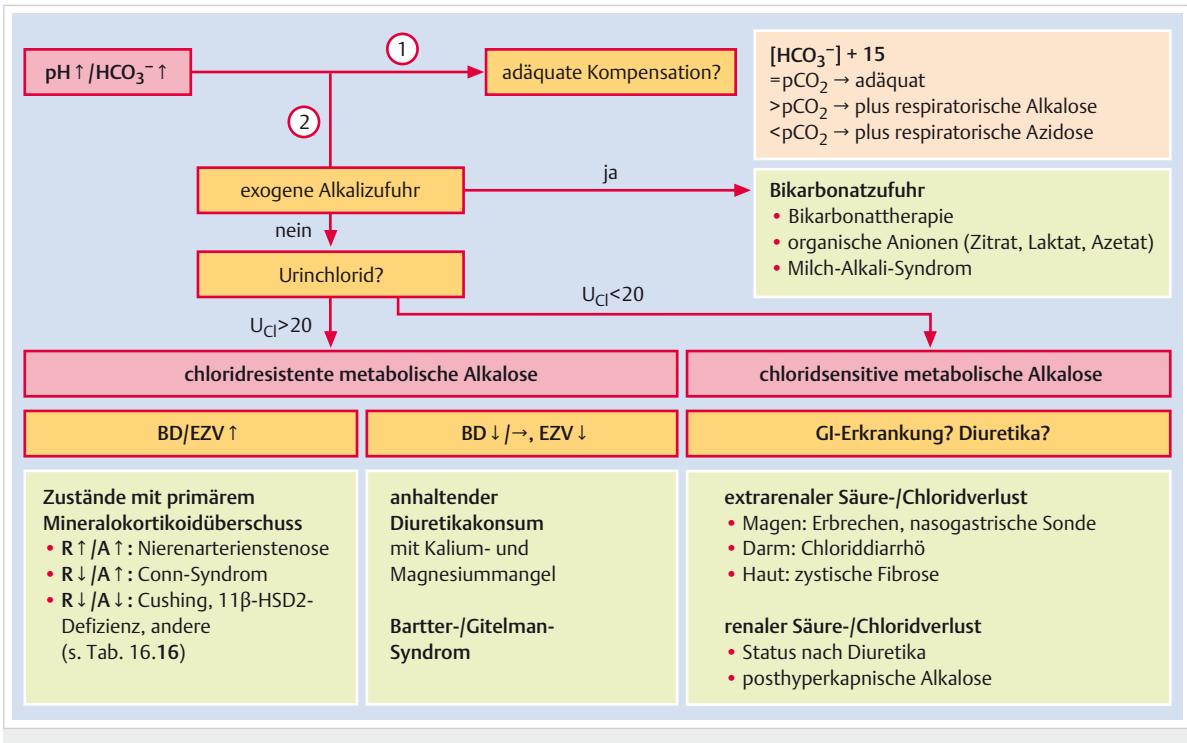


Abb. 16.17 Differenzialdiagnostisches Vorgehen bei metabolischer Alkalose. Wichtigste differenzialdiagnostische Parameter sind die Anamnese (Medikamente!), die Urinchloridkonzentration und der Blutdruck. A: Aldosteron, BD: Blutdruck, EZV: Extrazellulärvolumen, GI: gastrointestinal, R: Renin.

► **Urinchloridkonzentration U<sub>Cl</sub>**. Zur klinischen Differenzialdiagnose einer unklaren metabolischen Alkalose kann die Urinchloridkonzentration U<sub>Cl</sub> herangezogen werden. Chloridepletion ist der wichtigste pathogenetische Mechanismus zur Entstehung der metabolischen Alkalose, weil die Ausscheidung von Bikarbonat über den Urin die Rückresorption eines anderen Anions, nämlich Chlorid, verlangt. Liegt U<sub>Cl</sub> unter 20 mmol/l, liegt eine Chloridepletion meist kombiniert mit einem EZV-Defizit vor, und zur Korrektur der Alkalose muss Natriumchlorid gegeben werden. Wir sprechen dann von einer *chloridsensitiven metabolischen Alkalose* im Gegensatz zur *chloridresistenten Form*, wenn U<sub>Cl</sub> über 20 mmol/l liegt zusammen mit normalem oder gar erhöhtem Blutdruck.

## Chloridsensitive metabolische Alkalosen

Es muss nach einem Säure- und/oder Chloridverlust gesucht werden, der renal oder extrarenal erfolgen kann.

► **Extrarenaler Chlorid- und Säureverlust**. Dieser wird bei Verlust von Magensaft (rezidivierendes Erbrechen, speziell bei Anorexie/Bulimie, ► Tab. 16.24; nasogastrische Sonde; *gastrische Alkalose* = häufig!) oder chloridreichem Dünndarmsekret (Chloriddiarröh bei villösen Adenom und bei der kongenitalen Chloriddiarröh; selten) beobachtet.

► **Renaler Chloridverlust**. Die Hauptursache hier sind *Diuretika*. Beachte: unter anhaltender Diuretikatherapie ist U<sub>Cl</sub> > 20 mmol/l, fällt aber bei Absetzen derselben prompt ab.

### Merke



Diuretikaeinnahme ist die absolut häufigste Ursache einer metabolischen Alkalose, die infolge von gleichzeitig vorliegendem EZV- und Kaliumdefizitpersistiert.

Ein renaler Chloridverlust besteht auch bei der chronischen Hyperkapnie, bei der im Rahmen der renalen Kompensation Bikarbonat gespart und Chlorid ausgeschieden wird. Bei der Korrektur der chronischen Hyperkapnie kommt es deshalb zur *posthyperkapnischen Alkalose*, die mit Chloridgegabe korrigiert werden kann.

## Chloridresistente metabolische Alkalosen

► **Erhöhte renale Säureausscheidung**. Bei allen Störungen mit primärem Mineralokortikoidüberschuss (s. ► Tab. 16.16) kommt es zu einer Stimulation der distalen Säureausscheidung und damit zur Alkalose. Diese Erkrankungen sind typischerweise mit EZV-Überschuss, Hypertonie und Hypokaliämie kombiniert (s. dazu Kap. 16.2.3 Abschnitt „Analyse“).

**Tab. 16.24** Urinbefunde bei hypokaliämischer metabolischer Alkalose mit EZV-Defizit.

Störung		U <sub>Na</sub>	U <sub>K</sub>	U <sub>Cl</sub>	Urin-pH
Anorexie/Bulimie		↑ *	↑ *	↓ ↓	alkalisch
Diuretikaabusus	fortgesetzt	↑	↑	↑	variabel
	abgesetzt	↓	↓	↓	normal
Laxanzienabusus		↓	↓	↓	normal
Bartter-/Gitelman-Syndrom		↑	↑	↑	normal

\* bei ausgeprägter metabolischer Alkalose

von Elektrolytpatterns“). Sie sprechen aufgrund ihrer Pathogenese nicht auf Chloridgegabe an.

► **Renaler Chloridverlust.** Ein solcher wird beobachtet, wenn die tubuläre Chloridrückresorption gestört ist. Das ist der Fall bei *anhaltendem Diuretikakonsum* einerseits und bei angeborenen Störungen der Chloridtransporter im Rahmen von *Bartter- oder Gitelman-Syndromen* andererseits. Bei allen diesen Störungen liegen ein EZV-Defizit sowie ein schwerer Kalium- und Magnesiummangel als Begleitfaktoren vor, die eine Alkalose persistieren lassen.

► **Exogene Alkalizufuhr.** Eine übermäßige exogene Alkalizufuhr ist fast immer iatrogen bedingt durch Bikarbonatinfusionen, aber auch durch Alkali-Tabletten (Natriumbikarbonat, Natrium- und Kaliumzitrat).

Eine spezielle Form ist das *Milch-Alkali-Syndrom*. Hier ist die Alkalose multifaktoriell bedingt: übermäßige Alkalizufuhr, Hyperkalzämie mit konsekutiver EZV-Depletion, Niereninsuffizienz durch Nephrokalzinose sowie Erbrechen leisten alle einen unterschiedlichen Beitrag. Die Therapie besteht aus Stopp der Alkalizufuhr und Korrektur eines eventuell bestehenden Volumedefizits.

### Differenzialdiagnostische Abgrenzung

Das Vorliegen einer hypokaliämischen metabolischen Alkalose mit Hypotonie bei jüngeren Patienten führt oft zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung zwischen chronischen Essstörungen (Anorexie/Bulimie) und Abusus von Diuretika und/oder Laxanzien. Da alle diese potenziellen Ursachen primär oft nicht zugegeben werden, müssen Laborwerte zu Hilfe genommen werden. Urinelektrolyte sind dafür hilfreich, und die entsprechende Konstellation ist in ► Tab. 16.24 dargestellt.

### 16.5.4 Respiratorische Säure-Base-Störungen

Eine primär respiratorische Säure-Base-Störung liegt vor, wenn sich pH und Standardbikarbonat in der entgegengesetzten Richtung verändern.

### Respiratorische Azidose

► **Entstehungsmechanismen.** Pathophysiologisch gibt es grundsätzlich folgende Möglichkeiten zur Entstehung einer respiratorischen Azidose:

- Atemregulationsstörungen mit Hypoventilation
- atemmechanische Störungen des Thorax (skelettär, neuromuskulär)
- Gasaustauschstörungen (Ventilation und/oder Diffusion)
- Lungenperfusionssstörungen
- mechanische Hypoventilation („permissive hypercapnia“)

Viele Erkrankungen, die zur respiratorischen Azidose führen, gehen auch mit arterieller Hypoxämie einher und können zu einer metabolischen Säurebelastung im Rahmen einer Laktatazidose führen. Diese Kombination von respiratorischer und metabolischer Azidose kann zu lebensbedrohlichen Zuständen führen.

► **Differenzialdiagnose.** Die verschiedenen Ursachen einer respiratorischen Azidose sind in ► Tab. 16.25 zusammengefasst. Da die renale Kompensation, also die Adaptation zu vermehrter Säureausscheidung, einige Tage Zeit braucht, müssen wir akute und chronische Formen der respiratorischen Azidose unterscheiden.

Schwere Azidosen entstehen entweder bei schwerwiegenden akuten Störungen oder bei der Dekompenstation von chronischen Störungen („acute on chronic respiratory failure“). Bei Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz besteht eine chronische Hyperkapnie, und der Hauptatemantrieb ist die arterielle Sauerstoffspannung. Unkontrollierte Sauerstoffgabe oder Medikation mit atemsuppressiver Wirkung (wie zentrale Analgetika und Hypnotika) können deshalb bei diesen Patienten zu CO<sub>2</sub>-Retention und Azidose bis hin zur CO<sub>2</sub>-Narkose führen.

### Respiratorische Alkalose

► **Entstehungsmechanismen.** Pathophysiologisch gibt es grundsätzlich folgende Möglichkeiten zur Entstehung einer respiratorischen Alkalose:

- Atemregulationsstörungen mit Hyperventilation
- extrapulmonale Ursachen einer Hypoxämie
- pulmonale Ursachen einer Hypoxämie
- mechanische Hyperventilation

Primär die Hyperkapnie und sekundär die Hypoxämie sind die kräftigsten Stimulatoren der alveolären Ventilation. Tritt eine Hypoxämie unter 60 mmHg auf, führt dies zu einer alveolären Hyperventilation mit konsekutivem Abfall des pCO<sub>2</sub> und damit zur respiratorischen Alkalose. Die Hypokapnie ihrerseits limitiert wieder die Hyperventilation. Eine spezielle Form liegt vor bei der *pseudorespiratorischen Alkalose* im Rahmen des schweren Kreislauf-

**Tab. 16.25** Differenzialdiagnose der akuten und chronischen respiratorischen Azidose.

akute respiratorische Azidose	chronische respiratorische Azidose
<b>Atemregulationsstörungen (ZNS)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sedativa (Opiate)</li> <li>O<sub>2</sub>-Gabe bei chronischer Hyperkapnie</li> <li>Kreislaufstillstand</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(O)SAS = (obstruktives) Schlafapnoe-Syndrom</li> <li>ZNS-Erkrankungen (Tumor)</li> </ul>
<b>Atemmechanikstörungen (Muskeln, Thoraxwand)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Guillain-Barré-Syndrom</li> <li>Myastheniekrise</li> <li>periodische Paralyse</li> <li>schwere Hypokaliämie, Hypophosphatämie</li> <li>instabiler Thorax (Rippenserienfraktur)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rückenmarkläsionen: amyotrophe Lateralsklerose, Post-Polio-Syndrom, multiple Sklerose u. a.</li> <li>Muskeldystrophie</li> <li>Kyphoskoliose</li> <li>extreme Adipositas, ausgeprägter Aszites</li> </ul>
<b>Gasaustauschstörungen (Ventilation, Diffusion)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bolusaspiration</li> <li>Laryngospasmus, akuter Asthmaanfall</li> <li>akutes Lungenödem</li> <li>Pneumonie, ARDS</li> <li>Pneumothorax</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trachealstenose</li> <li>chronische Lungenerkrankungen im Stadium der Globalinsuffizienz (Lungenfibrosen, chronisch obstruktive Lungenerkrankung u. a.)</li> </ul>
<b>Perfusionsstörungen</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>zentrale Lungenembolie</li> <li>Kreislaufstillstand</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>schwere pulmonale Hypertonie</li> </ul>
<b>kontrollierte mechanische Hypoventilation („permissive hypercapnia“)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>zur lungenschonenden Beatmung bei ARDS</li> </ul>	
ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome, ZNS: Zentralnervensystem	

**Tab. 16.26** Differenzialdiagnose der akuten und chronischen respiratorischen Alkalose.

akute respiratorische Alkalose	chronische respiratorische Alkalose
<b>Atemregulationsstörungen (ZNS)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>psychogene Hyperventilation</li> <li>zerebrovaskulärer Insult, Meningoenzephalitis</li> <li>akuter Schmerz</li> <li>Fieber/Sepsis</li> <li>Kompensation einer metabolischen Azidose (Ketoazidose, Leberversagen, Salizylatintoxikation)</li> <li>Methylxanthine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schwangerschaft/Lutealphase (Progesteron)</li> <li>Postnatum</li> </ul>
<b>extrapulmonale Ursachen einer Hypoxämie</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>akute Herzinsuffizienz mit Lungenödem</li> <li>Schock</li> <li>schwere Anämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chronische Herzinsuffizienz</li> <li>zyanotische Herzvitien</li> <li>Höhenkrankheit</li> <li>schwere Anämie</li> </ul>
<b>pulmonale Ursachen einer Hypoxämie</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aspiration</li> <li>Pneumonie</li> <li>nicht kardiogenes Lungenödem</li> <li>Lungenembolie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chronische Lungenerkrankungen im Stadium der Partialinsuffizienz (Lungenfibrosen, chronisch obstruktive Lungenerkrankung u. a.)</li> </ul>
<b>kontrollierte mechanische Hyperventilation</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>z. B. als unterstützende Maßnahme zur Hirndrucksenkung oder zur Korrektur einer metabolischen Azidose</li> </ul>	
ZNS: Zentralnervensystem	

versagens. Ein schwerer Abfall des Herzminutenvolumens führt zu Gewebehypoxie und schwerer venöser Hyperkapnie. Der arterielle pH ist jedoch aufgrund der erhaltenen oder gesteigerten Ventilation normal bis erhöht. Eine Messung der zentralvenösen Sauerstoffspannung ist deshalb bei Patienten im Kreislaufversagen unabdingbar.

► **Differenzialdiagnose.** Die verschiedenen Ursachen einer respiratorischen Azidose sind in ► Tab. 16.26 zusammengefasst. Da die renale Kompensation, also die Adaptation zu vermehrter Alkaliausscheidung, einige Tage Zeit braucht, müssen wir akute und chronische Formen der respiratorischen Alkalose unterscheiden.

Die häufigste Ursache der akuten respiratorischen Alkalose ist die *psychogene Hyperventilation*. Sie ist benigne, und die Patienten sprechen in der Regel auf beruhigende Einflüsse an. Die psychogene Hyperventilation kann jedoch unter dem eindrücklichen klinischen Bild der Hyperventilationstetanie mit Parästhesien, Muskelzittern und Karpopedalspasmen auftreten. Diese Symptome werden einerseits durch zerebrale Hypoperfusion im Rahmen des akuten pH-Anstiegs, andererseits durch Elektrolytverschiebungen (Hypokalzämie) erklärt.

### Merke

M!

Klinisch bedeutsam ist die Abgrenzung der primären Hyperventilation mit respiratorischer Alkalose von der sekundären Hyperventilation als Kompensation einer metabolischen Azidose (Kussmaul-Atmung). Sie gelingt mit der arteriellen Blutgasanalyse.

## 16.6 Störungen des Kalzium-, Phosphat- und Magnesiumhaushaltes

### 16.6.1 Pathophysiologie der Regulation von divalenten Kationen

#### Spezielle Eigenschaften von Kalzium, Phosphat und Magnesium

Die zweifach positiv geladenen (divalenten) Ionen Kalzium (Ca) und Magnesium (Mg) sowie das negativ geladene Phosphat (Ph) haben wichtige gemeinsame Eigenschaften:

- Ihr größter Speicher ist der *Knochen*. Eine negative Bilanz führt somit zur Osteoporose/Osteomalazie infolge Knochenabbaus. Der Anteil im Extrazellulärraum (ohne Knochen) beträgt für Ca 0,1 %, Ph 1 % und Mg 2 %.
- Sie sind entscheidend für wichtige *Lebensprozesse*: Ca und Mg für die Erregbarkeit von Membranen, Ca für die Aktivierung des Blutgerinnungs- und des Komplementsystems, Mg für die Funktion zahlreicher Enzyme, Ph für den zellulären Energiehaushalt (Adenosintriphosphat ATP; NADP), die Signaltransduktion (Inosintriphosphat IP<sub>3</sub>) sowie als Baustoff für Nukleinsäuren. Schließlich beeinflusst Ph die Sauerstoffaffinität von Hämoglobin über die 2,3-Disphosphoglycerat-(2,3-DPG-) Konzentration in den Erythrozyten.
- Im Serum kommen sie *frei, komplexiert oder proteingebunden* vor, was bei der Messmethodik berücksichtigt werden muss.
- Die *Regulation* erfolgt im Nierentubulus vor dem Sammelrohr (im Gegensatz zu Wasser, Natrium, Kalium und Säure, die hauptsächlich im Sammelrohr reguliert werden). Ph wird hauptsächlich im proximalen Tubulus, Mg

in der Henle-Schleife und Ca im distalen Tubulus reguliert. Parathormon (PTH) beeinflusst alle drei Ionen. Die wichtigsten Faktoren, welche die renale Ausscheidung beeinflussen, sind in ► Tab. 16.27 zusammengestellt.

### Hormonsysteme mit Einfluss auf diverse Ionen

Während für die Regulation von Magnesium kein speielles Hormonsystem zur Verfügung steht, wird der Kalzium- und Phosphatstoffwechsel auf komplexe Weise gesteuert. Die Hauptregulatoren sind das *Parathormon* (PTH), das aktive 1,25-(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D<sub>3</sub> (1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>) sowie das phosphaturische Hormon *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF-23). Sie wirken an den Zielorganen Niere (tubuläre Ca- und Ph-Rückresorption), Darm (intestinale Ca- und Ph-Absorption) sowie Knochen (Ca- und Ph-Freisetzung). In ► Tab. 16.28 sind die Einflussfaktoren der Ca- und Ph-Regulation mit ihrer Stimulation und Wirkung zusammengefasst.

### 16.6.2 Differenzialdiagnostisches Management

► **Labordiagnostik.** Kalzium ist im Serum zu ca. 50 % proteingebunden. Die Konzentration des Gesamtkalziums kann deshalb nur in Kenntnis des Serumalbumins interpretiert werden. Der ionisierte, biologisch aktive und regulierte Anteil des Ca liegt bei ca. 1,2 mmol/l. Liegt eine *Hypalbuminämie* vor, muss die Kalziumkonzentration folgendermaßen erfasst werden:

- direkte Messung des ionisierten (freien) Ca mittels Blutgasanalyse
- Korrektur des Serumkalziumwertes entsprechend der Hypalbuminämie nach folgender Formel:

$$\Delta[\text{Ca}](\text{mmol/l}) = 0,02 \times \Delta[\text{Albumin}](\text{g/l})$$

Auch beim Magnesium liegt ein Teil im Serum proteingebunden (ca. 30 %) und ein Teil komplexiert (ca. 15 %) vor. Alternative Bestimmungsmethoden wie Messung des ionisierten oder erythrozytären Mg haben sich nicht bewährt, weshalb Total-Mg im Serum der Standardtest bleibt. Eine Umrechnungsformel für die *Hypalbuminämie* wurde ebenfalls vorgeschlagen und lautet:

$$\Delta[\text{Mg}](\text{mmol/l}) = 0,005 \times \Delta[\text{Albumin}](\text{g/l})$$

► **Klinische Diagnostik.** Die klinischen Zeichen von Ca-, Ph- und Mg-Störungen überlappen sich teilweise aufgrund der pathophysiolgischen Gemeinsamkeiten dieser Ionen (s. Kap. 16.6.1). Sie betreffen in erster Linie die Membranerregbarkeit und damit die Funktion von Herz, Muskulatur und Nervenzellen sowie den Knochenstoffwechsel. In ► Tab. 16.29, ► Tab. 16.30 und ► Tab. 16.31 sind sie für jedes dieser drei Ionen in der Übersicht dargestellt.

Tab. 16.27 Einflussfaktoren auf die renale Ausscheidung divalerter Ionen.

Ion	tubuläre Reabsorption ↑ / Exkretion ↓	tubuläre Reabsorption ↓ / Exkretion ↑
Ca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EZV-Defizit (via <math>\text{FE}_{\text{Na}}</math> ↓)</li> <li>• PTH ↑</li> <li>• Hypokalzämie (via PTH ↑)</li> <li>• Hyperphosphatämie (via <math>P_{\text{Ca}}</math> ↓)</li> <li>• metabolische Alkalose</li> <li>• Medikamente: Thiazide, K-sparende Diuretika, Lithium</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EZV-Überschuss (via <math>\text{FE}_{\text{Na}}</math> ↑)</li> <li>• PTH ↓</li> <li>• Hyperkalzämie (via PTH ↓)</li> <li>• Hypophosphatämie (via <math>P_{\text{Ca}}</math> ↑)</li> <li>• metabolische Azidose</li> <li>• Medikamente: Schleifen- und proximal wirksame Diuretika</li> </ul>
Ph	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EZV-Defizit (via <math>\text{FE}_{\text{Na}}</math> ↓)</li> <li>• FGF-23 ↓</li> <li>• PTH ↓</li> <li>• Hyperkalzämie (via PTH ↓)</li> <li>• Hypophosphatämie (via <math>P_{\text{Ca}}</math> ↑)</li> <li>• akute respiratorische Alkalose</li> <li>• chronische Alkalose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EZV-Überschuss (via <math>\text{FE}_{\text{Na}}</math> ↑)</li> <li>• FGF-23 ↑</li> <li>• PTH ↑</li> <li>• Hypokalzämie (via PTH ↑)</li> <li>• Hyperphosphatämie (via <math>P_{\text{Ca}}</math> ↓)</li> <li>• akute respiratorische Azidose</li> <li>• chronische Azidose</li> <li>• Medikamente: alle Diuretika (außer K-sparende)</li> </ul>
Mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EZV-Defizit (via <math>\text{FE}_{\text{Na}}</math> ↓)</li> <li>• PTH ↑, Kalzitonin ↑</li> <li>• Hypokalzämie (via PTH ↑)</li> <li>• Hyperphosphatämie (via <math>P_{\text{Ca}}</math> ↓)</li> <li>• Hypomagnesiämie</li> <li>• metabolische Alkalose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EZV-Überschuss (via <math>\text{FE}_{\text{Na}}</math> ↑)</li> <li>• PTH ↓</li> <li>• Hyperkalzämie (via PTH ↓)</li> <li>• Hypophosphatämie (via <math>P_{\text{Ca}}</math> ↑)</li> <li>• Hypermagnesiämie</li> <li>• metabolische Azidose</li> <li>• Medikamente: alle Diuretika (außer K-sparende), Aminoglykoside, Amphotericin B, Cisplatin, Cyclosporin, Foscarnet</li> </ul>

EZV: Extrazellulärvolumen, FGF: Fibroblast Growth Factor, PTH: Parathormon

Tab. 16.28 Regulation des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels.

Faktor	Regulation		Wirkung	
Ionen	erhöht durch	gesenkt durch	Effekt an Zielorganen	
Serumkalzium ( $P_{\text{Ca}}$ )*	PTH 1,25-(OH) <sub>2</sub> -Vitamin D <sub>3</sub>	$P_{\text{Ph}}$ ↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hemmt PTH-Sekretion</li> <li>• hemmt tubuläre Ca-Resorption</li> </ul>	
Serumphosphat ( $P_{\text{Ph}}$ )	1,25-(OH) <sub>2</sub> -Vitamin D <sub>3</sub>	PTH FGF-23	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stimuliert PTH-Sekretion</li> <li>• hemmt 1-Hydroxylase (renale 1,25-(OH)<sub>2</sub>-Vitamin-D<sub>3</sub>-Synthese ↓)</li> </ul>	
Hormone	stimuliert durch	gehemmt durch	Effekt an Zielorganen	Nettowirkung
PTH	$P_{\text{Ca}}$ ↓ $P_{\text{Ph}}$ ↑	$P_{\text{Ca}}$ ↑ 1,25-(OH) <sub>2</sub> -Vitamin D <sub>3</sub> $P_{\text{Mg}}$ ↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stimuliert 1-Hydroxylase (renale 1,25-(OH)<sub>2</sub>-Vitamin-D<sub>3</sub>-Synthese ↑)</li> <li>• stimuliert tubuläre Ca-Resorption</li> <li>• hemmt tubuläre Ph-Resorption</li> <li>• stimuliert Ca- und Ph-Resorption aus Knochen</li> </ul>	$P_{\text{Ca}}$ ↑ / $P_{\text{Ph}}$ ↓
1,25-(OH) <sub>2</sub> -Vitamin D <sub>3</sub> *	PTH	$P_{\text{Ph}}$ ↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hemmt PTH-Sekretion</li> <li>• stimuliert Ca- und Ph-Absorption aus Darm</li> <li>• fördert Knochenmineralisation</li> </ul>	$P_{\text{Ca}}$ ↑ / $P_{\text{Ph}}$ ↑
FGF-23**	$P_{\text{Ph}}$ ↑	Klotho ↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hemmt tubuläre Ph-Resorption</li> <li>• hemmt 1-Hydroxylase (renale 1,25-(OH)<sub>2</sub>-Vitamin-D<sub>3</sub>-Synthese ↓)</li> </ul>	$P_{\text{Ph}}$ ↓

\* Kalzium und aktives Vitamin D haben spezifische Rezeptoren, die bei bestimmten Krankheitsbildern nicht funktionell sind: Der Ca-Sensing Receptor (CSR) ist auf Nebenschilddrüse und Tubuluszellen, der Vitamin-D-Rezeptor (VDR) auf der Nebenschilddrüse exprimiert.

\*\* FGF-23 entfaltet seine Wirkung an den renalen Tubuluszellen nur in Gegenwart des Kofaktors Klotho.

FGF: Fibroblast Growth Factor, PTH: Parathormon

## Störungen der Homöostase

**Tab. 16.29** Zeichen von Kalziumstörungen.

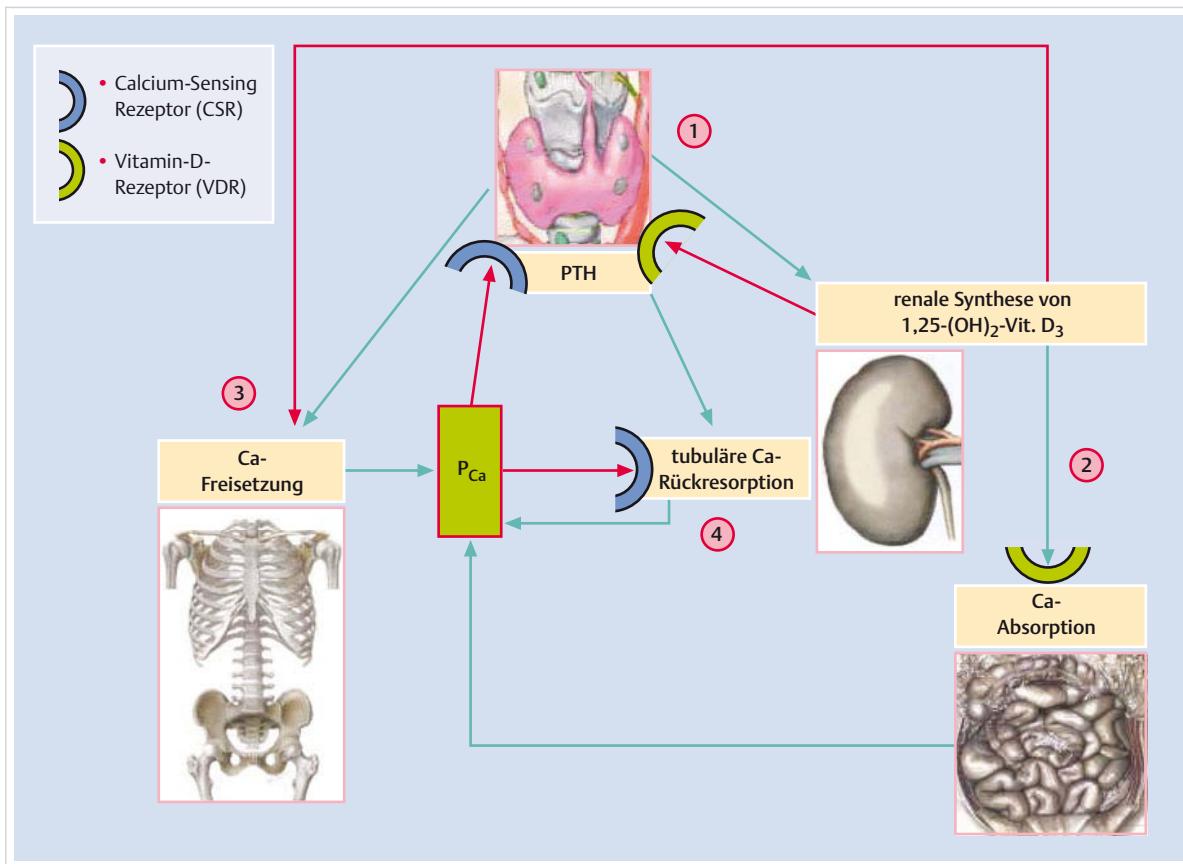
Hypokalzämie	Hyperkalzämie
<b>kardiovaskulär</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotonie, Herzinsuffizienz (negative Inotropie)</li> <li>• EKG: QT-Verlängerung, Tachyarrhythmien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertonie, positive Inotropie</li> <li>• EKG: QT-Verkürzung, Bradykardie</li> </ul>
<b>neurologisch-psychiatrisch</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Müdigkeit, Muskelschwäche</li> <li>• Parästhesien, Muskelkrämpfe (Chvostek-, Troussseau-Zeichen) bis zur Tetanie, Laryngospasmus</li> <li>• Verwirrung, Halluzinationen, Depression, Paranoia</li> <li>• idiopathischer Hypoparathyreoidismus: Basalganglienverkalkung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Müdigkeit, Muskelschwäche</li> <li>• Hyporeflexie</li> <li>• Depression, Unruhe, Verwirrung, Somnolenz, Koma</li> </ul>
<b>gastrointestinal</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nausea und Erbrechen, Obstipation, Gewichtsverlust/Anorexie</li> <li>• primärer Hyperparathyreoidismus: Ulkus, akute Pankreatitis</li> </ul>
<b>renal</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polyurie, Nephrokalzinose und nephrogenes Diabetes insipidus</li> <li>• Nephrokalzinose und Urolithiasis (bei Hyperkalzurie)</li> </ul>
<b>Knochen und Weichteile</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• trockene Haut, brüchige Fingernägel, verminderte Behaarung (Axilla, Intimbereich), Zahnhypoplasie</li> <li>• Katarakt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei erhöhtem Kalzium-Phosphat-Produkt Ausbildung von metastatischen Verkalkungen: Konjunktivitis, Gelenk-, Sehnen-, Weichteilverkalkungen, Arterienverkalkung</li> <li>• Pruritus</li> </ul>
EKG: Elektrokardiogramm	

**Tab. 16.30** Zeichen von Phosphatstörungen.

Hypophosphatämie	Hyperphosphatämie
<b>neuromuskulär</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skelettmuskelschwäche</li> <li>• myokardiale Dysfunktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (neuromuskuläre Symptome der Hypokalzämie s. ▶ Tab. 16.29)</li> </ul>
<b>hämatologisch</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämolyse</li> <li>• Leukozytendysfunktion</li> <li>• Thrombopenie und Thrombozytendysfunktion</li> </ul>	
<b>Knochen und Weichteile</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• hypophosphatämische Form der Rachitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei gleichzeitiger Hyperkalzämie: metastatische Organ- und Weichteilverkalkungen (Kalziphylaxie)</li> </ul>
<b>metabolisch</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperkalzurie</li> <li>• Hypermagnesiurie, Hypomagnesiämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypokalzämie → sekundärer Hyperparathyreoidismus</li> <li>• Phosphatnephropathie (Komplikation von phosphathaltigen Abführmitteln bei schon eingeschränkter Nierenfunktion)</li> </ul>

**Tab. 16.31** Zeichen von Magnesiumstörungen.

Hypomagnesiämie	Hypermagnesiämie
<b>kardiovaskulär</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertonie</li> <li>• QT-Verlängerung, ST-Senkung</li> <li>• ventrikuläre Arrhythmien</li> <li>• verstärkte Digitalistoxizität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotonie, Flushing</li> <li>• QRS-Verbreiterung, Bradykardie, Überleitungsstörungen</li> <li>• Kreislaufstillstand</li> </ul>
<b>neuromuskulär</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperreflexie, Tremor</li> <li>• Krämpfe bis Tetanie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypo- bis Areflexie</li> <li>• Verwirrung bis Koma</li> <li>• Hypoventilation</li> </ul>
<b>metabolisch</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypokalzämie (durch Hypoparathyreoidismus und PTH-Resistenz)</li> <li>• Hypokaliämie (durch Hemmung der Na-Rückresorption in Henle-Schleife → vermehrtes distales Na-Angebot)</li> </ul>	
PTH: Parathormon	



**Abb. 16.18 Prinzipielle Pathogenese von Kalziumstörungen.** Störungen im Kalziumhaushalt können auf 4 Arten entstehen: (1) Störung der Parathormon-(PTH-) Sekretion oder -Funktion, (2) Störung im Bereich des Vitamin-D-Metabolismus und der intestinalen Ca-Absorption, (3) Störungen des Knochenmetabolismus und (4) Störung der renalen Ca-Ausscheidung. Dunkelgrüne Pfeile: Stimulation/Erhöhung, dunkelrote Pfeile: Hemmung/Senkung.

### 16.6.3 Störungen des Kalziumhaushaltes

Pathophysiologisch können Kalziumstörungen auf 4 verschiedene Arten entstehen (► Abb. 16.18):

- Störung der Parathormonfunktion/-regulation
- Störung des Vitamin-D-Metabolismus und der intestinalen Absorption
- Störung des Knochenstoffwechsels
- Störung der renalen Kalziumausscheidung

#### Hypokalzämie ( $P_{Ca} < 2,1 \text{ mmol/l}$ )

Eine Übersicht über die Differenzialdiagnose der Hypokalzämie findet sich in ► Tab. 16.32. Das schrittweise Vorgehen in der Abklärung ist in ► Abb. 16.19 dargestellt.

#### Zustände mit Hypoparathyreoidismus

Der *echte Hypoparathyreoidismus* mit tiefem PTH-Spiegel muss vom *Pseudohypoparathyreoidismus* mit PTH-Resis-

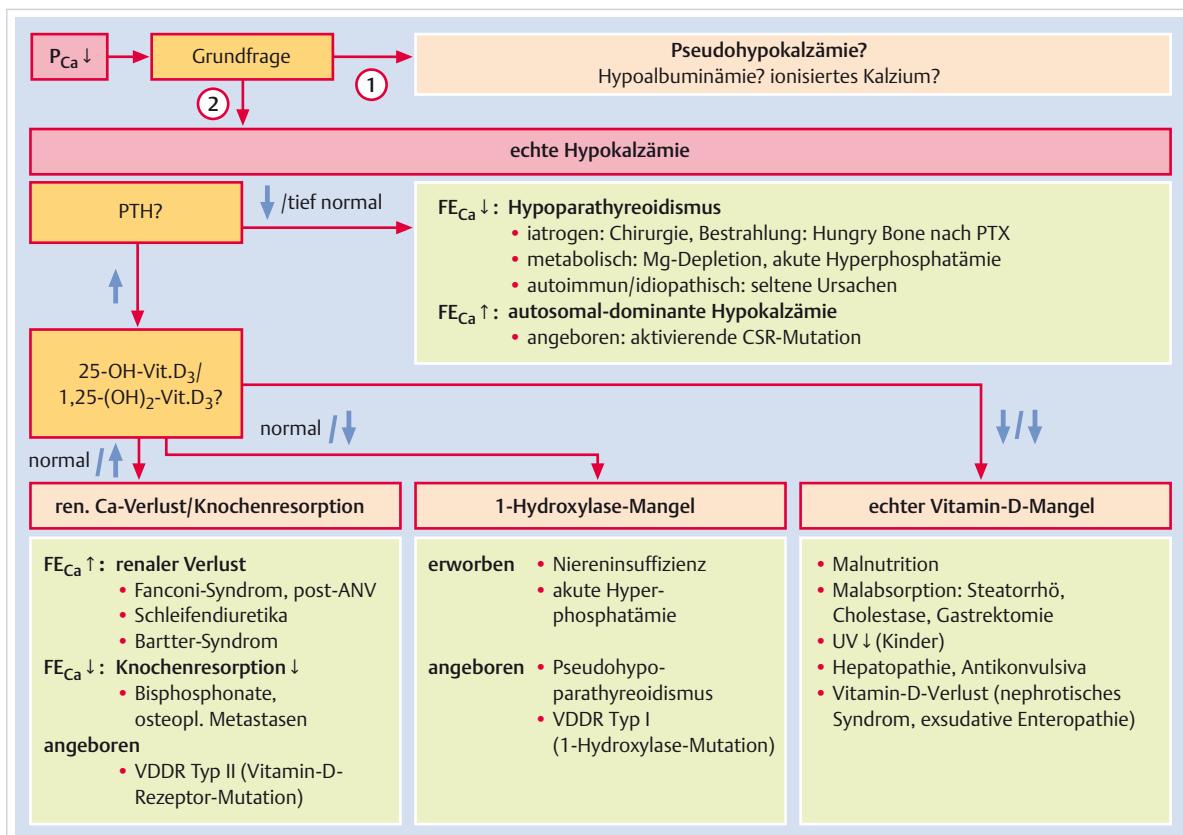
tanz unterschieden werden. Letzterer ist selten und kommt im Rahmen von angeborenen Störungen wie der Albright-Osteodystrophie vor. Ebenfalls selten, aber pathophysiologisch interessant ist der Hypoparathyreoidismus im Rahmen einer primären aktivierenden Mutation des „Calcium-Sensing Receptor“, die eine Hyperkalzämie vortäuscht und somit zur Hemmung der PTH-Sekretion führt. Das Krankheitsbild heißt *autosomal-dominante Hypokalzämie*.

Am häufigsten sind jedoch Störungen der *Parathyreoidae* selbst. PTH-Mangel infolge von chirurgischen Interventionen (Thyreidektomie, Parathyreidektomie) oder nach Bestrahlung im Halsbereich ist hier zu nennen. Auch metabolische Störungen (Hyperphosphatämie und Hypomagnesiämie) führen zum Hypoparathyreoidismus. Die Hypomagnesiämie bewirkt gleichzeitig eine PTH-Sekretionsstörung und eine PTH-Resistenz und führt zusammen mit der Hypokalzämie zur Tetanie. Schließlich können diverse autoimmune und infiltrative Erkrankungen zur Zerstörung der Parathyreoidae führen (► Tab. 16.32).

## Störungen der Homöostase

**Tab. 16.32** Differenzialdiagnose der Hypokalzämie.

Ursachen der Hypokalzämie	
<b>Zustände mit Hypoparathyreoidismus</b>	
<i>echter Hypoparathyreoidismus mit tiefem PTH</i>	<i>pseudohypoparathyreoidismus mit erhöhtem PTH (PTH-Resistenz)</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• iatrogen: Thyreoidektomie, Parathyreoidektomie, Halsbestrahlung</li> <li>• metabolische Ursachen           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ akute Hyperphosphatämie (iatrogen, akutes Nierenversagen bei Rhabdomyolyse oder Tumorlyse)</li> <li>◦ Magnesiumdepletion (kombinierte Störung: Hypoparathyreoidismus und PTH-Resistenz)</li> </ul> </li> <li>• autoimmune Ursachen           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ isoliert</li> <li>◦ assoziiert mit anderen Autoimmunerkrankungen (Perniziosa, Morbus Addison)</li> </ul> </li> <li>• infiltrative Erkrankungen (selten!): Neoplasien, Granulomatosen, AA-Amyloidose, Hämochromatose</li> <li>• angeboren           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ primäre Parathyreoideaaplasie (DiGeorge)</li> <li>◦ PTH-Gendefekt</li> <li>◦ autosomal-dominante Hypokalzämie (aktivierende Mutation des Ca-Sensing Receptors)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Typ Ia (Albright-Osteodystrophie), Ib, Ic; II</li> </ul>
<b>Zustände mit Hypovitaminose D</b>	
<i>exogene Ursachen</i>	<i>endogene Ursachen</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ungenügende Vitamin-D-Zufuhr/-Absorption (meist kombiniert mit ungenügender Kalziumzufuhr): Malnutrition, Malabsorption (speziell mit Steatorrhö), lang dauernde Cholestase, nach Gastrektomie</li> <li>• Verlust von Vitamin D und Bindungsprotein: nephrotisches Syndrom, exsudative Enteropathie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ungenügende Vitamin-D-Aktivierung           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 1. Aktivierungsschritt (Haut): fehlende Sonnenexposition</li> <li>◦ 2. Aktivierungsschritt (25-Hydroxylierung in der Leber): Hepatopathien, Antikonvulsiva (Phenytoin, Barbiturate)</li> <li>◦ 3. Aktivierungsschritt (1-Hydroxylierung in der Niere): chronische Niereninsuffizienz, Hyperphosphatämie</li> </ul> </li> <li>• genetisch bedingte, Vitamin-D-abhängige Rachitis (Vitamin D-dependent Rickets, VDDR)           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ VDDR Typ I: 1-Hydroxylase-Mutation</li> <li>◦ VDDR Typ II: Vitamin-D-Rezeptor-Mutation</li> </ul> </li> </ul>
<b>verminderte Knochenresorption</b>	
<i>benigne Konditionen</i>	<i>maligne Konditionen</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Hungry Bone Disease“: nach Parathyreoidektomie, Therapie der schweren Rachitis/Osteomalazie</li> <li>• Medikamentenüberdosierung: Bisphosphonate, Kalzitonin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ausgeprägte osteoplastische Metastasierung, z. B. bei Prostata- und Mammakarzinom</li> <li>• Kalzitoninproduktion bei medullärem Schilddrüsenkarzinom</li> </ul>
<b>renaler Kalziumverlust</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• tubuläre Schädigung           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ polyurische Phase des akuten Nierenversagens (nach Obstruktion, Tubulusnekrose)</li> <li>◦ alle Ursachen des Fanconi-Syndroms (generalisierte proximal tubuläre Dysfunktion)</li> </ul> </li> <li>• polyurische Nierenerkrankungen (Natriurese-abhängiger Kalziumverlust)</li> <li>• medikamentös: Schleifendiureтика</li> <li>• metabolische Azidose</li> <li>• genetisch: Bartter-Syndrom, autosomal-dominante Hypokalzämie (aktivierende Mutation des Ca-Sensing Receptors)</li> </ul>	
<b>Varia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kalziumchelation           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ im Gewebe: akute Pankreatitis (Saponifikation von Fetten), Rhabdomyolyse</li> <li>◦ im Blut: Massentransfusion mit Zitratblut, Zryo- und Plasmapherese</li> </ul> </li> <li>• medikamentös: Foscarnet</li> <li>• andere Ursachen: Sepsis, akute respiratorische Alkalose</li> </ul>	
PTH: Parathormon	



**Abb. 16.19** Differenzialdiagnostisches Vorgehen bei Hypokalzämie. Die wichtigsten Parameter zur Analyse sind das Serumalbumin (Ausschluss einer Pseudohypokalzämie), der Parathormon- und der Vitamin-D<sub>3</sub>-Spiegel. Die fraktionelle Exkretion von Kalzium (FE<sub>Ca</sub>) bei einer gesunden Person mit Normokalzämie beträgt 1–3 %. ANV: akutes Nierenversagen, CSR: Calcium-Sensing Receptor, PTH: Parathormon, PTX: Parathyreidektomie, VDDR: Vitamin-D-abhängige Rachitis.

## Zustände mit Hypovitaminose D

Schwere *Malnutrition* und/oder *Malabsorption* beeinträchtigen die Zufuhr von Vitamin D<sub>3</sub> wie auch von Kalzium selber, während das *nephrotische Syndrom* zum Verlust von Vitamin D und seinem Bindungsprotein führt (Vitamin-D-Mangel-Rachitis).

Die Aktivierung von Vitamin D kann auf 3 Stufen gestört sein (► Tab. 16.32). Speziell zu erwähnen ist die *chronische Niereninsuffizienz* mit Dysfunktion der 1-Hydroxylase. Der resultierende Mangel an aktivem Vitamin D zusammen mit der oft gleichzeitig vorhandenen Hyperphosphatämie führt zur Hypokalzämie und Aktivierung von PTH. Daraus resultiert die klassische Konstellation eines *sekundären Hyperparathyreoidismus* bei Niereninsuffizienz mit Hyperphosphatämie und Hypokalzämie.

Selten sind die *angeborenen Störungen* des Vitamin-D-Metabolismus entweder mit einer Mutation der 1-Hydroxylase (Vitamin-D-abhängige Rachitis oder Vitamin-D-dependent Rickets, VDDR Typ 1) oder mit einer Mutation des Vitamin-D-Rezeptors (Endorganresistenz, VDDR Typ 2).

### Merke

Die Folgen einer Hypovitaminose D sind die verminderte intestinale Kalziumresorption mit Hypokalzämie sowie eine gestörte Knochenmineralisation mit Veränderungen der Rachitis bei Kindern und Osteomalazie bei Erwachsenen.



## Kalziumsequestration im Knochen und im Gewebe

Wir sprechen von einer „*Hungry Bone Disease*“, wenn vermehrtes Kalzium in den Knochen eingebaut wird. Dies geschieht einerseits bei Therapie einer Rachitis mit Vitamin D, andererseits nach einer Parathyreidektomie, wo die entleerten Kalziumspeicher im Knochen wieder aufgefüllt werden. Eine Überdosierung von Bisphosphonaten oder eine ausgeprägte osteoplastische Metastasierung kann ebenfalls zu Hypokalzämie durch Einlagerung von Ca in den Knochen führen. Sequestration von Kalzium im Weichgewebe wird bei der akuten Pankreatitis beobachtet.

## Störungen der Homöostase

**Tab. 16.33** Differenzialdiagnose der Hyperkalzämie.

Ursachen der Hyperkalzämie	
<b>Zustände mit Hyperparathyreoidismus</b>	
<i>mit erhöhtem PTH (echter Hyperparathyreoidismus)</i>	<i>mit erniedrigtem PTH (Pseudohyperparathyreoidismus)</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>primärer Hyperparathyreoidismus           <ul style="list-style-type: none"> <li>erworben: 85 % Adenom, 10 % Hyperplasie, 5 % Karzinom</li> <li>genetisch: multiple endokrine Neoplasie MEN MEN 1 (Parathyreoideadenom, Hypophysentumoren, Gastrinom) MEN 2A (Parathyreoideadenom, Phäochromozytom, medulläres Schilddrüsenkarzinom)</li> </ul> </li> <li>tertiärer (autonomer) Hyperparathyreoidismus (bei Nierenversagen)</li> <li>Lithium</li> <li>familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie (FHH, inaktivierende Mutation des Ca-Sensing Receptors)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>paraneoplastische humorale Hyperkalzämie im engeren Sinne durch PTH-related Peptide (PTHrP) bedingt: bei Lungen-, Mamma-, Nieren-, Schilddrüsenkarzinom</li> </ul>
<b>Zustände mit Hypervitaminose D</b>	
<i>exogene Vitamin-D-Zufuhr</i>	<i>endogene Vitamin-D-Produktion</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Übersubstitution/Intoxikation mit Vitamin D</li> <li>Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus mit 1,25-OH-Vitamin D<sub>3</sub> in Gegenwart einer eingeschränkten Nierenfunktion (oft zusammen mit kalziumhaltigen Phosphatbindern)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>granulomatöse Erkrankungen (Calcitriolproduktion in Makrophagen)           <ul style="list-style-type: none"> <li>Sarkoidose</li> <li>Tuberkulose, Lepra, Histoplasmose, Candida</li> <li>Silikose, Berylliose</li> </ul> </li> <li>paraneoplastische Calcitriolproduktion           <ul style="list-style-type: none"> <li>Morbus Hodgkin, T-Zell-Lymphome</li> <li>Leiomyoblastome</li> </ul> </li> </ul>
<b>vermehrte Knochenresorption</b>	
<i>benigne Konditionen</i>	<i>maligne Konditionen</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>lang dauernde Immobilisation</li> <li>Vitamin-A-Intoxikation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>paraneoplastische Produktion von Osteoklasten-aktivierenden Faktoren (OAF) wie TGF/TNF/IL-1/-6 bei multiplem Myelom und Lymphomen</li> <li>direkte Knocheninvasion mit Osteolyse bei ausgeprägter Knochenmetastasierung, z. B. bei Prostatakarzinom oder Morbus Paget</li> </ul>
<b>renale Kalziumretention</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>alle Konditionen mit EZV-Defizit (Mechanismus: an Na-Rückresorption gekoppelte Ca-Rückresorption)</li> <li>medikamentös: Thiaziddiuretika</li> <li>genetisch: Gitelman-Syndrom, familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie (inaktivierende Mutation des Ca-Sensing Receptors)</li> </ul>	<b>Varia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>vermehrte exogene Kalziumzufuhr           <ul style="list-style-type: none"> <li>Milch-Alkali-Syndrom</li> <li>iatrogen: Therapie mit kalziumhaltigen Phosphatbindern und Vitamin D<sub>3</sub> bei Niereninsuffizienz</li> </ul> </li> <li>endokrine Erkrankungen           <ul style="list-style-type: none"> <li>Hyperthyreose, Phäochromozytom, Morbus Addison, Akromegalie</li> <li>Freisetzung von Kalzium aus den Weichtissuen</li> <li>Erholungsphase nach Rhabdomyolyse</li> </ul> </li> </ul>

EZV: Extrazellulärsvolumen, PTH: Parathormon, IL: Interleukin, TGF: Transforming Growth Factor, TNF: Tumornekrosefaktor

## Renaler Kalziumverlust

Ein renal-tubulärer Kalziumverlust wird am häufigsten im Rahmen einer *Medikation mit Schleifendiureтика* beobachtet und ist dann mit Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Alkalose verbunden. Außerdem führen alle Nieren-erkrankungen mit proximal tubulärem Schaden (Fanconi-Syndrom) und/oder Polyurie zu einem renalen Kalziumverlust.

## Hyperkalzämie ( $P_{Ca} > 2,6 \text{ mmol/l}$ )

Eine Übersicht über die Differenzialdiagnose der Hyperkalzämie findet sich in ▶ Tab. 16.33. Das schrittweise Vorgehen in der Abklärung ist in ▶ Abb. 16.20 dargestellt.

## Zustände mit Hyperparathyreoidismus

Der *primäre Hyperparathyreoidismus* im Rahmen eines Adenoms oder einer diffusen Hyperplasie aller 4 Drüsen sowie der *autonome (tertiäre) Hyperparathyreoidismus* bei langjähriger Niereninsuffizienz sind häufige Ursachen einer Hyperkalzämie. Seltener sind dagegen *genetische Störungen* im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) oder bei Vorliegen einer inaktivierenden Mutation des „Calcium-Sensing Receptor“, die den Kalzium-Feedback zu den Parathyreoidae unterbricht (familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie).

Der primäre Hyperparathyreoidismus ist klassischerweise assoziiert mit Hypophosphatämie und Nephrolithiasis. Seltener werden Ulcus duodeni, Pankreatitis und

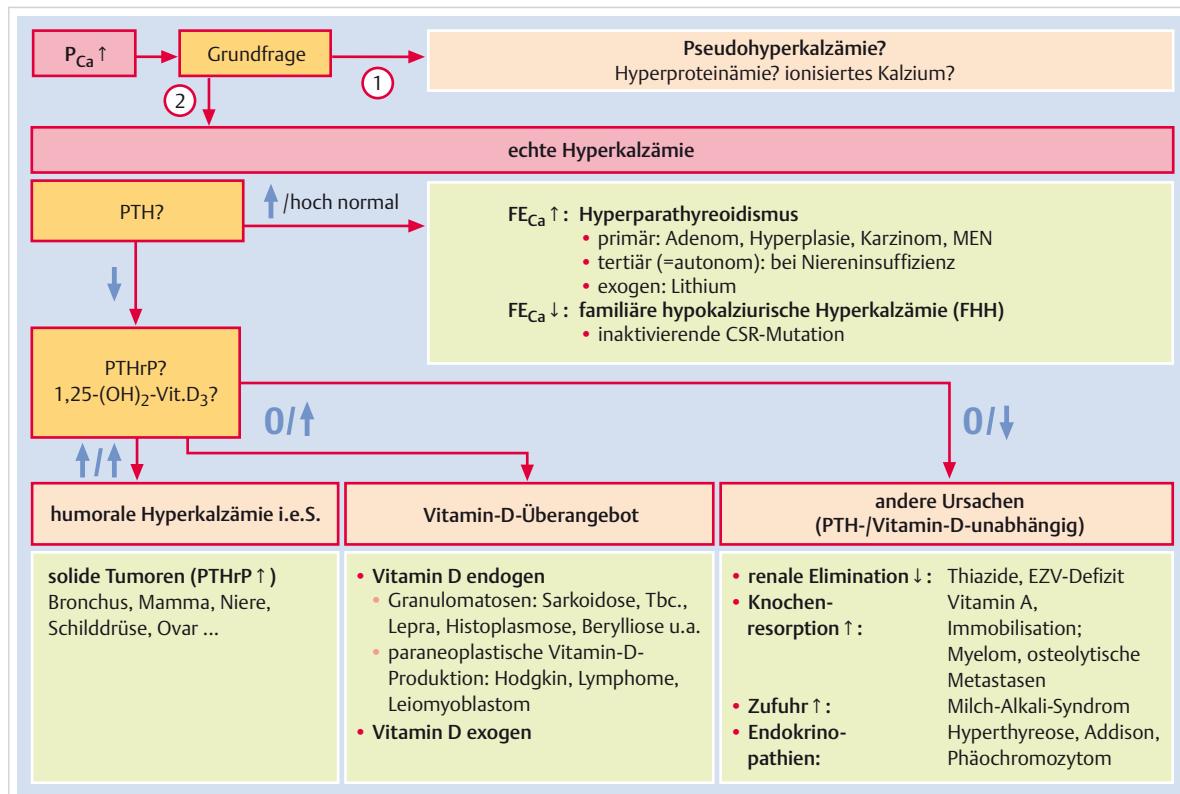


Abb. 16.20 Differenzialdiagnostisches Vorgehen bei Hyperkalzämie. CSR: Calcium-Sensing receptor, MEN: multiple endokrine Neoplasie, PTHrP: PTH-related Peptide.

arterielle Hypertonie beobachtet. Im Knochen sind die typischen Veränderungen der Fibroosteoklasie zu erkennen (subperiostale Resorptionszonen im Röntgenbild). Die Diagnose erfolgt durch Nachweis des erhöhten PTH-Wertes bei gleichzeitig erhöhtem oder hoch normalem Ca.

Tritt eine Hyperkalzämie bei Patienten mit Malignomen, aber ohne Nachweis von Knochenmetastasen auf, so sprechen wir von einer *humorale Hyperkalzämie*, die durch die Produktion eines PTH-ähnlichen Peptides (PTH-related Peptide, PTHrP) bedingt ist. Dieses Peptid bindet direkt an den PTH-Rezeptor in der Niere und führt auch zu vermehrter Kalziumfreisetzung aus dem Knochen. Die PTH-Sekretion wird durch die resultierende Hyperkalzämie supprimiert. Diese Situation ist therapeutisch und prognostisch von Patienten mit Knochenfernmetastasierung zu unterscheiden, da sich die humorale Hyperkalzämie bei erfolgreicher Entfernung des Tumors vollständig zurückbildet.

### Zustände mit Hypervitaminose D

Am häufigsten ist hier die übermäßige *exogene Vitamin-D<sub>3</sub>-Zufuhr*. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn aktives 1,25-(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D<sub>3</sub> eingesetzt wird zur Therapie eines sekundären Hyperparathyreoidismus im Rahmen der Niereninsuffizienz. Da diese Patienten oft gleichzeitig

eine Hyperphosphatämie aufweisen und dafür kalziumhaltige Phosphatbinder bekommen, ist die Gefahr der metastatischen Kalzifikation in Weichteilen und Organen besonders groß (Kalziphylaxie). Seltener ist die *endogene erhöhte 1,25-(OH)<sub>2</sub>-Vitamin-D<sub>3</sub>-Produktion* durch Makrophagen bei granulomatösen Erkrankungen (speziell bei Sarkoidose!) sowie durch Tumorzellen bei malignen Erkrankungen (speziell bei Lymphomen!).

### Zustände mit vermehrter Knochenresorption

Eine rasche Mobilisation von Kalzium aus dem Knochen erfolgt bei der *lang dauernden Immobilisation* und kann bei ungenügender Hydrierung zur Urolithiasis im Rahmen einer massiven Hyperkalzuriere führen (z.B. im Rahmen eines Post-Polio-Syndroms). Am häufigsten wird jedoch eine vermehrte Knochenresorption im Rahmen von *malignen Erkrankungen* beobachtet, einerseits durch massive osteolytische Metastasierung und andererseits durch Produktion von Osteoklasten-aktivierenden Faktoren wie Tumornekrosefaktor oder Interleukin-1. Letztere kann durch Steroidtherapie gehemmt werden.

## Renale Kalziumretention

Die renal-tubuläre Kalziumausscheidung ist vermindert bei allen Zuständen mit **EZV-Defizit**, da die Kalziumrückresorption an jene von Natrium gekoppelt ist. Die Hyperkalzämie führt ihrerseits via Polyurie zum EZV-Defizit, was einen Circulus vitiosus auslöst. Klinisch bedeutsam ist die Hemmung der Kalziumausscheidung durch **Thiazide**. Diese kann zur Hyperkalzämie führen, wiederum verstärkt durch ein Diuretika-induziertes EZV-Defizit, wird aber auch therapeutisch genutzt bei der Urolithiasis mit kalziumhaltigen Konkrementen.

## Milch-Alkali-Syndrom

Das **Milch-Alkali-Syndrom** wird durch die exzessive Zufuhr von Milch und kalziumkarbonathaltigen Antazida z.B. im Rahmen einer gastroduodenalen Ulkuskrankheit ausgelöst. Es ist gekennzeichnet durch Hyperkalzämie, leichte Hyperphosphatämie, tiefes PTH und metabolische Alkalose, die wiederum via Überlaufbikarbonaturie zum EZV-Defizit und zur Hypokaliämie führt. Die Therapie besteht im Stopp der Alkalizufuhr und Volumenexpansion.

### Merke

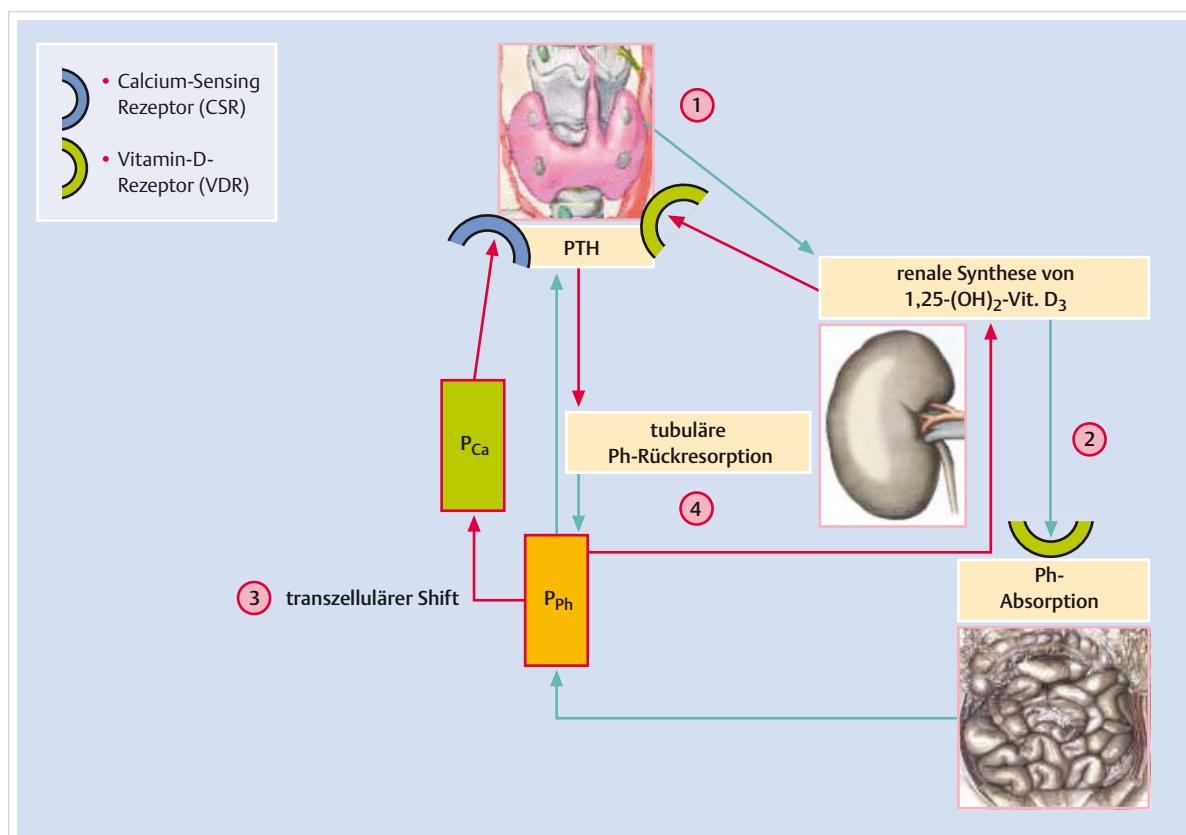
Die häufigsten Ursachen einer Hyperkalzämie sind:

- der primäre Hyperparathyreoidismus
- maligne Erkrankungen (verschiedene Mechanismen!)
- die fortgeschrittene Niereninsuffizienz mit tertiärem Hyperparathyreoidismus und/oder Therapie mit kalziumhaltigen Phosphatbindern und  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-Vit. D}_3$ .

## 16.6.4 Störungen des Phosphataushaltes

Pathophysiologisch können Phosphatstörungen auf 4 verschiedene Arten entstehen (► Abb. 16.21):

- Störung der Parathormonfunktion/-regulation
- Störung des Vitamin-D-Metabolismus und der intestinalen Absorption
- Zellshifts
- Störung der renalen Phosphatausscheidung



**Abb. 16.21 Prinzipielle Pathogenese von Phosphatstörungen.** Störungen im Phosphataushalt können auf 4 Arten entstehen: (1) Störung der Parathormon-(PTH-) Sekretion und -Funktion, (2) Störung im Bereich des Vitamin-D-Metabolismus und der intestinalen Ph-Absorption, (3) transzelluläre Shifts und (4) Störung der renalen Ph-Ausscheidung. Dunkelgrüne Pfeile: Stimulation/Erhöhung, dunkelrote Pfeile: Hemmung/Senkung.

Tab. 16.34 Differenzialdiagnose der Phosphatstörungen.

Hypophosphatämie	Hyperphosphatämie
Zustände mit Hyperparathyreoidismus (s. a. ► Tab. 16.33)	Zustände mit Hypoparathyreoidismus (s. a. ► Tab. 16.32)
<ul style="list-style-type: none"> <li>echter Hyperparathyreoidismus</li> <li>Pseudohyperparathyreoidismus (durch PTHrP vermittelt)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>echter Hypoparathyreoidismus</li> <li>Pseudohypoparathyreoidismus (PTH-Resistenz)</li> </ul>
<b>verminderte interstitiale Absorption</b>	<b>vermehrte intestinale Absorption</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>absolut verminderte Zufuhr</li> <li>überschießende Therapie mit Phosphatbindern/Antazida</li> <li>Zustände mit Hypovitaminose D (s. a. ► Tab. 16.32)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>absolut erhöhte Zufuhr (oft iatrogen)</li> <li>Phosphatsalze, phosphathaltige Einläufe</li> <li>Zustände mit Hypervitaminose D (s. a. ► Tab. 16.33)</li> </ul>
<b>Zell-Shifts</b>	<b>Zell-Shifts</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>rasche Zellproliferation           <ul style="list-style-type: none"> <li>Leukämien/Lymphome</li> <li>Therapie der schweren perniziösen Anämie</li> <li>Refeeding-Syndrom</li> </ul> </li> <li>chronische respiratorische Alkalose</li> <li>alkoholische/diabetische Ketoazidose (Therapie)</li> <li>Hormone: Insulin, Katecholamine, Androgene, Anabolika</li> <li>Varia: „Toxic Shock Syndrom“, schwere Verbrennungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rascher Zellzerfall: Rhabdomyolyse, Tumorlyse, Hämolys, katabole Zustände mit Gewebszerstörung (Sepsis, maligne Hyperthermie), Mesenterialinfarkt</li> <li>chronische respiratorische Azidose</li> </ul>
<b>renaler Phosphatverlust</b>	<b>renale Phosphatretention</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>EZV-Expansion, Polyurie</li> <li>Diuretika</li> <li>Kortikosteroide</li> <li>vermehrte Produktion von FGF-23 („Phosphatonin“)           <ul style="list-style-type: none"> <li>onkogene Osteomalazie (paraneoplastische Produktion von FGF-23)</li> <li>Frühphase von polyzystischen Nierenerkrankungen</li> <li>McCune-Albright-Syndrom</li> </ul> </li> <li>erworbene proximal tubuläre Störungen (mit/ohne Fanconi-Syndrom):           <ul style="list-style-type: none"> <li>nach Tubulusnekrose/Obstruktion/Nierentransplantation</li> </ul> </li> <li>angeborene proximal tubuläre Störungen: hypophosphatämische Vitamin-D-resistente Rachitis (Phosphatiabetes): autosomal dominant, X-linked</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EZV-Defizit</li> <li>Akromegalie, Hypothyreose</li> <li>akutes und chronisches Nierenversagen mit Abfall der glomerulären Filtrationsrate &lt; 30 ml/min           <ul style="list-style-type: none"> <li>verminderte Phosphat-Clearance</li> <li>FGF-23-Resistenz/Klotho-Mangel</li> </ul> </li> </ul>

EZV: Extrazellulärvolumen, FGF: Fibroblast Growth Factor, PTH: Parathormon, PTHrP: PTH-related Peptide

Die Differenzialdiagnose für Hypo- und Hyperphosphatämie ist in ► Tab. 16.34 zusammengefasst.

### Hypophosphatämie ( $P_{\text{Ph}} < 1 \text{ mmol/l}$ )

Eine Übersicht über die Differenzialdiagnose der Hypophosphatämie findet sich in ► Tab. 16.34. Das schrittweise Vorgehen in der Abklärung ist in ► Abb. 16.22 dargestellt.

► **Zustände mit Hyperparathyreoidismus.** PTH stimuliert die tubuläre Kalziumrückresorption, hemmt aber gleichzeitig die Phosphatrückresorption. Die klassische Konstellation beim *primären Hyperparathyreoidismus* ist deshalb die Kombination von Hyperkalzämie und Hypophosphatämie. Die Ursachen sind dieselben wie bereits bei der Hyperkalzämie besprochen (s. ► Tab. 16.33).

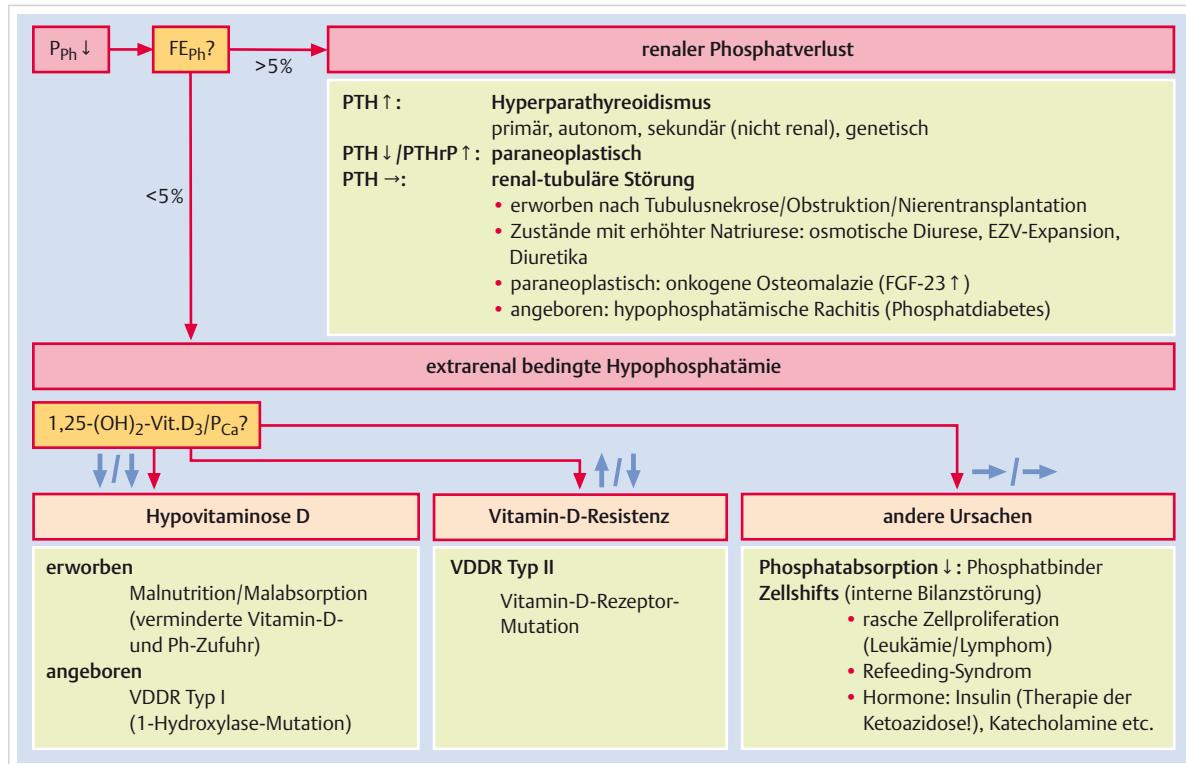
► **Verminderte intestinale Absorption.** Die intestinale Absorption ist vermindert einerseits bei absolut *verminderter Zufuhr* (z. B. Anorexie, chronischer Alkoholismus), aber auch bei allen Erkrankungen mit *Malabsorption* (z. B. Sprue, Morbus Crohn). *Antazida* komplexieren Phosphat im Darm und führen zu dessen Verlust.

Bioaktives  $1,25-(\text{OH})_2\text{-Vitamin D}_3$  bewirkt die Absorption von Ca und Ph im Darm. Alle Formen der *Hypovitaminose D* führen deshalb auch zur Hypophosphatämie und somit zu den schweren Knochenmineralisationsstörungen der Rachitis und Osteomalazie (s. Kap. 16.6.3 Abschnitt „Hypokalzämie“ und ► Tab. 16.32).

► **Zellshifts.** Akute Zellshifts von Phosphat werden in folgenden Situationen beobachtet:

- Ernährung nach langer Fastenzeit und parenteraler Hypperalimentation („Refeeding-Syndrom“). Bei Kalorienzufuhr in dieser Situation kommt es zur raschen Zellproliferation und damit zum Verbrauch von Elektrolyten. Die Kombination von Hypophosphatämie, Hypokaliämie und Hypomagnesiämie ist typisch für diese Situation und muss aggressiv substituiert werden.
- Insulintherapie der akuten diabetischen Entgleisung.* Die Ketoazidose führt zum Kalium- und Phosphatshift vom IZR in den EZR und von dort zum Verlust über die Niere. Bei Therapie mit Insulin und Volumen kommt es zur raschen Korrektur der Azidose und der Nierenfunktion mit promptem Shift von Kalium und Phosphat zurück in den IZR. Diese Elektrolyte müssen deshalb in der Anfangsphase regelmäßig bestimmt und intensiv substituiert werden.

## Störungen der Homöostase



**Abb. 16.22** Differenzialdiagnostisches Vorgehen bei Hypophosphatämie. Die fraktionelle Exkretion von Phosphat grenzt renalen Verlust von extrarenalen Formen ab, und PTH sowie Vitamin D helfen weiter zur Feindiagnose. Die fraktionelle Exkretion von Phosphat (FE<sub>Ph</sub>) bei einer gesunden Person mit Normophosphatämie beträgt 4–5 %. EZV: Extrazellulärsvolumen, FGF: Fibroblast Growth Factor, PTH: Parathormon, PTHrP: PTH-related Peptide, VDDR: Vitamin-D-abhängige Rachitis.

iert werden, da meist ein beträchtliches Ganzkörperdefizit vorliegt.

- **Rasche Zellproliferation** bei Malignomen und bei der Therapie der schweren perniziösen Anämie.

► **Renaler Phosphatverlust.** Dieser kommt am häufigsten vor unter *Diuretikatherapie* einerseits und im Rahmen von *proximal tubulären Störungen* nach Tubulusnekrose, obstruktiver Nephropathie und Nierentransplantation andererseits. Diese Situationen haben alle ein gutes Erholungspotenzial, und die Indikation der Phosphatsubstitution ist deshalb umstritten.

Selten sind die angeborene Form der *hypophosphatämischen Vitamin-D-resistenten Rachitis* (auch Phosphatdiabetes genannt) und die *onkogene Osteomalazie*. Als gemeinsames pathogenetisches Prinzip wurde eine Störung im Metabolismus des phosphaturischen Hormons Fibroblast Growth Factor 23 gefunden. Bei der hypophosphatämischen Rachitis ist der Abbau von FGF-23 aufgrund einer Mutation im Molekül selber oder im abbauenden Enzym gestört, bei der onkogenen Osteomalazie wird FGF-23 paraneoplastisch im Tumor produziert. Neuerdings wurde auch eine vermehrte Produktion von FGF-23 im Frühstadium der polyzystischen Nierenerkrankung beschrieben.

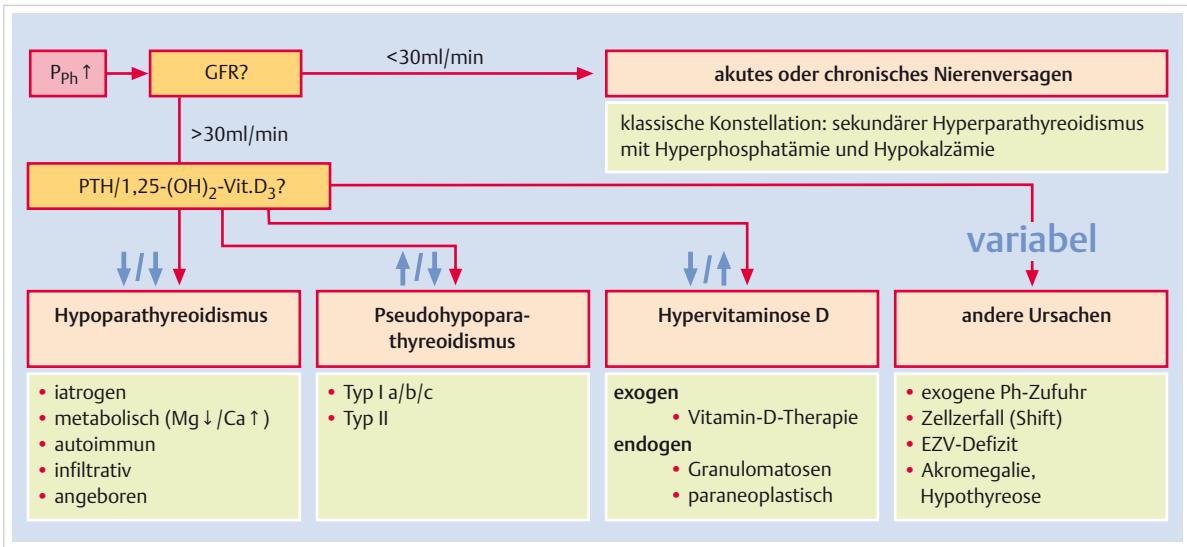
### Hyperphosphatämie ( $P_{Ph} > 1,5 \text{ mmol/l}$ )

Eine Übersicht über die Differenzialdiagnose der Hyperphosphatämie findet sich in ► Tab. 16.34. Das schrittweise Vorgehen in der Abklärung ist in ► Abb. 16.23 dargestellt.

► **Zustände mit Hypoparathyreoidismus.** Die Konstellation Hypokalzämie und Hyperphosphatämie ist typisch für alle Zustände mit *Hypoparathyreoidismus*, wie sie in Kap. 16.6.3 Abschnitt „Hypokalzämie“ und ► Tab. 16.32 besprochen wurden.

► **Vermehrte intestinale Absorption.** Diese erfolgt meist *iatrogen* im Rahmen einer *Übersubstitution* von Phosphat oder Vitamin D. Da jedoch die renale Phosphatausscheidung sehr effizient ist, tritt eine Hyperphosphatämie meist nur bei gleichzeitig vorhandener Niereninsuffizienz auf. Phosphathaltige Laxanzien und Einläufe sind dabei gefährlich für die Entwicklung einer akuten Phosphatnephropathie.

► **Zellshifts.** Akute Zellshifts von Phosphat werden in folgenden Situationen beobachtet:



**Abb. 16.23** Differenzialdiagnostisches Vorgehen bei Hyperphosphatämie. Die GFR-Bestimmung ist der erste Schritt, PTH und Vitamin D helfen weiter bei Hyperphosphatämie mit normaler Nierenfunktion. EZV: Extrazellulärvolumen, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, PTH: Parathormon.

- **Akuter Zellzerfall:** Hämolyse, Rhabdomyolyse, Tumorlyse, katabole Zustände (maligne Hyperthermie), Mesenterialinfarkt
- **respiratorische Azidose**
- **Renale Phosphatretention.** Dies ist die weitaus häufigste Ursache einer Hyperphosphatämie und tritt im Rahmen aller Formen von *akuter und chronischer Niereninsuffizienz* auf. Bei einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min ist mit einem Anstieg des Serumphosphats zu rechnen infolge einer verminderten Phosphat-Clearance einerseits und einer Resistenz gegenüber FGF-23 andererseits. Über eine Hemmung der Vitamin-D-Synthese und direkte Komplexierung von Ca kommt es zur Hypokalzämie und zum sekundären Hyperparathyreoidismus.

Eine erhöhte tubuläre Phosphatrückresorption wird außerdem bei *Hypothyreose* und *Akromegalie* beobachtet, wobei die Pathogenese unklar ist.

## 16.6.5 Störungen des Magnesiumhaushaltes

Pathophysiologisch können Magnesiumstörungen wie folgt eingeteilt werden:

- Störungen der Zufuhr
- Störungen der Verteilung
- Störungen der renalen und extrarenalen Ausscheidung

Die Differenzialdiagnose für Hypo- und Hypermagnesiämie ist in ► Tab. 16.35 zusammengefasst.

## Hypomagnesiämie ( $P_{Mg} < 0,7 \text{ mmol/l}$ )

Eine Übersicht über die Differenzialdiagnose der Hypomagnesiämie findet sich in ► Tab. 16.35. Das schrittweise Vorgehen in der Abklärung ist in ► Abb. 16.24 dargestellt.

- **Verminderte Zufuhr.** Diese wird bei allen Formen der Malnutrition beobachtet.
- **Verteilungsstörungen.** Verschiebungen von Mg vom Extra- in den Intrazellulärraum treten – analog zu Kalium und Phosphat – in folgenden Situationen auf:
  - Refeeding-Syndrom
  - Therapie der diabetischen oder alkoholischen Ketoazidose
  - akute respiratorische Alkalose (Hyperventilation)

Verschiebungen vom Extrazellulärraum in den Knochen oder in die Weichteile treten – analog zu Kalzium – auf bei:

- „Hungry Bone Disease“ (nach Parathyreidektomie oder bei Therapie der Rachitis mit Vitamin D)
- akuter Pankreatitis

► **Extrarenaler Mg-Verlust.** Dieser erfolgt über den Gastrointestinaltrakt im Rahmen von *Malabsorptionssyndromen* wie Sprue, ausgeprägtem Morbus Crohn und anderen Formen der chronischen Diarröh. Speziell bei Steatorrhö werden die divalenten Ionen Ca und Mg an die nicht resorbierbaren Fettsäuren gebunden und gehen damit verloren.

► **Renaler Mg-Verlust.** Ein renaler Mg-Verlust kann vor allem in folgenden Situationen beobachtet werden:

## Störungen der Homöostase

**Tab. 16.35** Differenzialdiagnose der Magnesiumstörungen.

Hypomagnesiämie	Hypermagnesiämie
<b>verminderte Zufuhr</b>	<b>erhöhte Zufuhr</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Malnutrition: Kwashiorkor, Anorexie, chronischer Alkoholismus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>iatrogen           <ul style="list-style-type: none"> <li>intravenöse Mg-Substitution (Eklampsie, koronare Herzkrankheit)</li> <li>Mg-haltige Abführmittel und Einläufe (nur bei eingeschränkter Nierenfunktion)</li> </ul> </li> <li>Milch-Alkali-Syndrom</li> </ul>
<b>Verteilungsstörungen</b>	<b>Verteilungsstörungen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>„Hungry Bone Disease“ nach operativer Therapie eines primären oder autonomen Hyperparathyreoidismus</li> <li>Refeeding-Syndrom</li> <li>Therapie der alkoholischen und diabetischen Ketoazidose</li> <li>respiratorische Alkalose</li> <li>akute Pankreatitis</li> <li>akut intermittierende Porphyrie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ausgedehnte osteolytische Metastasierung (selten)</li> <li>endokrine Störungen: NNR-Insuffizienz, Akromegalie, Hypothyreose</li> </ul>
<b>renaler Magnesiumverlust</b>	<b>renale Magnesiumretention</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>erworbenen tubulären Störungen (mit/ohne Fanconi-Syndrom)           <ul style="list-style-type: none"> <li>nach Tubulusnekrose/Obstruktion/Transplantation</li> <li>Medikamente: Amphotericin B, Cisplatin, Aminoglykoside, Foscarnet, Cyclosporin</li> </ul> </li> <li>angeborene tubuläre Störungen           <ul style="list-style-type: none"> <li>Gitelman-Syndrom, Bartter-Syndrom</li> <li>familiäre Hypomagnesiämie mit Hyperkalziurie und Nephrokalzinose (FHHNC; Paracellin-1-Mutation)</li> <li>autosomal-dominante Hypokalzämie (aktivierende Mutation des Ca-Sensing Receptors)</li> </ul> </li> <li>alle Zustände mit gesteigerter Natriurese           <ul style="list-style-type: none"> <li>EZV-Expansion</li> <li>Diuretika (speziell Thiazide!)</li> <li>osmotische Diurese (Hyperglykämie)</li> <li>Hyperkalzämie, metabolische Alkalose u. a.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>akutes/chronisches Nierenversagen (verstärkt bei EZV-Defizit)</li> <li>familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie (inaktivierende Mutation des Ca-Sensing Receptors)</li> </ul>
<b>extrarenaler Magnesiumverlust</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>alle Malabsorptionssyndrome (mit chronischer Diarröh und Steatorrhö): Sprue, Morbus Crohn, ausgedehnte Darmresektion</li> <li>intestinale Fisteln</li> <li>Laxanzienabusus</li> </ul>	

EZV: Extrazellulärvolumen, NNR: Nebennierenrinde

- erworben proximal tubuläre Schädigung* (mit/ohne Fanconi-Syndrom), z. B. nach Tubulusnekrose
- angeborene tubuläre Störungen:* Gitelman-Syndrom (ausgeprägt), Bartter-Syndrom (weniger ausgeprägt), Paracellin-Defekt
- alle Zustände, die mit *vermehrter Natriurese* verbunden sind, da die Mg-Rückresorption an jene von Natrium geknüpft ist, z. B. osmotische Diuresen (Glukosurie), Hyperkalziurie, Bikarbonaturie, Diuretikatherapie

### Merke

Wichtig ist, an die Hypomagnesiämie zu denken, da Mg meist nicht routinemäßig bestimmt wird. Sie ist oft mit anderen Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypokalzämie) assoziiert und mitunter auch ein pathogenetischer Faktor derselben; z. B. lässt sich eine schwere Hypokaliämie meist nur durch gleichzeitige Korrektur eines Magnesiumdefizits behandeln.



### Hypermagnesiämie ( $P_{Mg} > 1,2 \text{ mmol/l}$ )

Eine Übersicht über die Differenzialdiagnose der Hypermagnesiämie findet sich in ▶ Tab. 16.35. Das schrittweise Vorgehen in der Abklärung ist in ▶ Abb. 16.25 dargestellt.

► **Übermäßige Zufuhr.** Eine Hypermagnesiämie ist selten und tritt nur dann auf, wenn übermäßig Mg von außen zugeführt wird, gleichzeitig die Nierenfunktion eingeschränkt ist und/oder ein EZV-Defizit besteht. *Iatrogen* erfolgt Mg-Zufuhr in großen Mengen im Rahmen der Therapie einer Eklampsie. Mg-haltige Abführmittel sowie Milch im Rahmen eines Milch-Alkali-Syndroms (S.536) sind weitere Quellen von exogenem Mg.

► **Verteilungsstörung.** Hypermagnesiämie kann selten bei einer ausgedehnten osteolytischen Metastasierung sowie im Rahmen verschiedener endokriner Erkrankungen, vor allem bei der Nebennierenrindeninsuffizienz, auftreten. Bei der Letzteren ist die Pathogenese unklar.

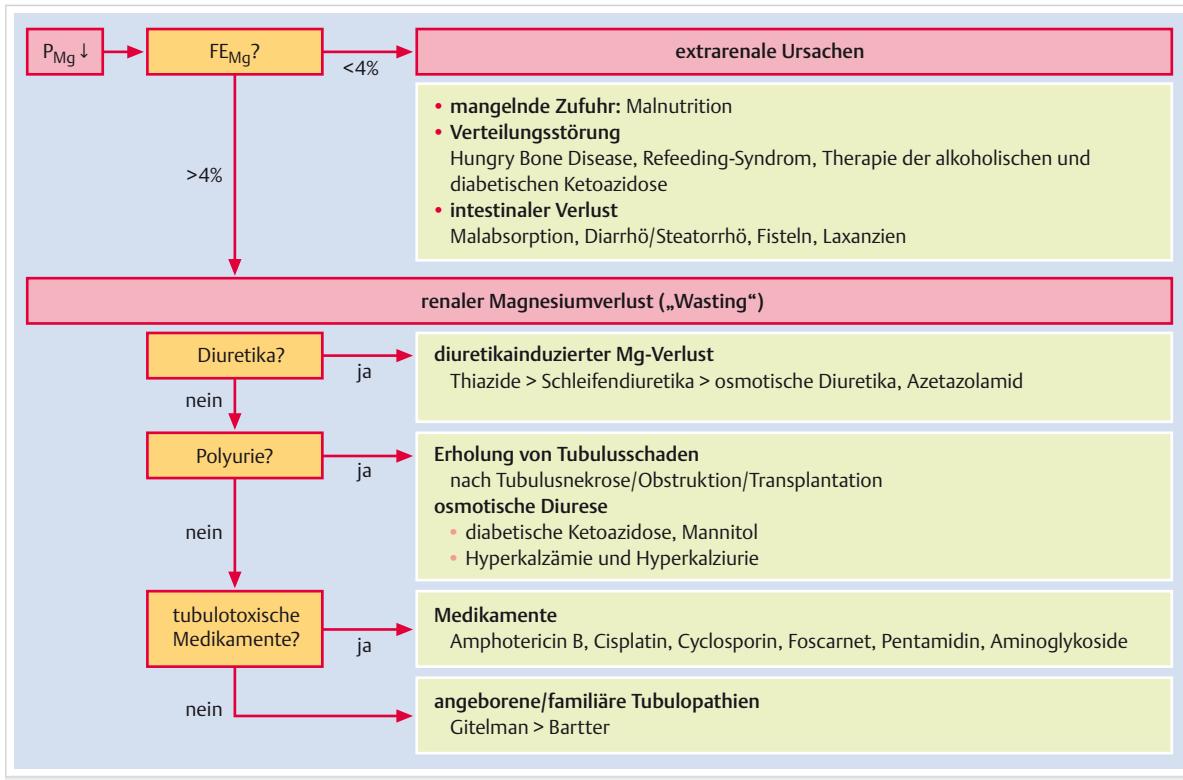


Abb. 16.24 Differenzialdiagnostisches Vorgehen bei Hypomagnesiämie.

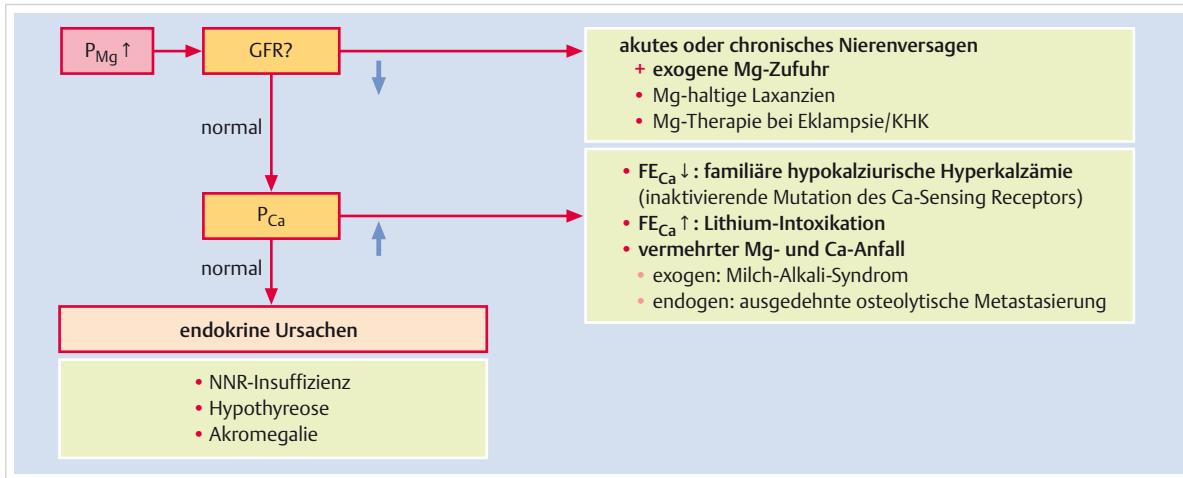


Abb. 16.25 Diagnostisches Vorgehen bei Hypermagnesiämie. Am wichtigsten sind der Ausschluss einer Niereninsuffizienz und eines Morbus Addison sowie die Suche nach exogenen Quellen von Mg. GFR: glomeruläre Filtrationsrate, NNR: Nebennierenrinde.

► **Renale Mg-Retention.** Die *akute und chronische Niereninsuffizienz* kann – bei exogener Mg-Zufuhr – zur Hypermagnesiämie führen. Eine seltene *genetische Ursache* ist die familiäre hypokalzürische Hyperkalzämie mit einer inaktivierenden Mutation des Calcium-Sensing Receptor (vgl. dazu Kap. 16.6.3).

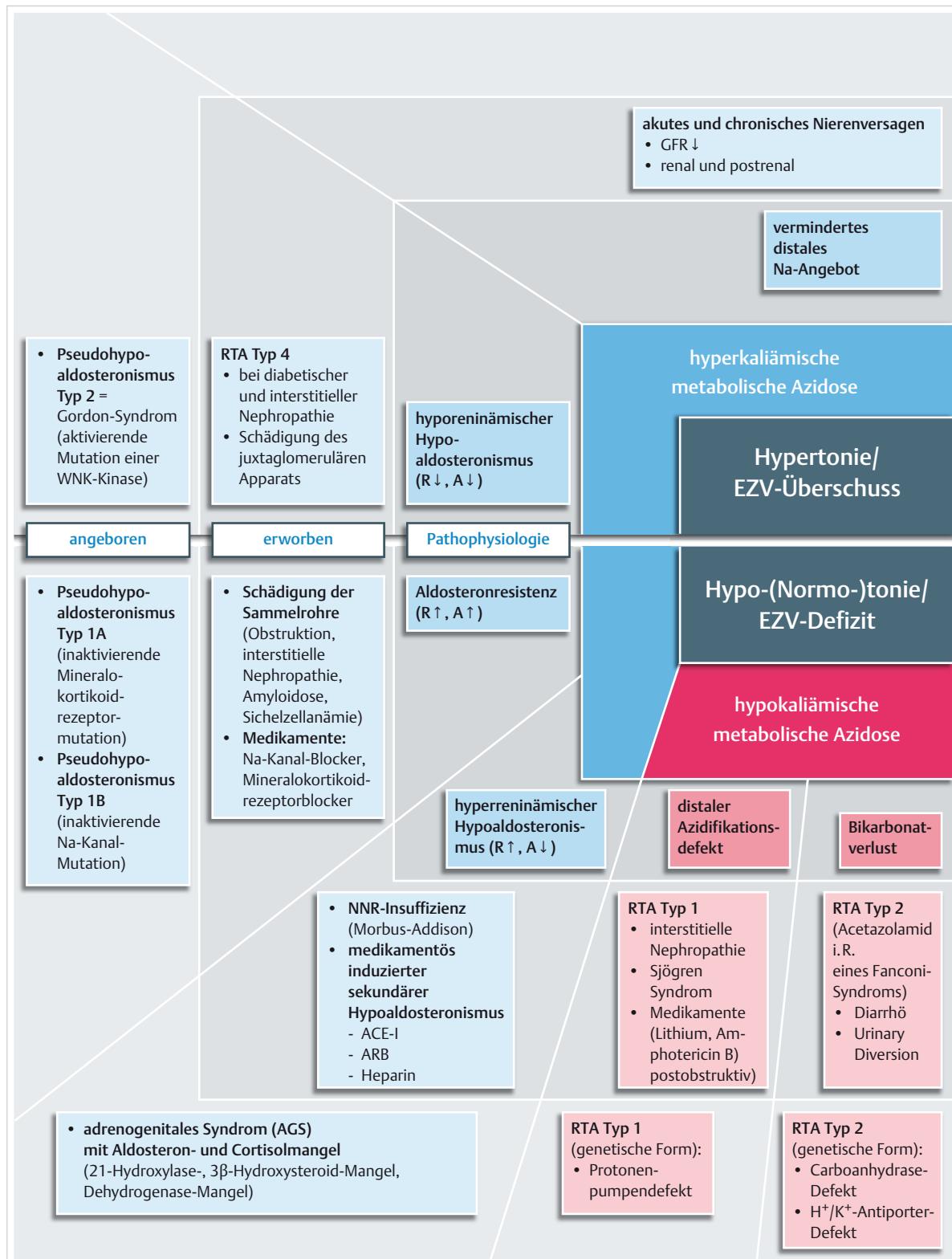


Abb. 16.26 Übersicht über erworbene und angeborene Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Base-Haushaltes, eingeteilt nach 5 klassischen Elektrolytpatterns, vgl. auch ▶ Abb. 16.4 (Synopse).

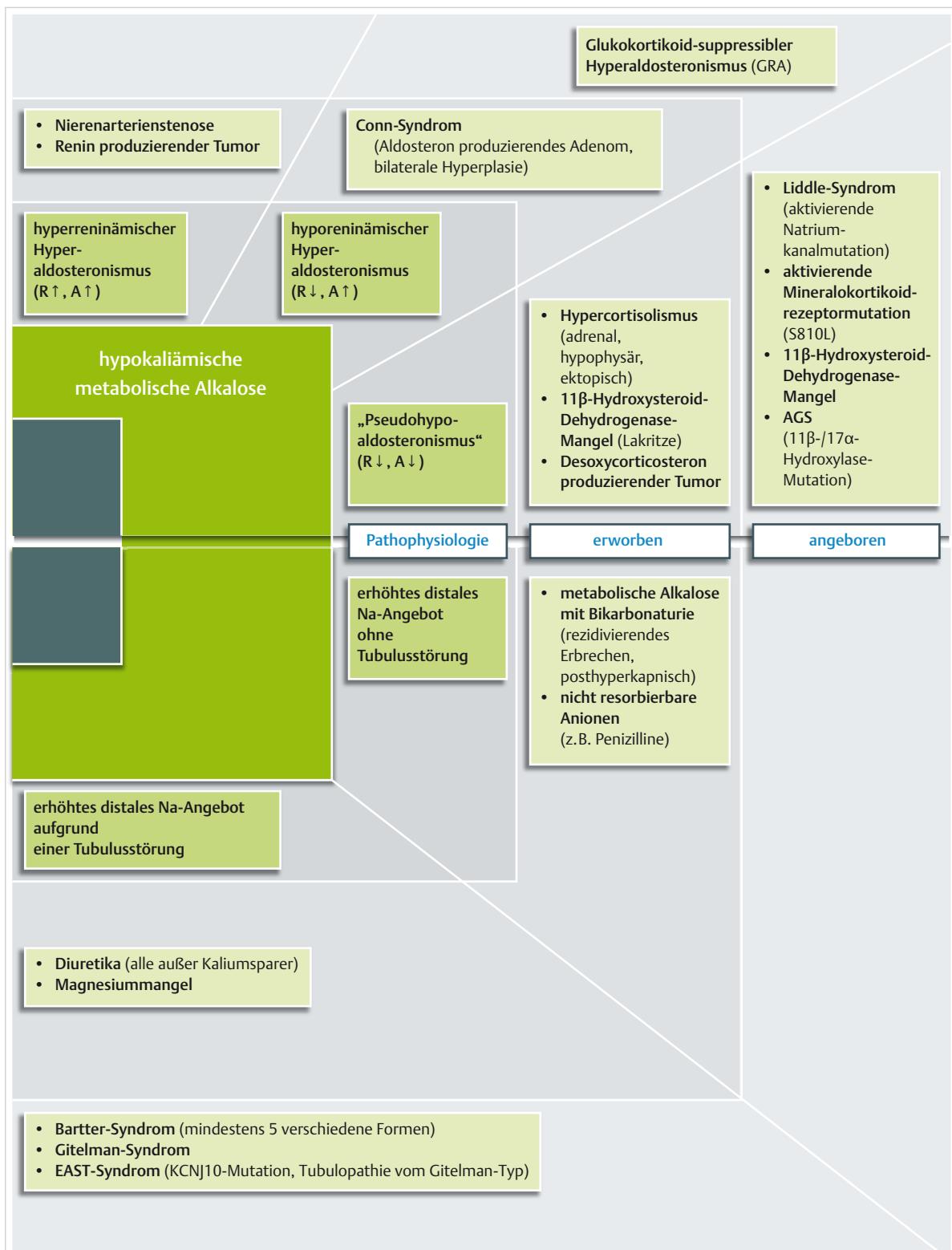


Abb. 16.26 Fortsetzung.

## Literatur

### ► Natrium und Wasser

- [1] Arampatzis S, Funk GC, Leichtle AB et al. Impact of diuretic therapy-associated electrolyte disorders present on admission to the emergency department: a cross-sectional analysis. *BMC Med* 2013; 11: 83
- [2] Brater DC. Diuretic therapy. *N Eng J Med* 1998; 339: 387–395
- [3] Elhassan EA, Schrier RW. Hyponatremia: diagnosis, complications, and management including V2 receptor antagonists. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 161–168
- [4] Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Eng J Med* 2007; 356: 2064–2072
- [5] Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Eng J Med* 2009; 361: 1279–1290
- [6] Holland-Bill L, Christiansen CF, Heide-Jørgensen U et al. Hyponatremia and mortality risk: a Danish cohort study of 279 508 acutely hospitalized patients. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 71–81
- [7] John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management. *World J Gastroenterology* 2015; 21: 3197–3205
- [8] Kumar S, Berl T. Electrolyte Quintet: Sodium. *Lancet* 1998; 352: 220–228
- [9] Legrand M, Mebazaa A, Ronco C et al. When cardiac failure, kidney dysfunction, and kidney injury intersect in acute conditions: the case of cardiorenal syndrome. *Crit Care Med* 2014; 42: 2109–2117
- [10] Leroy C, Karrouz W, Douillard C et al. Diabetes Insipidus. *Ann Endocrinol* 2013; 74: 496–507
- [11] Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Eng J Med* 1998; 338: 1202–1211
- [12] Palmer BF. Vasopressin receptor antagonists. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17: 510–514
- [13] Robertson GL. Antidiuretic hormone – normal and disordered function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 671–694
- [14] Sterns RH. Disorders of plasma sodium – causes, consequences, and correction. *N Eng J Med* 2015; 372: 55–65
- [15] Wile D. Diuretics: a review. *Ann Clin Biochem* 2012; 49: 419–431

### ► Kalium

- [16] Androgue HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Eng J Med* 2007; 356: 1966–1978
- [17] Furgeon SB, Linas S. Mechanisms of type I and type II pseudohypoaldosteronism. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1842–1845
- [18] Gennary FJ. Hypokalemia. *N Eng J Med* 1998; 339: 451–457
- [19] Halperin ML. Electrolyte Quintet: Potassium. *Lancet* 1998; 352: 135–140
- [20] Jain G, Ong S, Warnock DG. Genetic disorders of potassium homeostasis. *Semin Nephrol* 2013; 33: 300–309
- [21] Jensen HK, Brabrand M, Vinholt PJ et al. Hypokalemia in acute medical patients: risk factors and prognosis. *Am J Med* 2015; 128: 60–67.e1
- [22] Lazich I, Bakris GL. Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2014; 34: 333–339
- [23] Shaer AJ. Inherited primary renal tubular hypokalemic alkalosis: a review of Gitelman and Bartter syndromes. *Am J Med Sci* 2001; 322: 316–332
- [24] Weiner ID. Endocrine and hypertensive disorders of potassium regulation: primary aldosteronism. *Semin Nephrol* 2013; 33: 265–276

### ► Säure-Base-Haushalt

- [25] Al-Jaghbeer M, Kellum JA. Acid-base disturbances in intensive care patients: etiology, pathophysiology and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1104–1111
- [26] Berend K, de Vries APJ, Gans ROB. Physiological approach to assessment of acid-base disorders. *N Eng J Med* 2014; 371: 1434–1445
- [27] Epstein SK, Singh N. Respiratory acidosis. *Respir Care* 2001; 46: 366–383
- [28] Foster GT, Vaziri ND, Sassoone CS. Respiratory alkalosis. *Respir Care* 2001; 46: 384–391
- [29] Gluck SL. Electrolyte Quintet: Acid-base. *Lancet* 1998; 352: 474–479
- [30] Kamel KS, Halperin ML. Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. *N Eng J Med* 2015; 372: 546–554

[31] Krapf R, Beeler I, Hertner D et al. Chronic respiratory alkalosis. The effect of sustained hyperventilation on renal regulation of acid-base equilibrium. *N Engl J Med* 1991; 324: 1394–1401

[32] Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 162–174

[33] Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Eng J Med* 2014; 371: 2309–2319

[34] Rice M, Ismail B, Pillow MT. Approach to metabolic acidosis in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2014; 32: 403–420

[35] Seifter JL. Integration of acid-base and electrolyte disorders. *N Engl J Med* 2014; 371: 1821–1831

[36] Soifer JT, Kim HT. Approach to metabolic alkalosis. *Emerg Med Clin North Am* 2014; 32: 453–463

### ► Kalzium, Phosphat und Magnesium

- [37] Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. *Am J Med* 2015; 128: 239–245
- [38] Basteppe M, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 569–589
- [39] Blizickian JP, Silverberg SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Eng J Med* 2004; 350: 1746–1751
- [40] Brown EM. Familial hypocalciuric hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 503–522
- [41] Bushinsky DA, Monk RD. Electrolyte Quintet: Calcium. *Lancet* 1998; 352: 306–311
- [42] Carlstedt F, Lind L. Hypocalcemic syndromes. *Crit Care Clin* 2001; 17: 139–153
- [43] Chang WT, Radin B, McCurdy MT. Calcium, magnesium, and phosphate abnormalities in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2014; 32: 349–366
- [44] Deftos LJ. Hypercalcemia in malignant and inflammatory diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 141–158
- [45] Di Meglio LA, White KE, Econs MJ. Disorders of phosphate metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 591–609
- [46] Fuentealba J, Kerner JA. Refeeding Syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56: 1201–1210
- [47] John GB, Cheng CY, Kuro-o M. Role of Klotho in aging, phosphate metabolism, and CKD. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 127–134
- [48] Konrad M, Schlingmann KP. Inherited disorders of renal hypomagnesemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 (Suppl. 4): iv63–71
- [49] Laitinen K, Lamberg-Allardt C, Tunininen R et al. Transient hypoparathyroidism during acute alcohol intoxication. *N Engl J Med* 1991; 324: 721–727
- [50] Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A et al. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med* 2013; 126: 256–263
- [51] Prié D, Friedlander G. Genetic disorders of renal phosphate transport. *N Engl J Med* 2010; 362: 2399–2409
- [52] Quarles LD. Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 276–286
- [53] Shiber JR, Mattu A. Serum phosphate abnormalities in the emergency department. *J Emerg Med* 2002; 23: 395–400
- [54] Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008; 359: 391–403
- [55] Strewler GJ. The parathyroid hormone-related peptide. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 629–645
- [56] Subramanian R, Khadri R. Severe hypophosphatemia. Pathophysiological implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine* 2000; 79: 1–8
- [57] Wagner CA, Rubio-Aliaga I, Biber J et al. Genetic diseases of renal phosphate handling. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 (Suppl 4): iv45–54
- [58] Weisinger JR, Bellorin-Font E. Electrolyte Quintet: Magnesium and Phosphorus. *Lancet* 1998; 352: 391–396
- [59] Wilson FP, Berns JS. Onco-nephrology: tumor lysis syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1730–1739
- [60] Zhang Z, Xu X, Ni H et al. Predictive value of ionized calcium in critically ill patients: an analysis of a large clinical database MIMIC II. *PLoS One* 2014; 9: e95204

# Teil IV

## Systemische Symptome

# IV

17 Hypertonie	548
18 Hypotonie	570
19 Schwindel	586
20 Synkopen und andere kurz dauernde Bewusstseinsverluste	612
21 Bewusstseinsstörungen und komatöse Zustände	628
22 Status febrilis und systemische Entzündung bei Infektionen und immunologischen Krankheiten	652
23 Ödeme	758
24 Veränderungen in Körpergewicht, Körperbau und Körpergröße	772
25 Blutbildveränderungen	796
26 Lymphadenopathie, maligne Lymphome und/oder Splenomegalie	838
27 Gerinnungsstörungen – Thrombophilie und hämorrhagische Diathesen	860
28 Hautsymptome internistischer Erkrankungen und deren Differenzialdiagnose	882
29 Müdigkeit und Schlaf-Wach-Störungen	920
30 Angst und affektive Störungen	940

## Kapitel 17

# Hypertonie

17.1	Überblick und Einteilung	548
17.2	Differenzialdiagnostisches Management	552
17.3	Essenzielle (primäre) Hypertonie	554
17.4	Sekundäre Hypertonien	555



# 17 Hypertonie

D. Schneider, L. Zimmerli, E. Battegay

## 17.1 Überblick und Einteilung



### Kernpunkte

- Die essenzielle Hypertonie ist sehr häufig. Eine nicht offensichtliche sekundäre Hypertonie ist selten, auch als Ursache hypertensiver Krisen.
- Bei der Erstabklärung geht es um die Stratifizierung der Hypertonie, deren Risiko für Herz und Kreislauf, die Planung der Therapie und den weitgehenden Ausschluss einer sekundären Hypertonie durch Screening.
- In einem primären Screening werden direkte klinische Hinweise auf eine sekundäre Hypertonie gesucht sowie Kreatinin, Kalium und Urinstatus bestimmt.
- Bei klinischen Hinweisen, positiven Laborbefunden oder bei Therapieresistenz im späteren Verlauf wird gezielt nach weiteren Formen der sekundären Hypertonie gesucht.

Die arterielle Hypertonie stellt eine der häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit dar und führt zu einer sehr hohen oder gar der höchsten Zahl an Praxiskonsultationen. In Industrienationen ist etwa ein Drittel bis die Hälfte der Bevölkerung davon betroffen mit deutlicher Zunahme im Alter. Das Bewusstsein über die arterielle Hypertonie und deren Therapie hat sich in den letzten Jahren verbessert, allerdings scheinen Männer zwischen 18 und 29 Jahren von dieser Entwicklung nicht profitiert zu haben. Deren durchschnittlicher systolischer Blutdruck hat sogar leicht zugenommen.

Der Blutdruck sollte bei jeder Arztkonsultation und bei jeder Person gemessen werden. Bei Check-up-Untersuchungen ist die Blutdruckmessung eine der wenigen Maßnahmen, die bereits bei jungen Patienten, nämlich ab dem 18. Lebensjahr, routinemäßig empfohlen wird (s. Kap. 2.6).

Die arterielle Hypertonie hat als einer der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren Auswirkungen auf viele Organsysteme, insbesondere in Form von Herzinfarkten, Schlaganfällen, Entwicklung von Demenz und peripheren arteriellen Erkrankungen. Daraus ergibt sich ein enormer Einfluss der Hypertonie auf Morbidität und Mortalität der Gesamtbevölkerung und somit sekundär auch auf Gesundheitskosten und Volkswirtschaft, nicht zuletzt wegen schlaganfallbedingter Pflegebedürftigkeit. Die arterielle Hypertonie hat global eine hohe, wenn nicht die höchste „Burden of Disease“.

Daher muss ein Verdacht auf eine arterielle Hypertonie, d.h. die Messung eines erhöhten Blutdrucks in Praxis, Apotheke oder im Rahmen der Selbstmessung, sorgfältig abgeklärt werden:

- Sicherung der Verdachtsdiagnose durch wiederholte Praxismessungen, Eigenmessungen und vor allem durch eine 24-h-Blutdruckmessung
- Suche nach Endorganschäden
- Suche nach zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren
- Evaluation des kardiovaskulären Gesamtrisikos
- Differenzierung zwischen essentieller und sekundärer Hypertonie, Suche nach Ursachen einer sekundären Hypertonie
- Erhebung zusätzlicher Erkrankungen
- Einleitung, Überwachung und ggf. Modifikation der antihypertensiven Therapie

### 17.1.1 Definition und Klassifikation



#### Definition

Eine Hypertonie liegt vor, wenn die systolischen Blutdruckwerte dauerhaft  $\geq 140 \text{ mmHg}$  und/oder die diastolischen Blutdruckwerte  $\geq 90 \text{ mmHg}$  liegen.

Patienten mit Hypertonie profitieren von einer therapieinduzierten Blutdrucksenkung hinsichtlich der Verminderung der kardiovaskulären und der Gesamt mortalität.

► **Schweregrade.** Da der Zusammenhang zwischen Blutdruck, kardiovaskulären und renalen Ereignissen linear ist, wird sowohl bei normo- als auch bei hypertensiven Werten eine Abstufung vorgenommen. Die Europäischen Gesellschaften für Hypertonie und Kardiologie haben 2013 neue Guidelines zum Management der Hypertonie veröffentlicht. Beziüglich der Klassifikation der verschiedenen Schweregrade deckt sich diese weiterhin mit der WHO/International Society of Hypertension (► Tab. 17.1). Wenn systolischer und diastolischer Blutdruck einen unterschiedlichen Schweregrad der Hypertonie ergeben, gilt die jeweils höhere Einstufung.

► **Blutdruckmessung.** Als Goldstandard gilt die Messung des Blutdruckes am Oberarm in sitzender Position in der Praxis. Die Messung erfolgt an beiden Armen, wobei der höhere Wert für die Einteilung gilt. Es sollten mindestens 2, bei hoher Differenz ggf. mehr Messungen erfolgen. Die Wahl einer ungeeigneten Blutdruckmanschette kann zu einer Fehleinschätzung der Resultate führen. Zunehmend akzeptiert werden auch Selbstmessungen durch den Patienten sowie ambulante 24-h-Blutdruckmessungen.

► **24-h-Blutdruckmessung.** Eine korrekt durchgeführte und ertragene 24-h-Blutdruckmessung gilt als eigentli-

**Tab. 17.1** Definition und Klassifikation der Hypertonie gemäß WHO, ISH und ESH/ESC. Die Werte gelten für Praxismessungen und sind in mmHg angegeben.

Kategorie	systolisch	diastolisch
<b>Normotonie</b>		
optimal	< 120	< 80
normal	120–129	80–84
hoch normal	130–139	85–89
<b>Hypertonie</b>		
Grad 1 (mild)	140–159	90–99
Grad 2 (mäßig)	160–179	100–109
Grad 3 (schwer)	≥ 180	≥ 110
isoliert systolische Hypertonie	≥ 140	< 90

**Tab. 17.2** Grenzwerte der Hypertonie gemäß ESH/ESC für ambulante Messung und Eigenmessung in mmHg.

Kategorie	systolisch	diastolisch
Praxismessung	≥ 140	≥ 90
ambulante Messung		
• Tagesmessung	≥ 135	≥ 85
• Nachtmessung	≥ 120	≥ 70
• 24-h-Messung	≥ 130	≥ 80
• Eigenmessung	≥ 135	≥ 85

**Tab. 17.3** Triage bei hypertensiver Krise.

Dringlichkeit	allgemein	speziell (Beispiele)
hypertensiver Notfall (Emergency)	<ul style="list-style-type: none"> <li>massiv erhöhter RR und lebensbedrohliche Situation aufgrund akuter Endorganschäden: Schlaganfall, intrazerebrale Blutung, hypertensive Enzephalopathie, intrakranielle Blutung, Lungenödem, instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt, Präekklampsie und Eklampsie, Aortendissektion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>häufig intensivpflichtig (und Indikation zur Notfalltherapie)</li> <li>sofortige RR-Senkung mittels intravenöser Therapie erforderlich</li> </ul>
hypertensive Gefahrensituation (Urgency)	<ul style="list-style-type: none"> <li>stark bis massiv erhöhter RR ohne akuten Endorganschaden</li> <li>unbehandelt Gefahr von akuten Endorganschäden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hospitalisation (und rasches therapeutisches Vorgehen)</li> <li>RR-Senkung innerhalb 24–48 h nötig, meist durch orale Therapie möglich</li> <li>keine Kontrolle innerhalb weniger Stunden ambulant möglich oder ungenügende RR-Senkung nach einigen Stunden auf initiale Therapie</li> </ul>
hypertensive Gefahrensituation (Urgency)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ambulante Kontrolle innerhalb weniger Stunden möglich und initiale Therapie erfolgreich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ambulante Behandlung möglich</li> <li>stark bis massiv erhöhter RR ohne akuten Endorganschaden mit ambulanter Kontrollmöglichkeit</li> <li>bekannter schlecht eingestellte Hypertonus</li> <li>genaue Abklärung mehrerer hoch normaler RR-Messungen</li> </ul>

cher Goldstandard der Klassifikation in Hyper- versus Normotonie. Hierbei liegen die Normwerte tiefer; sie sind in ► Tab. 17.2 zusammengefasst. Indikationen der ambulanten 24-h-Blutdruckmessung stellen „Weißkittel-Hypertonie“, „Masked Hypertension“, stark variierende Messungen und die Beurteilung des nächtlichen Dippings dar.

Bei der „Weißkittel-Hypertonie“ – Prävalenz ca. 15 % der Gesamtbevölkerung – liegen in der Praxismessung hohe Blutdruckwerte vor, während sich im alltäglichen Umfeld niedrigere Messungen zeigen. Ob das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei diesen Patienten erhöht ist, wird kontrovers diskutiert.

Bei einer „Masked Hypertension“, deren Prävalenz um ca. 10 % liegt, ist in der Praxis keine Blutdruckerhöhung messbar. Erst im Alltag zeigen sich erhöhte Blutdruckwerte. Die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen entspricht etwa derjenigen von Patienten mit voll ausgeprägter arterieller Hypertonie („Definite Hypertension“).

Das *nächtliche Dipping* beschreibt den physiologischen, nächtlichen Abfall des Blutdruckes im Schlaf. Ein unzurei-

chendes Dipping ist mit einer erhöhten Gefahr kardiovaskulärer Ereignisse verbunden. Ursachen sind beispielsweise obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, Schlafstörungen, diabetische oder autonome Neuropathie, chronische Nierenerkrankungen oder Adipositas.

► **Hypertensive Krise.** Eine weitere Differenzierung des Blutdruckes kann anhand der Gefahr eines akuten Endorganschadens erfolgen, die bei außerordentlich stark erhöhten Blutdruckwerten gegeben sein kann. Der Oberbegriff hierfür ist die „hypertensive Krise“. Von einer hypertensiven Krise spricht man, wenn die Blutdruckwerte akut sehr stark erhöht sind (meist höher als 230/120 mmHg). Die Definitionen sind allerdings uneinheitlich. Die European Society of Hypertension und die European Society of Cardiology haben die hypertensive Krise im Jahre 2013 mit Blutdruckwerten  $\geq 180/120$  mmHg definiert. Sie ist eine Indikation für eine Akutkonsultation und Überwachung. Unterteilt wird die hypertensive Krise anhand möglicher Organschäden in (► Tab. 17.3):



Tab. 17.4 Primäre und sekundäre Hypertonie.

Hypertonieform	Häufigkeit
primäre (essenzielle) Hypertonie	92–96 %
sekundäre Hypertonieformen insgesamt	4–8 %
• renoparenchymatös	3–5 %
• renovaskulär	0,5–1 %
• endokrin	0,5–1 %
• alle anderen	<0,5 %
heilbare Hypertonieformen	1–2 %

- **Hypertensive Gefahrensituation (Urgency):** Hypertensive Entgleisungen, bei denen (noch) keine Hinweise auf akute Organschäden vorliegen. Bei gutem Ansprechen auf die Therapie kann die Behandlung ambulant erfolgen. Bei zögerlicher Blutdrucksenkung und somit drohendem Endorganschaden kann eine Hospitalisation indiziert sein.
- **Hypertensiver Notfall (Emergency):** Akute Organschäden wie hypertensive Enzephalopathie, Schlaganfall, intrazerebrale Blutung, akuter Myokardschaden, akutes Linksherzversagen, akutes Lungenödem, Aortendissektion, Nierenschaden bzw. Nierenversagen oder Eklampsie. Aufgrund der Organschäden ist meist eine intensivmedizinische Überwachung und Betreuung indiziert.

### 17.1.2 Ursachen

► **Primäre Hypertonie.** Bei weit über 90 % der Patienten mit Hypertonie liegt eine essenzielle (primäre) Hypertonie vor (► Tab. 17.4). Bei diesen Patienten besteht gehäuft eine positive Familienanamnese für eine Hypertonie. Verschiedene genetische Formen mit unterschiedlichen Einzelnukleotid-Polymorphismen können zu Hypertonie führen. Bei den meisten Patienten ist allerdings keine spezifische Ursache bekannt. Definitionsgemäß liegt *keine* sekundäre Ursache vor, sodass es sich weitestgehend um eine Ausschlussdiagnose handelt. Übergewicht, erhöhter Alkoholkonsum, Kochsalzaufnahme, Räuchen, Alter oder Immobilität sowie Medikamente wie z. B. NSAID können zu einer Erhöhung der Blutdruckwerte beitragen.

► **Sekundäre Hypertonie.** Der Anteil sekundärer Hypertonieformen beträgt lediglich 4–8 %. Die Hälfte machen Nierenparenchymerkrankungen aus, die somit die häufigste Ursache der sekundären Hypertonien sind. Übersichten liefern ► Tab. 17.5 und ► Abb. 17.1.

### 17.1.3 Symptomatik

Die *essenzielle* Hypertonie verläuft meist asymptomatisch. Dies ist einer der Hauptgründe für eine ungenügende Therapieadhärenz. Unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrensausen, thorakale Schmerzen oder Dyspnoe können auftreten, sind aber häufig

Tab. 17.5 Differenzialdiagnose der sekundären Hypertonie.

Hypertonieform	Erkrankungen
renale Hypertonien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• doppelseitige renoparenchymatöse Erkrankungen</li> <li>• akute und chronische Glomerulonephritis</li> <li>• chronisch interstitielle Nephritis</li> <li>• Zystennieren</li> <li>• diabetische Nephropathie</li> <li>• Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung</li> <li>• einseitige renoparenchymatöse Erkrankungen</li> <li>• kongenitale Hypoplasie</li> <li>• vesikoureteraler Reflux</li> <li>• einseitige Hydronephrose</li> <li>• Strahlennephritis</li> <li>• renovaskulär (ein- oder doppelseitig)</li> <li>• arteriosklerotische Nierenarterienstenose</li> <li>• fibromuskuläre Dysplasie</li> <li>• seltene Ursachen</li> <li>• Z. n. Nierentransplantation</li> <li>• reninproduzierender Tumor</li> </ul>
endokrine Hypertonien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cushing-Syndrom</li> <li>• primärer Hyperaldosteronismus und andere Formen des Mineralokortikoidüberschusses</li> <li>• Phäochromozytom</li> <li>• Hyperthyreose</li> <li>• Hypothyreose</li> <li>• primärer Hyperparathyreoidismus</li> <li>• Akromegalie</li> </ul>
Hypertonie bei neurologischen Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akuter Schlaganfall</li> <li>• intrakranielle Tumore</li> <li>• Schädel-Hirn-Trauma</li> <li>• Guillain-Barré-Syndrom</li> <li>• Meningitis</li> <li>• Enzephalitis</li> <li>• Tetraplegie</li> <li>• Morbus Parkinson</li> </ul>
Schwangerschaftshypertonien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• im Rahmen einer EPH-Gestose</li> <li>• alleine, ohne Ödeme und Proteinurie</li> </ul>
kardiovaskuläre Hypertonien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aortenisthmusstenose</li> <li>• erhöhtes Herzminutenvolumen</li> </ul>
andere Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obstruktives Schlafapnoe-Syndrom</li> <li>• Polyzythämia vera</li> </ul>
exogene Hypertonien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nichtsteroidale Antirheumatika</li> <li>• Ovulationshemmer</li> <li>• Sympathomimetika</li> <li>• Erythropoetin</li> <li>• Cyclosporin</li> <li>• Tacrolimus</li> <li>• Alkohol</li> <li>• Amphetamine</li> <li>• Kokain</li> <li>• anabole Steroide</li> </ul>

nicht eindeutig der Hypertonie zuzuordnen. Klare Symptome entstehen häufig erst aufgrund der Komplikationen wie kardiovaskuläre Ereignisse verschiedener Art.

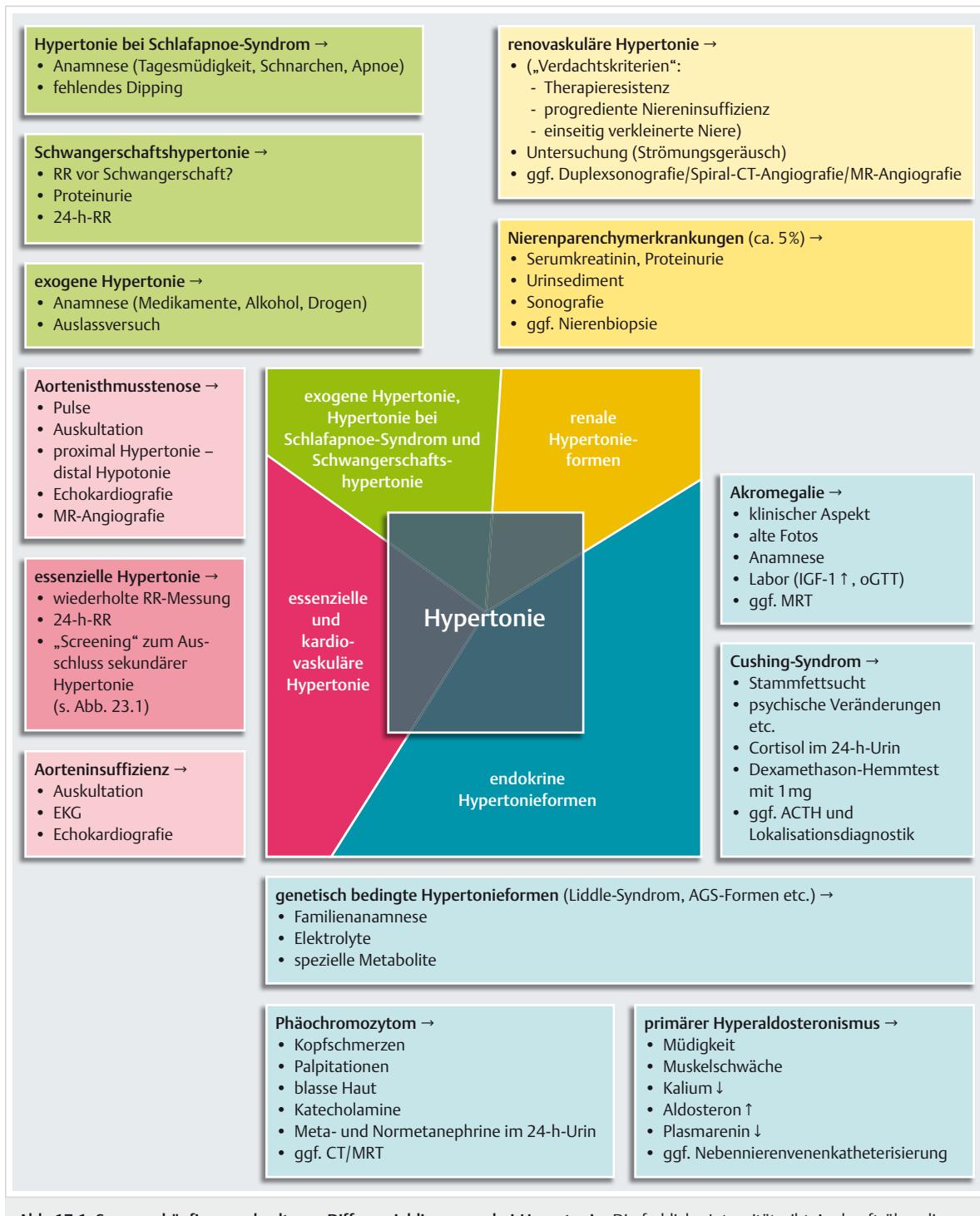


Abb. 17.1 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Hypertonie. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen. Die sekundären Hypertonieformen sind in ► Tab. 17.5 ausführlicher dargestellt. ACTH: adrenokortikotropes Hormon, CT: Computertomografie, MRT: Magnetresonanztomografie.

Die Symptome der *sekundären* Hypertonien sind in Kap. 17.4 beschrieben. Vor allem die endokrinen Hypertonien weisen eigenständige Symptome auf, die von den jeweiligen hormonellen Störungen abhängen.





## 17.2 Differenzialdiagnostisches Management

### 17.2.1 Basisabklärung

Die initialen Abklärungen sollen die Permanenz des erhöhten Blutdrucks, die Schwere der Hypertonie, das Ausmaß von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren und Endorganschäden durch Hypertonie sowie Komorbiditäten erfassen, damit Vorgehen und Therapie geplant werden können (► Abb. 17.2). Zusatzdiagnosen wie Herzinsuffizienz, Migräne oder Prostatahyperplasie können die Wahl eines Antihypertensivums beeinflussen.

Das Ziel der initialen diagnostischen Evaluation ist u. a. auch die Suche nach Hinweisen für sekundäre Hypertonieformen. Deren Anteil ist mit etwa 5 % relativ gering. Viele Erkrankungen, die einer sekundären Hypertonie zugrunde liegen, sind zudem nicht kausal heilbar, und so weisen lediglich 1–2 % aller Hochdruckpatienten eine heilbare Form der Hypertonie auf. Daher ist eine umfangreiche Suche nach einer sekundären Ursache, welche über die Basisabklärungen hinausgeht, nur dann gerechtfertigt, wenn konkrete Hinweise vorliegen.

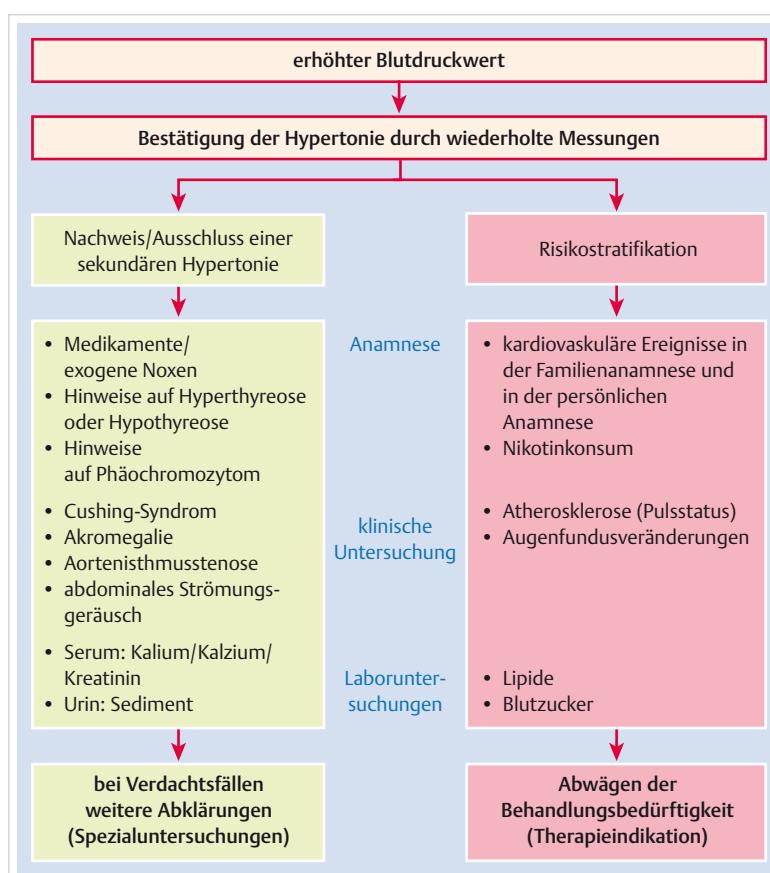
#### Merke

Der Abklärungsaufwand einer sekundären Hypertonie sollte im Verhältnis zu deren geringer Prävalenz stehen.

► **Anamnese.** Erste wichtige Hinweise für eine möglicherweise vorliegende sekundäre Hypertonieform können anamnestisch erfragt werden:

- Medikamente: Ovulationshemmer, nichtsteroidale Antirheumatika, Cyclosporin, Venlafaxin, Avastin und andere Antiangiogenesemedikamente, vasokonstringierende Nasentropfen u. a.
- exogene Noxen: Alkohol, Kokain, Schwermetalle u. a.
- Hinweise auf Schlafapnoe
- Hinweise auf Hyperthyreose oder Hypothyreose
- Hinweise auf Phäochromozytom

Außerdem können hier bereits wichtige Informationen zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikoprofils gewonnen werden. Daher erfolgt eine sorgfältige Erfragung früherer kardiovaskulärer Ereignisse sowie von begleitenden Erkrankungen wie beispielsweise eines Diabetes mellitus oder eines Nikotinkonsums. Eine positive Familienanamnese für Hypertonie in jungem Alter kann Hinweise auf eine genetische Prädisposition geben.



► **Klinische Untersuchung.** Hier können weitere Hinweise auf das Vorliegen einer sekundären Hypertonieform gewonnen werden. Es muss gezielt gesucht werden nach Befunden

- des Cushing-Syndroms,
- der Akromegalie,
- der Aortenisthmusstenose und
- nach einem abdominalen Strömungsgeräusch und anderen direkten Hinweisen auf Atherosklerose.

Die Auskultation des Herzens kann Hinweise auf Veränderungen des Klappenapparates geben und die der Karotiden auf atherosklerotische Ablagerungen. Außerdem weist eine absolute Arrhythmie auf ein Vorhofflimmern hin. Zur Risikoeinschätzung gehören auch die Messung von Körpergröße und Gewicht zur Berechnung des Body Mass Index sowie die Bestimmung des Hüftumfanges.

► **Laborwerte.** Zu den obligaten, einfachen Laboruntersuchungen zählen:

- Serumwerte von Kreatinin, Kalium und Kalzium
- der Urinstatus

Zusätzlich ermöglichen die folgenden Parameter die Einschätzung des kardiovaskulären Risikoprofils:

- Lipidstatus
- Nüchternglukose und HbA<sub>1c</sub>

## 17.2.2 Weiterführende Diagnostik

Weisen Basisabklärung oder klinische Verdachtsmomente auf eine sekundäre Hypertonie, sind in der Regel weitgehende Untersuchungen zur Diagnosesicherung indiziert. Ein starker oder sehr rascher Anstieg der Blutdruckwerte, eine Therapieresistenz oder ein im Verhältnis zur Krankheitsdauer unverhältnismäßig ausgeprägter Endorganschaden können Anzeichen für das Vorliegen einer sekundären Hypertonie sein. Liegen jedoch – wie in den weitaus meisten Fällen – keine Hinweise für eine sekundäre Ursache vor, so kann eine antihypertensive Therapie ohne weitere Abklärungen eingeleitet werden.

► **Therapieresistenz.** Wichtigste Indikation für die Suche nach einer sekundären Hypertonie ist eine anderweitig nicht zu erklärende Therapieresistenz. Darunter versteht man

- erhöhte Blutdruckwerte bzw. ungenügende Blutdrucksenkung trotz
- maximal dosierter Therapie mit 3 Substanzen,
- davon eines ein Diuretikum,
- nach ausreichender Zeit (in der Regel Monate).

Die so am häufigsten diagnostizierten und bei der Basisabklärung zunächst nicht erkannten sekundären Hypertonien sind Nierenarterienstenose und primärer Hyperaldosteronismus. Allerdings hat Therapieresistenz über-

**Tab. 17.6 Differenzialdiagnose der therapieresistenten Hypertonie.**

Kategorie	Ursachen
Pseudoresistenz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weißkittel-Hypertonie</li> <li>• Weißkittel-Komponente</li> <li>• falsche Manschettengröße</li> <li>• sklerotische Gefäße (ältere Patienten)</li> </ul>
Patientenabhängige Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mal-/Non-Adhärent</li> <li>• ausgeprägte Adipositas</li> <li>• (übermäßiger) Alkoholkonsum</li> <li>• starker Nikotinabusus</li> </ul>
arztabhängige Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• suboptimales Therapieregime</li> <li>• suboptimale Dosierung</li> </ul>
Volumenüberladung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zu große Kochsalzzufuhr</li> <li>• fehlende Diuretikatherapie</li> <li>• progressive Niereninsuffizienz</li> <li>• Flüssigkeitsretention bei Blutdrucksenkung</li> </ul>
Medikamenteninteraktionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nichtsteroidale Antirheumatika</li> <li>• Kortikosteroide</li> <li>• trizyklische Antidepressiva</li> <li>• orale Antikonzeptiva</li> <li>• Sympathikomimetika (z. B. Nasensprays)</li> <li>• Cyclosporin/Tacrolimus</li> <li>• Kokain, andere illegale Drogen</li> <li>• Lakritze</li> <li>• Appetitzügler</li> <li>• Erythropoetin</li> </ul>
sekundäre Hypertonieformen	• s. ► Tab. 17.5

wiegend – schätzungsweise in 90 % – andere Gründe wie übermäßiger Salzkonsum, ungeeignetes Therapieschema, interferierende Medikamente (z. B. nichtsteroidale Antirheumatika u. a.), fehlende Adhärentz (► Tab. 17.6).

## 17.2.3 Risikostratifizierung

Die relevanten Informationen zur Einschätzung des *kardiovaskulären Risikoprofils* wurden bereits durch Anamnese, klinische Untersuchung und Laborwerte wie Lipidprofil, Nüchternglukose oder HbA<sub>1c</sub> gewonnen. Mit Hilfsmitteln wie dem PROCAM-Risikokalkulator, dem AGLA-Score oder den Score Risk Charts der European Society of Cardiology kann das individuelle absolute Risiko eines Patienten für ein kardiovaskuläres Ereignis grob geschätzt werden.

Auch das Vorliegen von *Endorganschäden* muss in die Einschätzung des Risikos einbezogen werden (► Tab. 17.7). Folgende Untersuchungen sollten dabei durchgeführt werden:

- **EKG.** Im Elektrokardiogramm sollen Hinweise auf eine hypertensive Herzkrankheit gesucht werden. Durch Be- rechnung verschiedenster Indizes, z. B. des Sokolow-Lyon

**Tab. 17.7** Risikostratifizierung: Endorganschäden und manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen.

Organ	Endorganschäden	manifeste Erkrankungen
Herz	linksventrikuläre Hypertrophie	Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz
ZNS	sonografischer Nachweis von atherosklerotischen Plaques in den hirnversorgenden Arterien	ischämischer Insult, hämorrhagischer Insult, transient ischämische Attacke
Niere	Mikroalbuminurie, Proteinurie	Niereninsuffizienz
periphere Gefäße	sonografischer Nachweis von atherosklerotischen Plaques	periphere arterielle Verschlusskrankheit
Retina	Retinopathie Grad I nach Keith, Wagener und Barker (lokale oder generelle Verengung der Arteriolen) oder Grad II (Verengungen an arteriovenösen Kreuzungsstellen: Kreuzungszeichen, Kupferdrahtarterien)	fortgeschrittene hypertensive Retinopathie Grad III (Mikroaneurysma, Exsudate, Blutungen) oder Grad IV (Papillen- oder Makulaödem)

Index ( $S$  in  $V_1 + R$  in  $V_5 > 3,5$  mV) oder des Cornell-Voltage-Produkts ( $R$  in  $aVL + S$  in  $V_3 \times QRS$ ), wobei bei Frauen noch ein Faktor 0,8 in der Klammer addiert werden muss, lassen sich Hinweise auf eine linksventrikuläre Hypertrophie gewinnen. Die Sensitivität im Vergleich zur Echokardiografie ist eher gering, dennoch ist eine elektrokardiografisch festgestellte „Hypertrophie“ ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Außerdem kann das Vorliegen eines „Strain“ zusätzliche Informationen geben.

► **Mikroalbuminurie.** Ein Anstieg des Kreatinins oder eine Verminderung der errechneten glomerulären Filtrationsrate weist erst spät auf eine Nierenfunktionsstörung hin. Hingegen kann die Bestimmung einer Mikroalbuminurie im Spoturin bereits in frühen Stadien Hinweise auf eine hypertensive Nephropathie geben. Zudem stellt die Mikroalbuminurie ebenfalls einen unabhängigen Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar.

► **Weiterführende Untersuchungen.** Weitere Untersuchungen sind vor allem bei konkreten Hinweisen indiziert. Die Echokardiografie findet linksventrikuläre Hypertrophien mit höherer Sensitivität als das EKG, ist aber auch aufwendiger und kostspieliger. Der Nachweis von atherosklerotischen Plaques und die Bestimmung der Intima-Media-Dicke in den Karotiden sind Hinweise für ein höheres kardiovaskuläres Risiko. Ähnlich weist eine erhöht gemessene Pulswellengeschwindigkeit als Gradmesser der Aortensteifigkeit auf eine Alterung der Gefäße und ein höheres Risiko hin.

## 17.3 Essenzielle (primäre) Hypertonie

► **Pathogenese.** Weit über 90% aller Patienten mit Bluthochdruck weisen eine essenzielle Hypertonie auf (► Tab. 17.4). Der pathogenetische Mechanismus der Hypertonie ist nicht geklärt. Es sind allerdings eine Reihe von seltenen hereditären (u.a. Defekte der zellulären Elektrolyttransportsysteme) und häufigen erworbenen

(u.a. Übergewichtigkeit und Salzkonsum) Faktoren bekannt, die alleine oder in Wechselwirkung zur Blutdruck erhöhung beitragen.

► **Einteilung und Risikostrifikation.** Je nach Blutdruckwert wird die Hypertonie in verschiedene Schweregrade eingeteilt (► Tab. 17.1). Es muss betont werden, dass die Diagnose einer Hypertonie, insbesondere einer milden Form, nicht unbedingt zu einer antihypertensiven medikamentösen Therapie zwingt. Die Indikation für Medikamente hängt vom individuellen Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses und damit von der oben geschilderten Risikostrifikation ab.

Auch die vor allem bei älteren Menschen zu beobachtende *isoliert systolische Hypertonie* gilt es zu beachten. Erhöhte systolische Werte im Alter sind Ausdruck der verminderten Dehnbarkeit der Arterienwand, v.a. der Aorta. Erhöhte Pulswellengeschwindigkeit und hohe Pulsamplitude (systolischer minus diastolischer Blutdruck) sind Ausdruck dieser Form des erhöhten Blutdrucks und gehen mit einem wesentlich erhöhten Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen einher.

► **Klinik.** Die allermeisten Patienten mit essenzieller Hypertonie sind asymptomatisch. Gelegentlich wird über unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen und/oder Dyspnoe berichtet. Oft sind diese Symptome bei einem Hypertoniker allerdings nicht auf die Hypertonie zurückzuführen. Bei langjähriger unentdeckter oder unbehandelter Hypertonie können allerdings Symptome infolge hypertensiver Schädigung auftreten, wobei folgende klinische Manifestationen beobachtet werden können:

- **Zentralnervensystem:** transient ischämische Attacke, ischämischer oder hämorrhagischer Insult, Demenz
- **Herz:** Angina pectoris, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz
- **Aorta:** Aneurysma, Dilatation
- **Nieren:** Nephrosklerose mit Proteinurie und Niereninsuffizienz
- **periphere Gefäße:** atherosklerotische Stenosen und Verschlüsse

## 17.4 Sekundäre Hypertonien

In ▶ Tab. 17.5 sind mögliche Ursachen sekundärer Hypertonien wiedergegeben. Diese verantworten in den meisten Settings weit weniger als 10 % aller Blutdruckerhöhungen teilweise oder ganz (▶ Tab. 17.4). Im Folgenden werden die für die Praxis relevanten Erkrankungen wie die renalen, die wichtigsten endokrinen, kardiovaskulären, neurologischen und pulmonalen Formen diskutiert. Krankheitsbilder, bei denen andere Leitsymptome als der erhöhte Blutdruck das Krankheitsbild prägen, werden in den entsprechenden Kapiteln besprochen.

### 17.4.1 Renale Hypertonien

#### Doppelseitige renoparenchymatöse Erkrankungen

##### Merke



Renoparenchymatöse Erkrankungen sind die häufigste Ursache für einen sekundären Bluthochdruck. Sie sind, je nach Setting, für rund 5 % aller Hypertonien verantwortlich. Mit zunehmender Überalterung der Gesellschaft und Zunahme der Prävalenz an Diabetes wird die Häufigkeit zunehmen.

In der Basisabklärung lenken ein erhöhtes Serumkreatinin, eine Proteinurie und/oder ein pathologisches Urinsediment den Verdacht auf eine renoparenchymatöse Hypertonie. Die Durchführung weiterer diagnostischer Maßnahmen (abdominale Sonografie, Bestimmung zusätzlicher Laborparameter, Nierenbiopsie) richtet sich nach nephrologischen Kriterien. Die verschiedenen infrage kommenden Nephropathien werden ausführlich in Kap. 14 diskutiert.

Ein Sonderfall eines renalen Hochdrucks stellt die Hypertonie nach *Nierentransplantation* dar, der meist eine multifaktorielle Genese zugrunde liegt (vorbestehende Hypertonie, Transplantatinsuffizienz und Volumenretention, Cyclosporin und/oder eine Stenose der Transplantarterie).

#### Einseitige renoparenchymatöse Erkrankungen

Auch einseitige Nierenparenchymerkrankungen (z. B. kongenitale Hypoplasie oder nichtvaskuläre Schrumpfniere infolge rezidivierender Infekte bei vesikoureteralem Reflux können mit einer Hypertonie einhergehen. Da sie oft einen normalen Serumkreatininwert und einen unauffälligen Urinsedimentbefund zeigen, gelingt deren Nachweis in der Regel nur mittels Sonografie (s. Kap. 14).

## Renovaskuläre Hypertonie



##### Merke

Die renovaskuläre Hypertonie stellt zwar die häufigste heilbare sekundäre Hypertonieform dar, ist aber nur bei knapp 1 % aller Hypertoniker für die Blutdrucksteigerung verantwortlich.

► **Formen.** Anhand vorwiegend radiologischer Kriterien differenzieren wir zwischen (▶ Tab. 17.8)

- atherosklerotischer Stenose,
- fibromuskulärer Dysplasie und
- seltenen Ursachen.

Die *atherosklerotische Stenose* tritt bevorzugt am Gefäßabgang aus der Aorta und im proximalen Drittel auf (▶ Abb. 17.3a). Häufig finden sich gleichzeitig atheromatöse und arteriosklerotische Veränderungen in der Aorta und in der Beckenstrombahn.

Die *fibromuskuläre Dysplasie* kommt überwiegend bei jungen Frauen vor, befällt bevorzugt die rechte Seite und ist meistens im mittleren und distalen Drittel der Nierenarterie lokalisiert. Radiologisch finden sich bei der Media-dysplasie, dem häufigsten fibromuskulären Umbauprozess, perlchnurkettenartige langstreckige Veränderungen (▶ Abb. 17.3b) Seltener sind kurzstreckige fibromuskuläre Verengungen oder auch relativ lange gleichmäßige Stenosierungen. Neben den Nierenarterien können auch andere Gefäße (Karotiden, viszerale Gefäße und Beckenstrombahn) von der fibromuskulären Dysplasie betroffen sein.

► **Anamnese und Klinik.** Verschiedene anamnestische und klinische Hinweise lassen an das Vorliegen einer Nierenarterienstenose denken wie

- eine kurze Hochdruckanamnese,
- ein „Knick“ im Verlauf der Hypertonie (sich neu entwickelnde schwerere Form der Hypertonie oder Knick im Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie),
- eine generalisierte Atherosklerose und/oder
- ein periumbilikales oder am Rippenbogen auskultierbares Strömungsgeräusch (geringe Sensitivität)

Tab. 17.8 Ursachen der renovaskulären Hypertonie.

Ursache	Häufigkeit
atherosklerotische Stenose	60–70 %
fibromuskuläre Dysplasie	30–40 %
seltene Ursachen	< 1 %
• Nierenarterienembolie	
• Nierenarterieneaneurysma	
• arteriovenöse Fistel	
• Arteritis	
• Coarctatio abdominalis	
• Neurofibromatose	

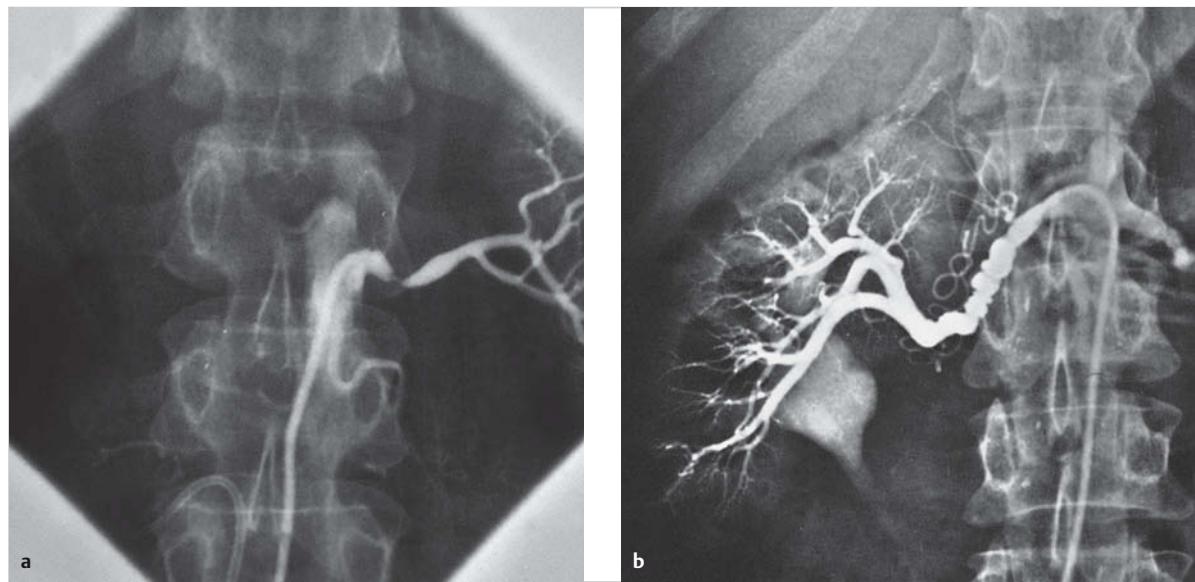


Abb. 17.3 Angiografische Darstellung von Nierenarterien.

a Arteriosklerotische Stenose der linken Nierenarterie.

b Fibromuskuläre Dysplasie der rechten Nierenarterie mit den typischen perlenschnurkettenartigen Veränderungen.

Allerdings ist keiner dieser Befunde pathognomisch, spezifisch oder sensitiv für eine Stenose. So findet sich beispielsweise auch bei rund 10 % der Patienten mit essentieller Hypertonie ein Strömungsgeräusch.

► **Screening.** Zum Nachweis oder Ausschluss einer Nierenarterienstenose werden deshalb meistens relativ niederschwellig sog. Screening-Untersuchungen eingesetzt, denen sich dann je nach Resultat zur Diagnosesicherung eine selektive Nierenarterienangiografie, meist in Dilationsbereitschaft, anschließt. Leider kann die praxisrelevante Frage nach der Wahl des primär anzuwendenden Screening-Verfahrens nicht eindeutig beantwortet werden, da kein Verfahren einen entscheidenden Vorteil aufweist. In der täglichen Routine werden die verschiedenen Untersuchungen je nach personeller und apparativer Ausstattung in Klinik und Praxis deshalb in ganz unterschiedlichem Maß eingesetzt:

- Duplexsonografie
- Spiral-CT-Angiografie
- MR-Angiografie
- Isotopennephrografie (mit oder ohne Captopril)
- Captopril-Test (mit Bestimmung der Reninaktivität)

Die *Duplexsonografie* kombiniert die sonografische Darstellung des Gefäßes (► Abb. 17.4) mit den Dopplersignalen (► Abb. 17.5). Damit kann eine Stenosierung lokalisiert und zudem ihre hämodynamische Relevanz erfasst werden. Die Untersuchung ist relativ zeitaufwendig, technisch oft schwierig (insbesondere bei Adipositas oder bei Darmgasüberlagerung) und erfordert eine große Erfahrung des Untersuchers. Umgekehrt ist die Untersuchung

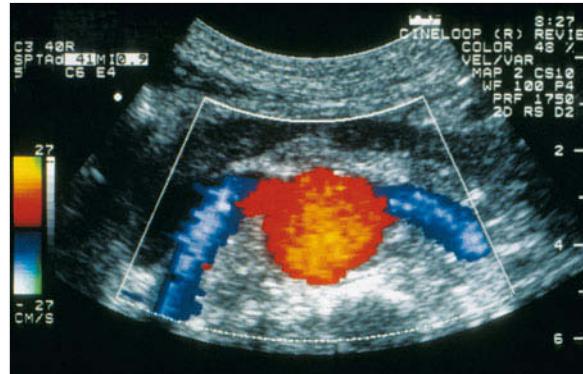
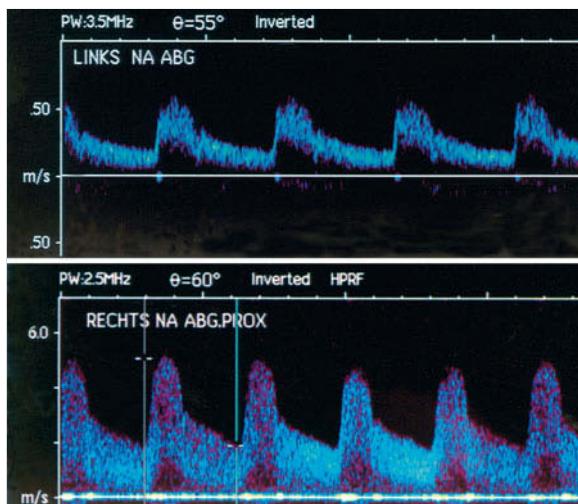


Abb. 17.4 Farbkodierte Duplexsonografie. Darstellung der Aorta und von 2 nicht stenosierten Nierenarterien (Querschnitt).

in der Hand des Erfahrenen oft recht sensitiv und spezifisch.

Die *Spiral-CT-Angiografie* erlaubt mittels intravenöser Kontrastmittelverabreichung eine bildliche Darstellung der Nierenarterien und ist deshalb untersucherunabhängig. Allerdings wird eine relativ große Kontrastmittelmenge benötigt. Die *Magnetresonanz-Angiografie* ist eine sehr sensitive Methode zur Darstellung proximaler Nierenarterienstenosen, welche den Stenosegrad jedoch häufig überschätzt. *Szintigrafische Verfahren* und der *Captopril-Test* werden in der Regel nur noch bei speziellen Fragestellungen eingesetzt.

Wegen der niedrigen Prävalenz der Nierenarterienstenose sollte ein Screening-Verfahren nicht routinemäßig,



**Abb. 17.5 Gepulste Doppler-Signale von Nierenarterien.**  
Oben: Normalbefund. Unten: massiv gesteigerte systolische Spitzengeschwindigkeit und stark verbreitetes Frequenzband als Ausdruck einer hämodynamisch relevanten Nierenarterienstenose.

sondern nur bei Vorhandensein eines oder mehrerer der folgenden **Verdachtskriterien** zur Anwendung gelangen:

- bei einer Therapieresistenz trotz adäquat dosierter Kombinationsbehandlung und guter Medikamentenadhärenz
- bei einer progredienten, nicht durch einen Parenchym-schaden zu erklärenden Niereninsuffizienz
- bei einem unerwartet starken Anstieg des Kreatinins nach Einnahme eines ACE-Hemmers oder eines Blockers des Angiotensin-II-Rezeptors
- bei einer zufällig entdeckten einseitig verkleinerten Niere
- bei Verdacht auf eine fibromuskuläre Dysplasie bei jüngeren Personen
- bei Patienten mit plötzlichem Lungenödem („flash pulmonary edema“)

### M!

#### Merke

Liegt bei einem Hypertoniepatienten keines der genannten Kriterien vor, so ist in Anbetracht der dann sehr niedrigen Wahrscheinlichkeit für das Bestehen einer Nierenarterienstenose ein gänzlicher Verzicht auf die Durchführung von Screening-Untersuchungen gerechtfertigt.

- **Angiografie.** Die angiografische Darstellung der Nierenarterien (► Abb. 17.3) stellt nach wie vor den „Goldstandard“ in der Diagnostik der renovaskulären Hypertonie dar und wird wegen der erwähnten Unzulänglichkeiten der verschiedenen Screening-Verfahren von etlichen Autoren als einzige sinnvolle Abklärungsuntersuchung angesehen.

## 17.4.2 Metabolische und endokrine Hypertonien

Viele endokrine Erkrankungen führen zu arterieller Hypertonie.

► **Metabolisches Syndrom.** Häufig ist das metabolische Syndrom, das durch eine Insulinresistenz (oft mit gestörter Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus Typ 2), (viszrale) Adipositas, Dyslipidämie und Endotheldysfunktion sowie die arterielle Hypertonie charakterisiert ist. Bei Patienten mit metabolischem Syndrom sind Bauchumfang, Body Mass Index (BMI) und Blutdruck tendenziell erhöht. Zudem können einfache Laborparameter wie erhöhte Plasmaglukose, erhöhte Triglyzeride, erniedrigtes HDL-Cholesterin, evtl. Mikroalbuminurie und evtl. auch erhöhte Harnsäure registriert werden.

► **Schildrüsenfunktionsstörungen.** Funktionsstörungen der Schilddrüse sind ebenfalls oft Ursache erhöhter systolischer (mit erhöhtem Schlagvolumen und erhöhter Pulsfrequenz bei Hyperthyreose) und diastolischer (infolge erhöhten Widerstandes und mit eingeschränkter Nierenfunktion bei Hypothyreose) Blutdruckwerte. Bei der Hypothyreose ist die Endothelfunktion gestört und klinisch gelegentlich erkennbar die Hautdurchblutung vermindert; das Kreatinin steigt in der Regel geringfügig an. Hier lässt sich die Diagnose bei klinischem Verdacht durch die Bestimmung von TSH und  $fT_4$  einfach bestätigen oder ausschließen. Diese Krankheitsbilder haben aber oft andere Leitsymptome und werden in Kap. 37.3 besprochen.

► **Seltene Krankheitsbilder.** Bei 3 seltenen endokrinen Krankheitsbildern gehört der erhöhte Blutdruck zu den Leitsymptomen: beim *primären Hyperaldosteronismus*, beim *Phäochromozytom* und beim *Cushing-Syndrom*. Bei Verdacht ist ein gezielter Einsatz von Screening-Untersuchungen indiziert. Beim Phäochromozytom ist es gelegentlich eine charakteristische Anamnese, beim Cushing-Syndrom sind es in der Regel typische klinische Befunde, beim primären Hyperaldosteronismus oft der Laborbefund einer Hypokaliämie, die Hinweise auf eines dieser Krankheitsbilder geben.

► **Akromegalie.** Schließlich führt auch die Akromegalie (vgl. Kap. 24.2.3) in etwa der Hälfte der Fälle zu einer arteriellen Hypertonie, speziell bei längerer Krankheitsdauer, also bei Patienten, die in der Regel eine klinisch erkennbare Krankheit haben.

## Mineralokortikoidhypertonie

Charakteristischerweise führt ein *primärer Exzess* an Mineralokortikoiden zu einer arteriellen Hypertonie. Bei diesen Krankheitsbildern werden in der Zona glomerulo-

sa der Nebenniere zu viel Aldosteron oder in der gesamten Nebenniere zu viel Mineralokortikoide gebildet, ohne dass ein erhöhtes Angiotensin II infolge Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems dafür verantwortlich wäre. Der Mineralokortikoidexzess geht also mit einer supprimierten Plasmareninaktivität, einem *verminderten aktiven Renin* sowie Angiotensin II einher.

Wesentlich häufiger ist allerdings bei Patienten mit Hypertonie ein *sekundärer Hyperaldosteronismus*, bei dem die *Reninaktivität erhöht* ist. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist charakteristischerweise aktiviert bei Patienten mit essenzieller Hypertonie, die mit Diuretika behandelt werden, bei renovaskulärer Hypertonie und anderen Hypertonieformen. Ebenso aktiviert Flüssigkeitsverlust im Magen-Darm-Trakt (Erbrechen, Diarröh, Laxanzien) das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Diese Patienten haben allerdings meist keine Hypertonie (außer als Komorbidität). Ähnlich wie beim primären Hyperaldosteronismus können die betroffenen Patienten eine Hypokaliämie entwickeln, aber – im Gegensatz zum primären Hyperaldosteronismus – eine Hypokaliurie.

## Primärer Hyperaldosteronismus und Conn-Syndrom

► **Klinik und Ursachen.** Die „autonome“ adrenale Überproduktion von Aldosteron (primärer Hyperaldosteronismus), ob einseitig oder bilateral, manifestiert sich fast immer in einer arteriellen Hypertonie, die bisweilen sehr hartnäckig sein kann. In zwei Dritteln aller Fälle mit primärem Hyperaldosteronismus liegt eine unilaterale oder bilaterale *Nebennierenrindenhyperplasie* vor. Von einem *Conn-Syndrom* spricht man bei jenem Drittel der Patienten mit Hyperaldosteronismus, bei denen ein aldosteronsezernierender Nebennierenrindentumor identifiziert werden kann.

Neben üblicherweise und unspezifisch mit Hypertonie assoziierten Symptomen ist ein primärer Hyperaldosteronismus zusätzlich oft durch Hyperkaliurie, Hypokaliämie (und metabolische Alkalose) charakterisiert. Letztere kann allerdings auch wenig ausgeprägt sein oder fehlen (bei etwa 20 % der Patienten), insbesondere bei natriumärmer Ernährung und bei Patienten mit ACE-Hemmer- oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten-Therapie.

Anamnestisch und klinisch sind Blutdruck- und Kaliumwerte sowie deren Folgen im Verlauf und – wenn möglich – im Vergleich mit Vorwerten zu eruieren. Als Folge einer Hypokaliämie können Müdigkeit, allgemeine Schwäche, Polyurie/Polydipsie, Muskelschwäche, Parästhesien und neuromuskuläre Übererregbarkeit (Tetanie) auftreten (differenzialdiagnostisch abzugrenzen von Hyperventilation und Hypokalzämie oder Magnesiummangel).

► **Diagnostik.** Ein primärer Hyperaldosteronismus sollte bei Vorliegen einer Hypertonie und einer Hypokaliämie

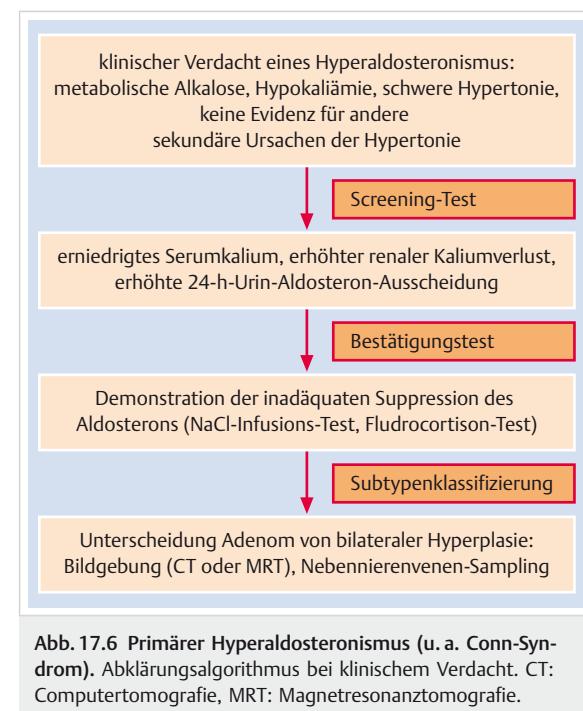


Abb. 17.6 Primärer Hyperaldosteronismus (u. a. Conn-Syndrom). Abklärungsalgorithmus bei klinischem Verdacht. CT: Computertomografie, MRT: Magnetresonanztomografie.

unter 3,5 mmol/l nach Absetzen von Diuretika oder Laxanzien gesucht werden. Die ersten Suchtests beruhen einerseits auf dem Nachweis *erhöhter Aldosteronwerte* im Serum (► Abb. 17.6). Andererseits stützt sich die Diagnostik vor allem auf den Nachweis einer *erniedrigten Plasmarerinaktivität*, die auch in aufrechter Körperhaltung und nach Diuretikagabe supprimiert bleibt. Durchgesetzt hat sich die Bestimmung des *Plasmaaldosteron/aktives Plasmarenin-Quotienten* (Aldosteron-Renin-Ratio, ARR) als Screening-Test, wobei dieser durch die meisten Antihypertensiva beeinflusst wird: Betablocker können zu einer Erhöhung der ARR führen; Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten verringern die ARR; Aldosteronantagonisten müssen für 4–6 Wochen sistiert werden. Kalziumantagonisten ändern die ARR nicht.

### Merke

Da ein Absetzen der antihypertensiven Therapie für die Hormonbestimmung zu potenziell gefährlichen Entgleisungen führen kann, sollte eine erste Bestimmung unter der bestehenden Therapie erfolgen. Bei einer unklaren Konstellation muss die Beeinflussung des Testresultates für jedes Medikament überprüft werden.



► **Lokalisationsdiagnostik.** Bei zweifelsfrei nachgewiesinem primärem Hyperaldosteronismus stellt sich die Frage, ob ein unilaterales Adenom (Conn-Syndrom) oder

eine bilaterale Hyperplasie vorliegt. Bilaterale hormonaktive Adenome oder eine unilaterale Hyperplasie sind selten. Einzig die anspruchsvolle und invasive *Nebennierenvenenkatheterisierung mit Aldosteronbestimmung* im seitengrenzt entnommenen Nebennierenvenenblut hat eine sehr hohe (> 95 %) Aussagekraft.

Bildgebende Verfahren wie die CT oder die MRT geben in der Regel gute Hinweise und sollten primär eingesetzt werden, führen aber leider oft zu Fehlinterpretationen und erfolglosen, unnötigen Operationen, zumal hormoninaktive Inzidentaleme der Nebennieren recht häufig und vor allem wesentlich häufiger als aldosteronproduzierende Adenome sind. Zudem sind etwa 20 % der Conn-Tumoren unter 1 cm groß und differenzialdiagnostisch besonders schwer von einem Inzidentalem zu unterscheiden.

## Sonderformen

► **Glukokortikoidsupprimierbarer Hyperaldosteronismus.** Eine seltene Sonderform des primären Mineralokortikoidexzesses ist der glukokortikoidsupprimierbare Hyperaldosteronismus (GSA oder GRA; heute als familiärer Hyperaldosteronismus Typ 1 bezeichnet; autosomal-dominant vererbt), bei dem ACTH (adrenokortikotropes Hormon) das für den letzten Schritt der Aldosteronbiosynthese verantwortliche Enzym stimuliert (s. auch ► Tab. 17.11).

► **Exzess anderer Mineralokortikoide.** Bei einigen Formen des primären Mineralokortikoidexzesses sind andere Mineralokortikoide als Aldosteron für Hypertonie und Hypokaliämie verantwortlich, so z.B. das Deoxycorticosteron (DOC). Einzelne Adenome produzieren überwiegend DOC. DOC ist auch verantwortlich für die Hypertonie beim *11β-Hydroxylase-Defekt*. Dieser Defekt ist zwar selten, aber nach dem 21-Hydroxylase-Mangel die zweithäufigste Form von kongenitaler adrenaler Hyperplasie (CAH)/adrenogenitalem Syndrom (AGS) und wird wie dieser durch Screening (auch neonatal) mit der Bestimmung von 17α-Hydroxyprogesteron erfasst. Der 11β-Hydroxylase-Defekt führt zu einer Hypertonie und verminderter Reninaktivität.

Eine mögliche Ursache einer Hypertonie mit supprimierter Reninaktivität ist auch die *Zufuhr* von (Nicht-Aldosteron-) Mineralokortikoiden, z.B. von Fludrocortison.

► **Pseudo-Mineralokortikoidexzess.** Beim scheinbaren oder „Pseudo-Mineralokortikoidexzess“ (Apparent Mineralocorticoid Exzess, AME) (s. ► Tab. 17.11) ist ebenfalls nicht Aldosteron für die Hypertonie und Hypokaliämie verantwortlich, sondern Cortisol. Eine entsprechende Konstellation ergibt sich auch bei Patienten, die Lakritzabusus betreiben. Lakritze ist in zahlreichen Süßwaren, Kaugummis, Naturheilmitteln oder als Zusatz in Nahrungsmitteln enthalten. Die aktive Komponente, Glycyrrhizinsäure, hemmt die Inaktivierung von Cortisol zu Cor-

tison durch die 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase und setzt damit den renalen Mineralokortikoidrezeptor übermäßig dem Cortisol aus. Die Reninaktivität ist supprimiert, das Aldosteron ebenso.

► **Übermäßige Cortisolproduktion.** Auch im Falle übermäßiger Cortisolproduktion im Rahmen bestimmter Cushing-Formen, vor allem infolge maligner Tumoren, die ekto- ACTH produzieren, findet die Konversion von Cortisol zu Cortison ungenügend statt, sodass die Hypokaliämie (oft mit ausgeprägter Muskelschwäche) und Hypertonie gegenüber dem klinisch-optisch diagnostizierbaren Cushing-Syndrom (Hautatrophie, Fettumverteilung) ganz in den Vordergrund tritt. Das Urincortisol ist stark erhöht.

► **Renale Störungen.** Schließlich gibt es auch die Konstellation einer schweren Hypertonie mit Hypokaliämie und supprimierter Reninaktivität und damit Verdacht auf Mineralokortikoidexzess, bei der nicht die Hormone und die sie konvertierenden Enzyme, sondern die Niere als Zielorgan Ursache der Störung ist, so z.B. beim Liddle-Syndrom (s. ► Tab. 17.11).

► **Abgrenzung.** Wie erwähnt, sind hypokaliämische Hypertonien mit *sekundärem Hyperaldosteronismus*, bei dem die Reninwerte erhöht sind und die Krankheitsursache somit also nicht in den Nebennieren zu suchen ist, wesentlich häufiger (Diuretika, Ovulationshemmer, renovaskuläre Hypertonien, maligne Hypertonien u.a.). Eine extrem seltene Ursache von Hypertonien mit stark erhöhten Reninwerten sind reninproduzierende Tumoren des juxtaglomerulären Apparates in der Niere.

## Phäochromozytom

Phäochromozytome produzieren, speichern und sezernieren *Katecholamine*. Sie sind überwiegend im Nebennierenmark lokalisiert; katecholaminproduzierende Tumoren, die von chromaffinen Zellen ausgehen, finden sich auch extraadrenal (als Paragangliome), so im Bereich des Glomus caroticum, gelegentlich auch im Bereich postganglionärer sympathischer Neurone (Ganglioneurome). Während 90 % der Phäochromozytome benigne sind, zeigen 10 % einen malignen Verlauf und können hepatisch oder ossär metastasieren.

► **Klinik.** Der erhöhte Blutdruck ist meist das wichtigste *Leitsymptom* bei Patienten mit Phäochromozytomen.

### Merke



Einer Hypertonie liegt allerdings nur bei knapp 1 % aller Patienten ein Phäochromozytom zugrunde.

Die Hypertonie manifestiert sich bei diesen Patienten entweder mit dauernd erhöhten Blutdruckwerten (bei etwa einem Drittel der Patienten), mit zusätzlichen Blutdruckkrisen oder ausschließlich in Form von Blutdruckkrisen, eigentlichen *Attacken*.

Die klassische *Symptomtrias* beinhaltet

- Kopfschmerzen,
- Palpitationen und
- ein blasses Hautkolorit mit profusem Schwitzen.

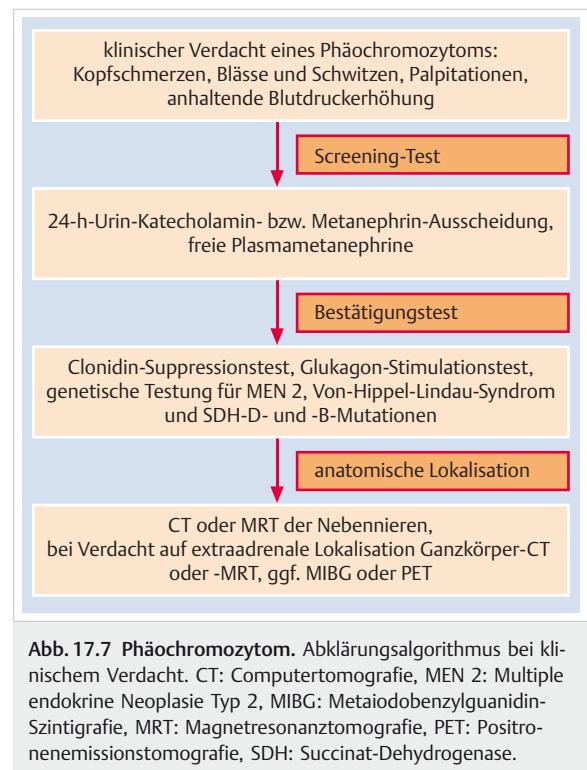
Weitere unspezifische Symptome sind Schwindel, Obstipation, Gewichtsverlust oder Nausea. Bei schweren Formen kommt es zu Proteinurie, Retinopathie und Enzephalopathie. Angstattacken sind Folge der exzessiven Katecholaminsekretion, im Gegensatz zu wesentlich häufigeren Panikattacken, die oft im Rahmen einer Angst- oder Panikstörung (mit oder ohne Agoraphobie) auftreten.

► **Differenzialdiagnose.** Bei Patienten mit den anamnestischen Angaben von Herzklopfen, Dyspnoe, Parästhesien, Zittern, Schwächegefühl, Gefühl des Kontrollverlustes und Angst sind differenzialdiagnostisch zahlreiche Möglichkeiten in Betracht zu ziehen:

- Hyperventilation und anderen Symptome im Rahmen von Panikattacken
- Hyperthyreose
- Epilepsien
- Migräne
- kardiale Leiden
- Elektrolytstörungen (Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hypokaliämie, die eine neuromuskuläre Übererregbarkeit verursachen können)
- Kokain- oder Sympathikomimetikaabusus
- Hypoglykämie mit adrenergen Symptomen (bei Dominanz sympathisch vermittelter Symptome und Abwesenheit von neuroglykopenen Symptomen eher reaktive Hypoglykämie als ein Insulinom)

► **Diagnostik.** An ein Phäochromozytom ist insbesondere zu denken bei hartnäckiger, therapierefraktärer Hypertonie oder bei Patienten mit Blutdruckkrisen (evtl. mit Blutzuckeranstieg), außerdem beim Befund von Inzidentalomen der Nebennieren. Eine bewährte Screening-Methode besteht in der *Bestimmung der freien Metanephrine im Plasma*, die das erste Stoffwechselprodukt des Katecholaminabbaus darstellen. Das Blut sollte nach einer Ruhephase von 30 min abgenommen werden und das Röhrchen sofort auf Eis gelagert werden. *Metanephrine* und *Normetanephrine* im angesäuerten 24-h-Urin oder im Anfallsurin können ebenfalls bestimmt werden, sind für die Patienten aber aufwendiger und deshalb fehleranfälliger (► Abb. 17.7).

► **Lokalisationsdiagnostik.** Bei gesichertem Katecholaminexzess ist in der Regel ein Tumor mit bildgebenden Verfahren leicht zu finden, zumal die Tumoren im Durch-



**Abb. 17.7 Phäochromozytom.** Abklärungsalgorithmus bei klinischem Verdacht. CT: Computertomografie, MEN 2: Multiple endokrine Neoplasie Typ 2, MIBG: Metaiodobenzylguanidin-Szintigrafie, MRT: Magnetresonanztomografie, PET: Positronenemissionstomografie, SDH: Succinat-Dehydrogenase.

schnitt um 3 cm groß sind. Allerdings ist das Spektrum der Größen von Phäochromozytomen recht breit. Untersuchungsmethode der Wahl ist eine CT oder MRT des Abdomens, da hier die meisten Phäochromozytome (> 95 %) zu finden sind. Erst nach erfolgloser Suche muss die Bildgebung auf Hals bis Becken erweitert werden. Mit der CT können Raumforderungen meist gut gefunden werden. Die MRT bietet dagegen den Vorteil, dass spezifische Eigenschaften des Tumors etwas besser beurteilt werden können (Abgrenzung gegenüber anderen Adenomen). Bei der CT kann es unter Kontrastmittelgabe zu einer Exazerbation der Hypertonie kommen, was mittels  $\alpha$ -Rezeptorblocker behandelt werden kann. Gelegentlich ist auch eine Szintigrafie (mit Metaiodobenzylguanidin) hilfreich, insbesondere für die Darstellung extraadreneraler Tumoren oder für die Suche nach Metastasen. Alternativ ist auch die Lokalisation mittels FDG-PET möglich.

### Merke



Jeweils etwa 15 % der Phäochromozytome sind familiär, bilateral (häufiger die familiären) bzw. multipel oder maligne und extraadrenal.

► **Familiäre Phäochromozytome.** Formen familiärer Phäochromozytome sind in ► Tab. 17.9 aufgeführt. Bei einem vor dem 40. Lebensjahr diagnostizierten Phäochro-

**Tab. 17.9** Familiäre Formen von Phäochromozytomen.

Form	zusätzliche Befunde
multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (A oder B) • Ret-Protoonkogen-Mutation (Chromosom 10) (konstitutive Aktivierung der Tyrosinkinase vom Rezeptortyp)	• zusätzlich in der Regel C-Zell-Hyperplasie/medulläres Schilddrüsenkarzinom (Leittumor bei MEN 2; Kalzitoninerhöhung?) • 2A: gelegentlich Lichen amyloidosus • 2B: pathognomonische Dysmorphie + Hauttumoren
Von-Hippel-Lindau-Erkrankung • Tumorsuppressoren	• zusätzlich oft vaskuläre Missbildungen in Auge (Retinaangiome) und Hirn (Hämangioblastome) • zystische Missbildungen • gehäuft Nierenkarzinome
Neurofibromatose (von Recklinghausen) Typ 1	• typische Hautveränderungen
Succinat-Dehydrogenase-Komplex • SDH-B-, -C-, -D-Mutationen	• oft extraadrenale Tumoren (Paragangliome)

mozytom, bei familiärer Häufung, bilateralen Befunden, Schilddrüsenkarzinomen oder zerebralen Blutungen sollte eine weiterführende Abklärung in Richtung der entsprechenden familiären Tumorsyndrome (MEN 2, Hippel-Lindau-Syndrom, Neurofibromatose u.a.) erfolgen.

► **Inzidentalom.** Falls sich in einem Abdomen-CT, das aus anderen Motiven durchgeführt wurde, ein Nebennierentumor findet (Inzidentalom), ist grundsätzlich auch an die Möglichkeit eines Phäochromozytoms zu denken. Der Blutdruck ist sorgfältig zu überprüfen (evtl. einschließlich 24-h-Blutdruckmessung), evtl. sind auch biochemische Screening-Analysen gerechtfertigt.

## Cushing-Syndrom

Die Prävalenz des nicht iatrogenen Cushing-Syndroms beträgt nur etwa 2 : 100 000. Ursache des endogenen Cushing-Syndroms (Hyperkortisolismus oder Hyperkortizismus) ist die exzessive adrenale Produktion von Glukokortikoiden.

### Merke



Eine Glukokortikoideinnahme im Sinne einer Medikation als Ursache eines Cushing-Syndroms ist auszuschließen!

► **Klinik.** Eine arterielle Hypertonie findet sich bei etwa 80% der Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom. Vermehrte ACTH-Produktion (hypophysär/eutop = Morbus Cushing oder ektop/paraneoplastisch) oder ACTH-unabhängige Mechanismen (primär adrenale Störung) können zur Überproduktion von Glukokortikoiden führen. Die meisten Symptome sind Folge des Hyperkortisolismus (und nicht der evtl. vermehrten ACTH-Sekretion). Eine Überproduktion von Androgenen (Testosteron) kann allerdings bei Frauen virilisierende Symptome verursachen, gelegentlich sind auch Mineralokortikoidwirkungen

**Tab. 17.10** Häufige Symptome bei Patienten mit Cushing-Syndrom.

Symptom	Häufigkeit
Plethora des Gesichts	90 %
Gewichtszunahme, stammbetonte Adipositas	70–90 %
Müdigkeit, (Muskel-)Schwäche	60 %
Hautveränderungen (Atrophie, Fragilität)	60 %
Hypertonie	80 %
Kopfschmerzen	50 %
Störungen von Libido, Menstruation, Potenz	90 %
neuropsychiatrische Symptome (Stimmungsschwankungen, Depression)	70–90 %
Rückenschmerzen, Osteoporose	40–60 %
Diabetes mellitus, verminderte Glukosetoleranz	30–80 %
Nierensteine	20 %

(nicht nur Hypertonie, auch Hypokaliämie) vorhanden, vgl. Mineralokortikoidhypertonie (S.557).

Einige Symptome sind bei Patienten mit Cushing-Syndrom besonders häufig festzustellen (► Tab. 17.10), so ein *breites, rotes Gesicht, eine Stammfettsucht und psychische Veränderungen*. Nur selten findet sich eine Kombination aller typischen klinischen Zeichen wie einem „Knick in der Lebenslinie“, Libidoverlust, Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit, Nervosität, Abnahme von Gedächtnis- und Konzentrationsfähigkeit, Schlafstörungen, Wahrnehmungsstörungen, evtl. Psychose, Gewichtszunahme, stammbetonter Adipositas, Fettgewebsplus im supraklavikulären und Nackenbereich, Rubeosis und Vollmondgesicht (► Abb. 17.8) Ekchymosen, Striae rubrae (► Abb. 17.9), Suffusionen (► Abb. 17.10), verletzlicher Haut, Hautatrophie, Muskelschwäche, Osteoporose, evtl. auch Nierensteine oder Thrombosen.

Es lohnt sich, eine sorgfältige *Anamnese* aufzunehmen, die auch mögliche psychische Veränderungen miterfasst, und alte Fotografien zu betrachten, um Änderungen der Gesichtszüge wahrnehmen zu können.

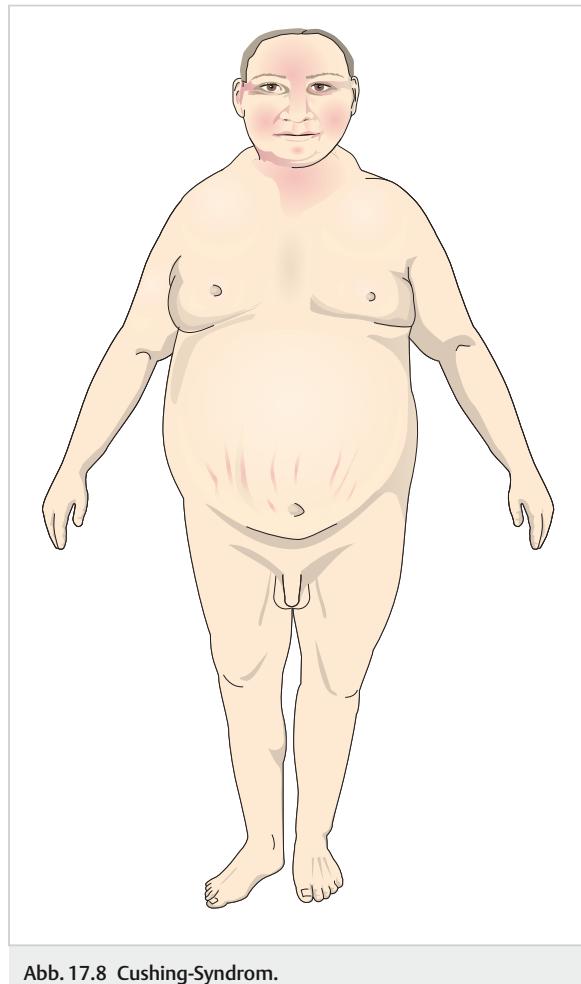


Abb. 17.8 Cushing-Syndrom.



Abb. 17.10 Suffusionen an den Unterarmen bei Cushing-Syndrom.



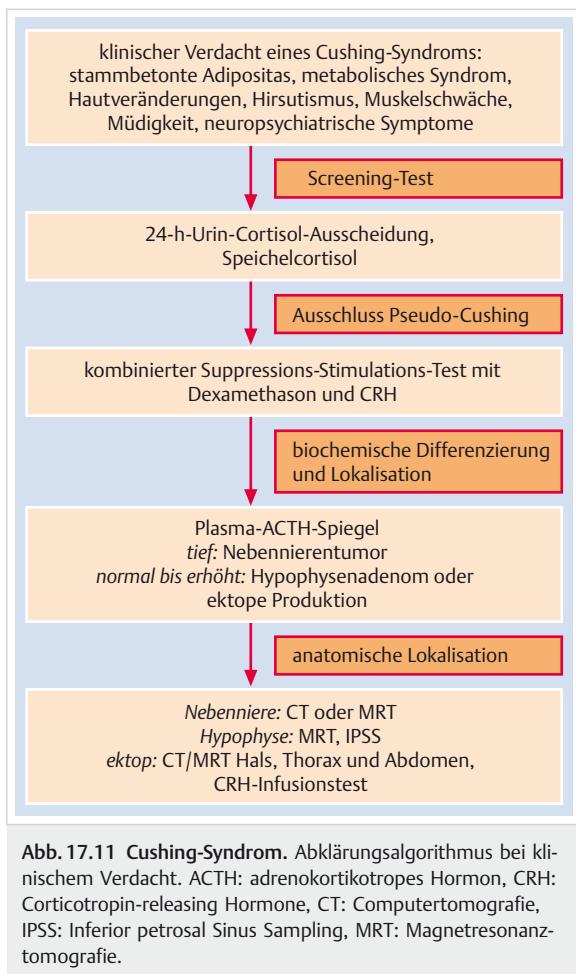
Abb. 17.9 Striae rubrae.

► **Diagnostik.** Zum Screening eignen sich die *Bestimmung des Cortisol im 24-h-Urin* (mit gleichzeitiger Kreatininbestimmung), ein *1-mg-Dexamethason-Hemmtest* (bei dem der Patient um Mitternacht oder kurz zuvor 1 mg Dexamethason schluckt und am folgenden Morgen um 8:00 Uhr das Plasmacortisol gemessen wird) oder eine *Messung des Speichelcortisol* um Mitternacht (bei Gesunden sind die Cortisolwerte in der Nacht tief). Bei bestätigtem Hyperkortisolismus sollte ACTH im Plasma gemessen werden (nüchtern abgenommen und auf Eis gelagert). Dieses erlaubt die Differenzierung in ACTH-abhängigen oder -unabhängigen Hyperkortisolismus (► Abb. 17.11).

### ACTH-abhängiges Cushing-Syndrom

Bei diesen Formen produzieren beide Nebennieren zu viel Cortisol. Die Quelle der exzessiven ACTH-Sekretion muss identifiziert werden.

► **Morbus Cushing.** Adenome des Hypophysenvorderlappens (Morbus Cushing) sind bei 75 % der Patienten Ursache eines Cushing-Syndroms. Diese Tumoren sind oft derart klein sind (meist Mikroadenome, < 1 cm Durchmesser), dass sie mit nicht invasiven bildgebenden Verfahren wie MRT häufig nicht sicher zu identifizieren sind. Die MRT führt leider sehr häufig auch zum Auffinden von klinisch nicht relevanten Befunden und Tumoren; Inzidentalome der Hypophyse sind wesentlich häufiger als ACTH sezernierende Adenome. Daher ist vor einer geplanten neurochirurgischen Hypophysenintervention (fast immer transsphenoidal möglich) eine *Katheteruntersuchung* zur seitengetrennten Bestimmung des ACTH (vor und nach CRH-Stimulation) im Venenblut aus Sinus cavernosus oder Sinus petrosus inferior (IPSS) anzustreben.



**Abb. 17.11 Cushing-Syndrom.** Abklärungsalgorithmus bei klinischem Verdacht. ACTH: adrenokortikotropes Hormon, CRH: Corticotropin-releasing Hormone, CT: Computertomografie, IPSS: Inferior petrosal Sinus Sampling, MRT: Magnetresonanztomografie.

► **Paraneoplastisches Cushing-Syndrom.** Seltener findet sich eine Erhöhung des ACTH bei Patienten mit paraneoplastischem Cushing-Syndrom; bei diesen Tumorpatienten wird manchmal unerkannt ACTH *ektop* gebildet, z. B. in einem kleinzelligen Bronchuskarzinom. Die Patienten haben gelegentlich eine kurze Anamnese, oft eine ausgeprägte Muskelschwäche und eine Hypokaliämie bei exzessiven Cortisolwerten; vgl. Mineralokortikoidhypertonie, Sonderformen (S. 559). Diagnostisch muss mittels CT, MRT oder ggf. Octreotid-Scan der entsprechende Primärtumor gesucht werden.

### ACTH-unabhängiges Cushing-Syndrom

Bei diesen Formen sind die Nebennieren selbst Ursache für die „autonome“ (ACTH-unabhängige) Cortisolüberproduktion, weshalb hier (bei nachgewiesenem, nicht iatrogenem Cushing-Syndrom und supprimiertem ACTH) bildgebende Verfahren des Abdomens indiziert sind (CT/MRT).

► **Ausschluss eines Inzidentaloms.** Nebennierentumoren werden sehr selten bei einer sorgfältigen Palpation gefunden, am häufigsten aber mittels eines bildgebenden Verfahrens, das aus anderen Motiven indiziert wurde. Diese zufällig gefundenen Nebennierentumoren werden als Inzidentalome bezeichnet. Als Inzidentalome gelten auch Tumoren, die sich trotz eines im peripheren Blut festgestellten Hormonexzesses in der seitengetrennten Diagnostik als hormoninaktiv erweisen. Deshalb erfolgt in der klassischen Endokrinologie aus guten Gründen zuerst die Funktionsdiagnostik und erst danach die Bildgebung. Die Prävalenz von *Inzidentalomen* der Nebennieren wird auf 2–4 % (computertomografische Untersuchungen) bzw. auf 4–8 % (Autopsien) der Erwachsenen geschätzt, wobei die Häufigkeit mit dem Alter steigt. Davon haben nur einige wenige Prozent einen endokrin aktiven Tumor und weniger als einer von 1000 Patienten hat ein Nebennierenrindenkarzinom. Bei geringem Verdacht auf ein (evtl. subklinisches) Cushing-Syndrom aufgrund eines cortisolproduzierenden Adenoms kann ein 1-mg-Dexamethason-Hemmtest durchgeführt werden, um die Diagnose bei korrekter Suppression auszuschließen.

► **Diagnostik.** Bei primär adrenalem Cushing-Syndrom wird auch eine *hohe Dexamethasondosis* (8 mg; ebenfalls als kurzer Hemmtest über Nacht durchführbar, analog dem 1-mg-Dexamethason-Hemmtest) die Cortisolproduktion nicht unterdrücken. Am häufigsten wird dann in einer *CT- oder MRT-Untersuchung* ein unilateraler Nebennierentumor gefunden.

### Akromegalie

Die Akromegalie beruht auf einer übermäßigen Wachstumshormonproduktion bei Erwachsenen. Vor Abschluss von Pubertät und Knochenreifung kommt es zu Gigantismus. Die Akromegalie (s. auch Kap. 24.2.3) ist eine seltene Erkrankung mit einer geschätzten Prävalenz von etwa 5 auf 100 000.

► **Klinik.** Bei etwa der Hälfte der Patienten besteht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine arterielle Hypertonie, wobei überwiegend ältere Patienten mit längerer Akromegalieanamnese davon betroffen sind und etwas seltener jüngere Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oft eine kürzere Anamnese und größere Adenome haben. Wie der Name der Krankheit besagt, ist die *Vergrößerung der Akren* (Gesicht: prominente Supraorbitalwülste, Nase, Kinn; Hände: dicke Finger, Ring passt nicht mehr; Füße: größere Schuhnummer erforderlich) Leitsymptom der Krankheit.

Es bestehen gewisse Gemeinsamkeiten mit dem metabolischen Syndrom, insbesondere die erhöhte Morbidität und Mortalität an *kardiovaskulären Erkrankungen* (Makroangiopathie) und eine ausgeprägte *Insulinresistenz*, auch wenn bei diesen Patienten die Gewichtszunahme nicht Folge einer vermehrten Fettmasse ist.

**Merke**

Diese seltene Krankheit ist in der Regel klinisch diagnostizierbar. Es lohnt sich, die Änderung des Gesichts im Verlauf der Zeit anhand mitgebrachter (oder mitzubringender) Fotografien zu beurteilen.

- **Diagnostik.** Die Diagnose wird im Labor bestätigt durch den Nachweis *erhöhter IGF-1-Werte* (Insulin-like Growth Factor 1).

Im *oralen Glukosebelastungstest* kommt es in der Regel zum erwarteten, bei Akromegalie teilweise übersteigerten Anstieg der Plasmaglukose, wobei das Wachstumshormon im Gegensatz zum Gesunden nicht unterdrückbar ist. Falls klinisch eine Akromegalie besteht und die Diagnose im Labor nachgewiesen ist, wird fast immer bei einer MRT ein Hypophysenadenom gefunden.

## Genetik der Hypertonie und seltene monogenetische Formen

► **Essentielle Hypertonie.** Die arterielle Hypertonie oder eine Prädisposition zur arteriellen Hypertonie ist teilweise vererbbar. Dies illustrieren Zwillingsstudien. Bei der häufigen essentiellen Hypertonie kann eine Assoziation mit diversen Polymorphismen vermutet werden, wobei die Situation komplex (polygen) und unklar bleibt; für den klinischen Alltag sind derzeit genetische Tests noch nicht brauchbar. Eine familiäre Häufung eines Bluthoch-

drucks findet sich bei der essenziellen Hypertonie und beim metabolischen Syndrom.

► **Monogene Hypertonieformen.** Es gibt allerdings auch einige wenige ursächlich aufgeklärte, seltene monogene Hypertonieformen, wie der *glukokortikoidsupprimierbare Hyperaldosteronismus* (GSA oder GRA, heute als familiärer Hyperaldosteronismus Typ 1 bezeichnet), der schon im Abschnitt Mineralokortikoidhypertonie unter Sonderformen (S.559) erwähnt wurde, außerdem bestimmte *AGS-Formen* (11 $\beta$ -Hydroxylase-Mangel mit Überproduktion von Deoxycorticosteron, DOC) und das Liddle-Syndrom.

Das *Liddle-Syndrom* basiert auf Mutationen der  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Einheiten von epithelialen Natriumkanälen, die zu deren konstitutiven Aktivierung führen. Die Kanäle resorbieren vermehrt Natrium zurück und lösen damit eine schwere, therapieresistente Hypertonie aus. Dabei sind Renin und Angiotensin supprimiert. Die Krankheit ist prinzipiell korrigierbar durch Ersatz des krankheitsverursachenden Organs, also durch eine Nierentransplantation.

Es gibt außerdem *familiär auftretende Phäochromozytome und Cushing-Formen* sowie weitere seltene Formen genetisch bedingter Hypertonie. Einige davon sind in

► Tab. 17.11 aufgelistet. Viele dieser genetischen Störungen illustrieren die fundamentale Bedeutung der Nebennierenrindenhormone, vor allem jener mit Aktivität am Mineralokortikoidrezeptor, und der Nieren bei der Steuerung des Blutdrucks.

**Tab. 17.11** Genetisch bedingte Hypertonieformen (Beispiele).

Erkrankung	Charakteristika
Liddle-Syndrom • Natriumkanalmutationen, $\beta$ - oder $\gamma$ -Untereinheit, MIM 177 200	<ul style="list-style-type: none"> <li>gesteigerte Natriumrückresorption</li> <li>Kaliumverlust, Hypokaliämie, Alkalose</li> <li>Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, Aldosteron ↓</li> </ul>
Glukokortikoid-(Dexamethason) supprimierbarer Hyperaldosteronismus • GSA/GRA = familiärer Hyperaldosteronismus Typ 1 • chimärisches Gen (Promotor, proximal CYP11B1, distal CYP11B2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aldosteronproduktion (wie 11<math>\beta</math>-Hydroxylase) unter ACTH-Kontrolle</li> <li>Aldosteron ↑, 18-Hydroxcorticosteron ↑, Plasmareninaktivität ↓</li> </ul>
scheinbarer Mineralokortikoidexzess • HSD11B2 (AME) (11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Typ-2-Mangel), MIM 218 030	<ul style="list-style-type: none"> <li>Umwandlung (Inaktivierung) von Cortisol in Cortison gestört (vgl. Lakritzabusus: Glycyrrhizinsäure hemmt Enzym)</li> <li>Kalium ↓, Plasmareninaktivität ↓, Aldosteron ↓</li> </ul>
Pseudo-Hypoaldosteronismus Typ 2 (mindestens 3 Formen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>gesteigerte Natriumrückresorption</li> <li>Hyperkaliämie</li> <li>Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, Aldosteron ↓</li> </ul>
schwangerschaftsexazerbierte Hypertonie • Mineralokortikoidrezeptormutation	<ul style="list-style-type: none"> <li>Progesteron kann Mineralokortikoidrezeptor stimulieren</li> </ul>
gewisse AGS-Formen • V. a. 11 $\beta$ -Hydroxylase-Mangel (CYP11B1) • 17 $\alpha$ -Hydroxylase-(CYP17)-17,20-Lyse-Mangel	<ul style="list-style-type: none"> <li>Störung der Geschlechtsreifung</li> <li>DOC ↑, 17<math>\alpha</math>-Hydroxyprogesteron ↑, PRA ↓</li> </ul>
PPAR $\gamma$ -Mutation	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insulinresistenz, Hyperinsulinämie</li> </ul>

ACTH: adrenokortikotropes Hormon, AGS: adrenogenitales Syndrom, AME: Apparent Mineralocorticoid Exzess, DOC: Deoxycorticosterone, GSA: glukokortikoidsupprimierbarer Hyperaldosteronismus, PRA: Plasma-Renin-Aktivität

Eine der Ausnahmen bildet die weniger bekannte Hypertonie bei den seltenen *Mutationen des PPAR $\gamma$* , also jenes Rezeptors, dessen Bedeutung bei der Kontrolle der Insulinsensitivität bekannt geworden ist. Für diese Patienten ist im Gegensatz zu Patienten mit Insulinrezeptordefekten nicht nur eine extreme Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie (wie bei Typ A: oft mit polyzystischen Ovarien, Hirsutismus, Akanthosis nigricans), sondern bei gestörter Endothelfunktion auch eine Hypertonie typisch.

### 17.4.3 Kardiovaskuläre Hypertonien

Zu den eigentlichen kardiovaskulären Hypertonieformen zählen Druckerhöhungen infolge Aortenisthmusstenose oder eines erhöhten Herzminutenvolumens.

#### Aortenisthmusstenose

Bei dieser angeborenen kardiovaskulären Missbildung wird je nach Lokalisation der Stenose und ihrer Beziehung zum Ductus arteriosus Botalli zwischen einer *präduktalen* (infantiler Typ) und einer *postduktalen* (Erwachsenentyp) Stenose unterschieden. Erstere Form führt wegen ihres Schweregrades bereits im Säuglings- oder Kindesalter zu Symptomen.

► **Klinik.** Die postduktale Stenose wird im Erwachsenenalter angetroffen. Durch die Stenosierung der Aorta ist im proximal der Stenose gelegenen Gefäßabschnitt eine Hypertonie und in den distalen Gefäßen eine Hypotonie nachweisbar. Der Schweregrad der Hypertonie wird durch das Ausmaß der Stenose, die Bildung von Kollateralen und die Kontraktilität des linken Ventrikels bestimmt.

Liegt der Abgang der linken A. subclavia im stenosierenden Aortenbereich, sind nur auf der rechten Armseite erhöhte Blutdruckwerte messbar. Zusätzlich zur Isthmusstenose können weitere Missbildungen vorliegen (bikuspide Aortenklappen mit valvulärer Stenose oder Insuffizienz und offener Ductus Botalli).

► **Diagnostik.** Die Aortenisthmusstenose ist eine der wenigen sekundären Hypertonien, die allein durch eine klinische Untersuchung diagnostiziert werden können. Bei einer klinischen Verdachtsdiagnose folgen bildgebende Verfahren.

#### Merke



Klinische Zeichen einer Aortenisthmusstenose müssen – insbesondere bei jungen Hypertonikern – sorgfältig gesucht werden!

Bei der *klinischen Untersuchung* sind besonders wichtig:

- **Puls palpation:** kräftige Pulse an den oberen und abgeschwächte oder kaum tastbare Pulse an den unteren (Femoralis- und Fußpulse) Extremitäten

- **Blutdruckmessung:** hypertone Blutdruckwerte an den oberen und erniedrigte Werte an den unteren Extremitäten, je nach Stenoselokalisierung evtl. auch Hypotonie am linken gegenüber dem rechten Arm
- **Auskultation:** spindelförmiges Geräusch am Rücken interskapular paravertebral links, bei zusätzlichen Missbildungen (wie oben aufgeführt) weitere Auskultationsbefunde

An *bildgebenden Verfahren* werden eingesetzt:

- Thorax-Röntgenbild: Rippenusuren als Ausdruck des Kollateralkreislaufs und gelegentlich sichtbare Einkerbungen an der Aorta descendens unterhalb des Aortenbogens
- Echokardiografie
- dreidimensionale MR-Angiografie (► Abb. 17.12)



Abb. 17.12 Aortenisthmusstenose (Pfeil). Dreidimensionale MR-Angiografie (seitliche Ansicht) bei einem 36-jährigen Patienten.

## Hypertonie infolge eines erhöhten Schlag- oder Herzminutenvolumens

Eine *Aorteninsuffizienz* und ein *totaler atrioventrikulärer Block* können über ein erhöhtes Herzminutenvolumen zur Blutdrucksteigerung führen. Die Diagnose kann mit einfachen Mitteln (klinische Untersuchung, EKG, Echokardiografie) gestellt werden. Diese Krankheitsbilder werden an anderer Stelle ausführlich abgehandelt.

## 17.4.4 Hypertonie und obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS)

Beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom handelt es sich um eine schlafassoziierte Atmungsstörung, die mit Hypopnoen, Apnoen, Aufwachreaktionen und erhöhter Tagesmüdigkeit einhergeht. Dabei führt die Aktivierung des sympathischen Nervensystems zu einer Blutdrucksteigerung, wobei der Blutdruck in der Nacht (fehlendes Dipping) und tagsüber erhöht ist. Unter einer Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms mittels CPAP-Beatmung (Continuous positive Airways Pressure) kommt es auch zu einer Senkung des Blutdrucks.

## 17.4.5 Hypertonie bei neurologischen Erkrankungen

Eine Vielzahl an Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems kann zu einer Blutdruckerhöhung führen. So haben beispielsweise Patienten mit einem *akuten Schlaganfall* eine transiente Blutdruckerhöhung. Patienten mit *intrakraniellen Tumoren* oder *Schädel-Hirn-Trauma* können auch erhöhte Blutdruckwerte aufweisen, bei Letzteren ausgelöst durch eine gesteigerte Sympathikusaktivität. Erhöhte Blutdruckwerte finden sich auch beim *Guillain-Barré-Syndrom*, *Meningitis*, *Enzephalitis*, *Tetraplegie* und dem *Morbus Parkinson*. Bei Letzterem zeigt sich vor allem eine schwere Orthostase, begleitet von nächtlicher Hypertonie im Liegen, was die Wichtigkeit der 24-h-Blutdruckmessung im Blutdruckmanagement dieser Patienten unterstreicht.

## 17.4.6 Schwangerschaftshypertonie

Beim Nachweis erhöhter Blutdruckwerte während einer Schwangerschaft muss insbesondere zwischen einer *schwangerschaftsinduzierten* und einer *chronischen*, bereits vor der Gravidität bekannten Hypertonie unterschieden werden.

Erhöhter Blutdruck während der Schwangerschaft ist ein Risiko für *Abruptio placentae*, zerebrovaskuläre Komplikationen, Präeklampsie oder auch disseminierte intravasale Gerinnung. Der Fetus hat ein erhöhtes Risiko für Wachstumsretardation, Frühgeburtlichkeit und intrauterinen Tod. Das Risiko ist bei Frauen mit vorbestehender Hypertonie erhöht.

Der Blutdruck fällt physiologischerweise im 2. Trimester (ca. 15 mmHg) im Vergleich zum Blutdruck vor der Schwangerschaft. Im 3. Trimenon steigt er wieder auf Vorschwangerschaftsniveau.

Zudem kommt dem Nachweis einer Proteinurie eine zentrale Bedeutung zu. Abklärung und Therapie der Schwangerschaftshypertonie erfolgen in der Regel interdisziplinär durch Internisten und Geburtshelfer. Die Indikation zur 24-h-Blutdruckmessung sollte großzügig gestellt werden, um unnötige Therapien und Entbindungen mittels Sectio caesarea bei Weißkittel-Hypertonie zu vermeiden.

## 17.4.7 Exogene Hypertonien

### Merke



Bei jedem Hypertoniapatienten muss in der Anamnese nach Medikamenten und Noxen gefragt werden, die für den Hochdruck (mit) verantwortlich sein könnten.

Die in ► Tab. 17.5 aufgeführten Substanzen können über verschiedene pathogenetische Mechanismen zur Blutdrucksteigerung führen.

► **Medikamente.** Für die Praxis am bedeutendsten ist eine Volumenzunahme infolge Hemmung der Prostaglandinsynthese durch *nichtsteroidale Antirheumatika* oder infolge Stimulation des Reninsystems durch *orale Kontrazeptiva*. Das weitere Vorgehen – Ersatz des Antirheumatisums durch ein anderes Analgetikum oder alternative Form der Kontrazeption versus Zugabe eines Antihypertensivums – muss im Einzelfall entschieden werden.

► **Noxen.** Von den exogenen Noxen spielen Alkohol, Amphetamine und Kokain eine praktisch wichtige Rolle. Sie alle können über eine Stimulation des Sympathikus zur Hypertonie führen. Wegen des rasch auftretenden massiven Blutdruckanstiegs mit möglichen zerebrovaskulären und kardialen Ereignissen stellt in Mitteleuropa die durch Kokain verursachte eine zwar seltene, aber sehr gefährliche exogene Hypertonieform dar.

## Literatur

### ► Übersichts- und Originalarbeiten

- [1] Aggarwal M, Khan IA. Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. Cardiol Clin 2006; 24: 135–146
- [2] Battegay Ej, Lipp GH, Bakris GL, eds. Hypertension: Principles and Practice. Boca Raton, FL, USA: Taylor and Francis; 2005
- [3] Fagard RH, Thijss L, Staessen JA et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. J Hum Hypertens 2009; 23: 645–653
- [4] Kaplan NM, Victor RG, eds. Kaplan's Clinical hypertension. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA, USA: Wolters Kluwer; 2015
- [5] Kohler M, Russi EW, Block KE. Kardiovaskuläre Folgen des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms. Praxis 2010; 99: 117–122

## 17.4 Sekundäre Hypertonien

- [6] Minder A, Zulewski H. Endokrine Hypertonie. Ther Umsch 2015; 72: 375–380
- [7] Neuhauser HK, Adler C, Rosario AS et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in Germany 1998 and 2008–11. J Hum Hypertens 2015; 29: 247–253
- [8] Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli F. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? Eur Heart J 2014; 35: 1245–1254
- [9] Tomaszewski M, Zimmerli L, Charchar FJ et al. Genetic information in the diagnosis and treatment of hypertension. Curr Hypertens Rep 2006; 8: 309–316
- [10] Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M et al. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. Hypertension 1996; 27: 144–147
- **Leitlinien**
- [11] Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL, Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention Hypertonie. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie 2013. Im Internet: <http://www.hochdruckliga.de/bluthochdruck-behandlung-leitlinien.html>; Stand: 22.01.2016
- [12] James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults (JNC8). JAMA 2014; 311: 507–520. Im Internet: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1791497>; Stand: 22.01.2016
- [13] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31: 1281–1357
- [14] NICE clinical guideline 127, Clinical management of primary hypertension in adults, 2011. Im Internet: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg127>; Stand: 22.01.2016
- **Internetlinks**
- [15] U.S. Preventive Services Task Force. Blood Pressure in Adults (Hypertension): Screening. Im Internet: [www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/blood-pressure-in-adults-hypertension-screening](http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/blood-pressure-in-adults-hypertension-screening); Stand: 22.01.2016

## Kapitel 18

### Hypotonie

18.1	Überblick und Einteilung	570
18.2	Differenzialdiagnostisches Management	572
18.3	Idiopathische Hypotonie	576
18.4	Sekundäre Hypotonien	576

# 18 Hypotonie

S. Schwarz, E. Battegay; unter früherer Mitarbeit von A. Babians-Brunner

## 18.1 Überblick und Einteilung



### Kernpunkte

- Die arterielle Hypotonie ist ein häufiges, bisher eher unterschätztes Symptom.
- Eine genaue Definition existiert nicht. Folgende Kriterien bewähren sich jedoch als Arbeitsdefinition im klinischen Alltag:
  - Blutdruckgrenzwert von systolisch < 100 mmHg (USA eher < 90 mmHg) und diastolisch < 60 mmHg in der Praxismessung oder
  - Auftreten von Symptomen der Hypotonie wie Schwindel, Synkope bis hin zum Schock (s. Kap. 19 und Kap. 20)
  - ein Abfall des Blutdrucks unabhängig von Symptomen bei Positionswechsel vom Liegen zum Stehen um systolisch  $\geq 20$  mmHg oder diastolisch  $\geq 10$  mmHg (= orthostatische Hypotonie). Bei Personen mit orthostatischer Hypotonie und Hypertonie (im Liegen oder Sitzen) wird eher ein Blutdruckabfall von  $\geq 30$  mmHg zugrunde gelegt, da generell Blutdruckabfall und Ausgangsblutdruck korrelieren.
- Die Ursachen der arteriellen Hypotonie werden analog der Einteilung der arteriellen Hypertonien unterschieden in:
  - primär (idiopathisch, essenziell) und
  - sekundär (neurogen, nicht neurogen).
- Behandelbare und lebensgefährliche Störungen wie z. B. eine Nebenniereninsuffizienz dürfen keinesfalls übersehen werden.

### 18.1.1 Epidemiologie

Epidemiologische Daten zu arterieller Hypotonie sind aufgrund mangelnder Studienlage kaum zu erheben. Bezuglich der besser untersuchten orthostatischen Hypotonie zeigt sich in der Gesamtpopulation ein Anstieg der Prävalenz mit zunehmendem Alter und damit verbundenen Komorbiditäten (neurodegenerative, kardiovaskuläre, metabolische und renale Erkrankungen). Dabei erstreckt sich die Prävalenz von < 5 % bei unter 50-Jährigen bis etwa 20 % bei Patienten über 70 Jahren. Allerdings variieren Prävalenzen von orthostatischer Hypotonie in verschiedenen Studien selbst in ähnlichen Studienpopulationen sehr stark. Insbesondere bei älteren Patienten kann eine orthostatische Hypotonie auf eine schlechtere Prognose hinweisen.

### 18.1.2 Differenzialdiagnostisch relevante Pathophysiologie

Pathophysiologisch resultiert eine arterielle Hypotonie infolge eines Missverhältnisses von Gefäßvolumen und zirkulierendem Blutvolumen.

$$\text{Blutdruck (BD)} \times \text{kardialer Output (KO)} \\ \times \text{systemischer Gefäßwiderstand (SGW)}$$

$$\text{KO} = \text{Schlagvolumen (SV)} \times \text{Herzfrequenz (HF)}$$

$$\rightarrow \text{BD} = \text{SV} \times \text{HF} \times \text{SGW}$$

► **Mechanismen.** Dabei können einzelne, jedoch meist eine Kombination mehrerer Mechanismen an der Entstehung beteiligt sein. Hierzu zählen vorwiegend:

- ein vermindertes effektiv zirkulierendes Blutvolumen (Hypovolämie)
- ein verminderter kardialer Output infolge einer systolischen Dysfunktion
- ein verminderter kardialer Output infolge einer obstruktiven Füllungsstörung
- eine beeinträchtigte periphere Vasokonstriktion

► **Orthostatische Dysregulation.** Unabhängig davon oder agravierend kann eine orthostatische Dysregulation hinzukommen. Bei jedem Lagewechsel vom Liegen zum Stehen erfolgt ein venöses Pooling von etwa 400–800 ml Blut in den unteren Extremitäten und im Splanchnikusgebiet mit folglich reduziertem venösem Rückfluss zum Herzen. Dies führt zu einem etwa 40 %igen Abfall des Schlagvolumens und des arteriellen Blutdrucks. Als Gegenregulation reagieren sensorische Mechanorezeptoren über neuronale Reflexe mit einer Steigerung des Sympathikotonus. Diese Mechanorezeptoren sind im Aortenbogen und Karotissinus (Barorezeptoren des Hochdrucksystems), in Herz und Lunge (kardiopulmonale Rezeptoren des Niederdrucksystems) sowie im kardiovaskulären Zentrum der Medulla oblongata lokalisiert und führen letztendlich zu einer Vasokonstriktion der systemischen Widerstandsgefäße sowie der Kapazitätsgefäße in der Peripherie. Neben einer Steigerung der Herzfrequenz um etwa 10–25 Schläge pro Minute sowie des diastolischen Blutdrucks um etwa 10 mmHg sinkt der systolische Blutdruck nicht oder nur wenig (etwa 5–10 mmHg).

Dysregulationen in diesem Reflexbogen führen zu einer Dekompensation des Kreislaufs mit arterieller Hypotonie und dadurch bedingter zerebraler Minderperfusion. Dieses als orthostatische Hypotension bezeichnete Phänomen ist in der Regel nicht lebensbedrohlich, kann aber mit erhöhter Morbidität assoziiert sein und führt zu etwa 80 000 Hospitalisationen pro Jahr allein in den USA.

### 18.1.3 Einteilung

Die arterielle Hypotonie wird analog der Einteilung der arteriellen Hypertonie in eine primäre Form und in sekundäre Formen gegliedert. Bei Letzteren ist die arterielle Hypo-

tonie Symptom einer Grundkrankheit. Ursachen für eine arterielle Hypotonie als hauptsächliches oder gelegentliches Leitsymptom sind in ► Tab. 18.1 zusammengestellt.

► Tab. 18.2 zeigt die häufigsten und einige seltene, aber folgenreiche Ursachen der Hypotonie.

**Tab. 18.1** Differenzialdiagnose der Hypotonie.

Hypotonieformen	Erkrankungen
<b>primäre Hypotonie</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• idiopathisch, essenziell</li> </ul>
<b>sekundäre Hypotonieformen</b>	
neurogen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• primäre autonome Neuropathie           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ hereditär (Morbus Fabry, Amyloidose, HSMN, HSN, HMN, Navajo Indian Neuropathy, Tangier Disease)</li> </ul> </li> <li>• sekundäre autonome Neuropathie           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ metabolisch (Diabetes mellitus, Alkohol, Morbus Parkinson, Multisystematrophie, Lewy-Körper-Demenz, Wernicke-Enzephalopathie, Amyloidose, Urämie, Porphyrie, perniziöse Anämie, Hirntumoren, Hydrozephalus, Morbus Huntington)</li> <li>◦ immunologisch (MS, GBS, ALS, paraneoplastisch, Connective Tissue Disease, Sjögren-Syndrom, systemischer Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis)</li> <li>◦ infektiös (HIV, Botulismus, Diphtherie, Lepra, Chagas-Krankheit)</li> <li>◦ toxisch (Schwermetalle, Gold, Cisplatin, Taxol, Doxorubicin, Cytosinarabinosid, Amiodaron, Vincristin, Acrylamid)</li> </ul> </li> </ul>
endokrin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebennierenrindeninsuffizienz           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ primär (Morbus Addison)</li> <li>◦ sekundär (Hypophysenvorderlappeninsuffizienz)</li> <li>◦ tertiär (Unterfunktion des Hypothalamus)</li> </ul> </li> <li>• Phäochromozytom</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• isolierter Hypoaldosteronismus</li> <li>• Schilddrüsenerkrankungen</li> <li>• hereditär (adrenogenitales Syndrom, Gitelman-Syndrom, Bartter-Syndrom, Pseudo-Hypoaldosteronismus Typ 1, Aldosteron-Synthese-Mangel, Dopamin-β-Hydroxylase-Mangel)</li> </ul>
kardiovaskulär	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kardiogen           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Rhythmusstörungen (Bradykardie, Tachykardie, Vorhofflimmern)</li> <li>◦ Herzinsuffizienz (valvulär, ischämisch, Erkrankungen des Perikards, obstruktive, restriktive oder dilatative Kardiomyopathie)</li> <li>◦ Füllungsbehinderung des linken Ventrikels (Perikarderguss, schwere pulmonale Hypertonie, schwere akute Lungenembolie)</li> <li>◦ Hypovolämie (Blutung, Diarröh, Dehydratation, orthostatisch bedingter Volumenshift, Medikamente [Diuretika], Erbrechen, Polyurie, Volumenverlust in 3. Raum)</li> </ul> </li> <li>• vaskulär           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ systemische Vasodilatation (Sepsis, Anaphylaxie, neurogener Schock, autonome Dysfunktion, spinaler Schock, Medikamente)</li> <li>◦ obstruktiv (Lungenembolie, schwere pulmonale Hypertonie, Perikarderguss)</li> </ul> </li> <li>◦ Anämien</li> </ul>
renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nephrotisches Syndrom, chronisch interstitielle Nephritis</li> </ul>
medikamentös	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diuretika (Furosemid, Hydrochlorothiazid), ACE-Hemmer (z. B. Lisinopril), Kalziumantagonisten, Betablocker, Nitrate, Antidepressiva (z. B. Trazodon), Halothan, Opiate, Sedativa, Sildenafil, Neuroleptika, Zytostatika, Substanzen mit dopaminerger Wirkung, Terazosin u.v.m.</li> </ul>

ACE: Angiotensin Converting Enzyme, ALS: amyotrophe Lateralsklerose, GBS: Guillain-Barré-Syndrom, HIV: humanes Immundefizienz-Virus, HMN: hereditäre motorische Neuropathien, HSMN: hereditäre motorisch-sensorische Neuropathien, HSN: hereditäre sensorische Neuropathien, MS: multiple Sklerose

**Tab. 18.2** Häufigste und seltene, folgenreiche Ursachen der Hypotonie.

häufige Ursachen	seltene, folgenreiche Ursachen (Probleme)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• idiopathisch</li> <li>• Medikamente (Antihypertensiva)</li> <li>• Hypovolämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• primäre Nebennierenrindeninsuffizienz (Addison-Krise)</li> <li>• Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (meist Tumor!)</li> <li>• adrenogenitales Syndrom („Salzverlustkrise“)</li> <li>• Herzinsuffizienz (z. B. Kardiomyopathie, schweres Klappenvitium)</li> </ul>





## 18.1.4 Generelle Symptome

- Schwindel, Benommenheit, Gefühl der Kopfleere oder Gefühl, in Ohnmacht zu fallen; oft vorübergehend im Stehen, beim Aufstehen oder nach Mahlzeiten (Orthostase s. Kap. 19)
- eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit
- Angst
- Schwäche
- Müdigkeit und Erschöpfung
- Nausea
- Verschwommensehen
- Verwirrung
- Angsträume, Nachtschweiß, blasses Haut, Käteempfinden, flache schnelle Atmung
- Fatigue, Depression
- Schwindel, Synkope, Schock, Tod (s. Kap. 19 und Kap. 20)

Im Extremfall kann eine Hypotonie zu Synkope (Kap. 20), Schock, Schwindel (Kap. 19) oder gar Tod führen. Schwindel, Synkope (Sekunden bis Minuten dauernder Bewusstseinsverlust mit Verlust des Haltungstonus) und Schock (inadäquate Gewebeperfusion sowie Organfunktion, meistens infolge exzessiver Hypotonie) sind jedoch eigenständige Krankheitsbilder mit einer der arteriellen Hypotonie

tonie zwar ähnlichen, aber eigenen Differenzialdiagnose (s. dazu Kap. 18 und Kap. 19).

## 18.2 Differenzialdiagnostisches Management

Die erste Frage, die man sich stellen sollte, ist, ob die arterielle Hypotonie zu Synkope, Schock oder Tod führen könnte, also eine akut behandlungsbedürftige Instabilität vorliegt. Zudem soll eine neu aufgetretene ernsthafte und akut verlaufende Erkrankung, z. B. eine schwere neurologische Dysfunktion, Addison-Krise, Intoxikation, ein Volumenverlust oder eine schwere kardiale Dysfunktion, früh erkannt werden. Instabilität und akut verlaufende Erkrankungen mit Hypotonie verlangen sofortige und manchmal lebensrettende Maßnahmen (► Tab. 18.4).

Erste diagnostische Maßnahmen zeigt ► Tab. 18.3. Danach geht es darum, eine idiopathische Hypotonie (s. Kap. 18.3) durch Anamnese, Befunde und weitere Untersuchungen von sekundären Formen der Hypotonie zu unterscheiden. ► Abb. 18.1 zeigt einen möglichen Ablauf des praktischen Vorgehens bei sich akut oder chronisch präsentierender Hypotonie, das schnellstmöglich zur richtigen Differenzialdiagnose und letztendlich zur richtigen

Tab. 18.3 Diagnostik bei Hypotonie.

primäre Diagnostik	weiterführende Diagnostik
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutdruckmessung (im Liegen und Stehen)</li> <li>• Puls (→ Schock-Index)</li> <li>• orientierende neurologische Untersuchung</li> <li>• Atemfrequenz, SaO<sub>2</sub></li> <li>• Labor: Blutbild, Elektrolyte</li> <li>• 12-Kanal-EKG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schellong-Test oder nach Thulesius modifizierter Schellong-Test (zusätzliche kontinuierliche EKG-Ableitung)</li> <li>• 24-h-Blutdruckmessung</li> <li>• Zusätzliche Laborparameter: kardiale Marker, pH, Laktat, Glukose, Cortisol, Aldosteron, Plasmarenin, ACTH, TSH, fT<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub>, Östradiol, Testosteron, IGF-1, GH</li> <li>• Echokardiografie</li> <li>• Kipptischuntersuchung</li> <li>• Bildgebung (Röntgen-Thorax, Sonografie, CT, MRT)</li> </ul>

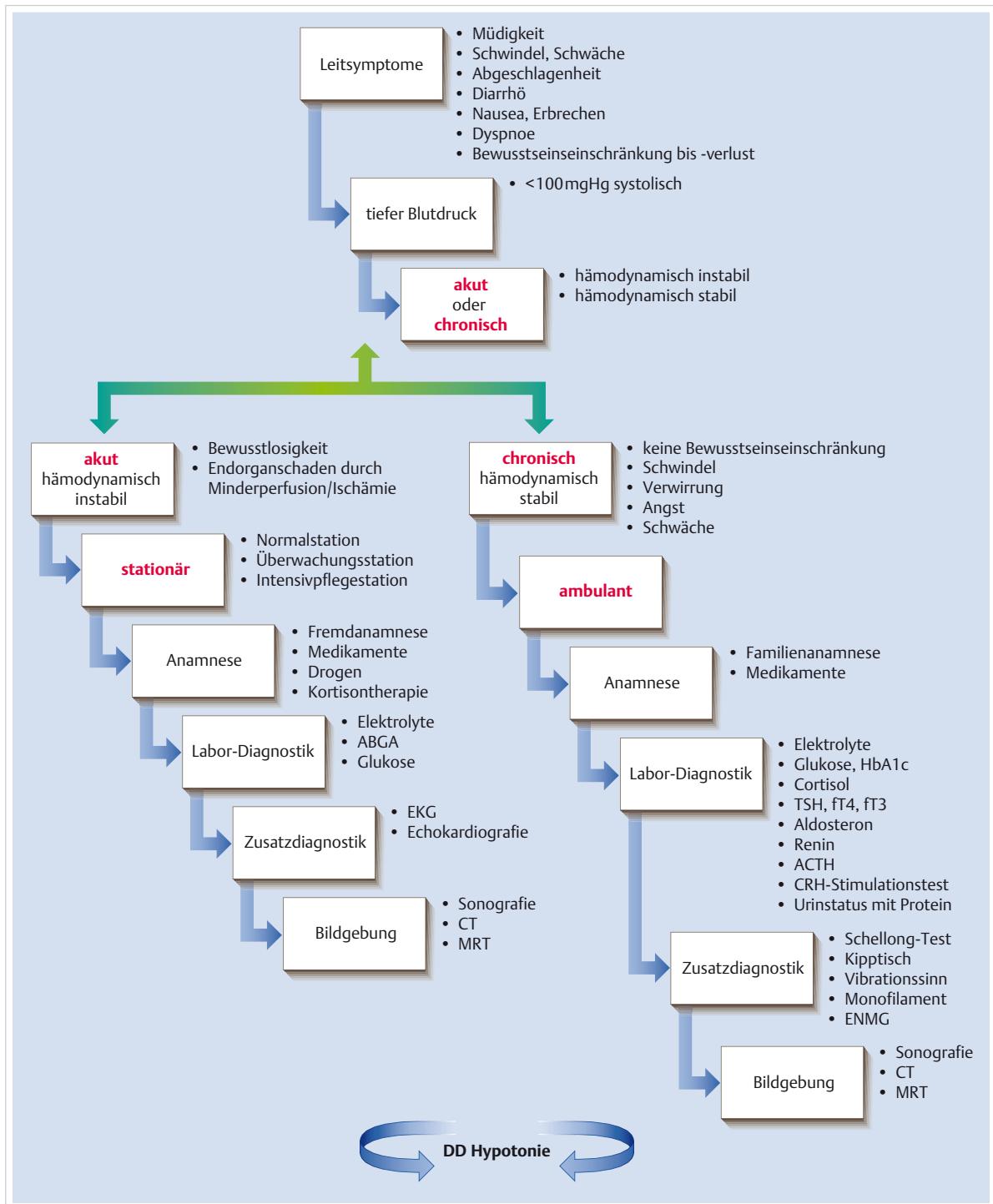
ACTH: adrenokortikotropes Hormon, CT: Computertomografie, EKG: Elektrokardiografie, fT<sub>3</sub>: freies Trijodthyronin, fT<sub>4</sub>: freies Thyroxin, GH: Growth Hormone, Wachstumshormon, IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1, MRT: Magnetresonanztomografie, SaO<sub>2</sub>: arterielle Sauerstoffsättigung, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon

Tab. 18.4 Triage der arteriellen Hypotonie.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
intensivpflichtig (Abklärung und Therapie innerhalb von Minuten bis Stunden)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RR außerordentlich niedrig oder instabil, Gefährdung für Synkope, Schock, Tod</li> <li>• hypotoniebedingte Akutsymptome (Bewusstlosigkeit, Verwirrtheit, Übelkeit, Sehstörungen)</li> <li>• schwere, sich verschlechternde Komorbidität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hypovolämischer Schock</li> <li>• Sepsis</li> </ul>
Hospitalisation (Abklärung und Therapie innerhalb von Tagen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RR niedrig plus hypotoniebedingte Symptome (Schwindel, Übelkeit, Z. n. Kollaps)</li> <li>• bedrohliche kardiale oder neurologische Dysfunktion</li> <li>• Komorbidität, die sich durch Hypotonie verschletern könnte oder die die Hypotonie verschletern könnte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbus Addison</li> <li>• Hypophysenvorderlappeninsuffizienz</li> <li>• Intoxikation</li> <li>• Volumenverlust, schwere Anämie</li> <li>• renal bedingte Hypotonie</li> </ul>
ambulante Klärung (Abklärung und ggf. Therapie innerhalb von Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine akute Symptomatik, keine Gefährdung</li> <li>• Hinweise für idiopathische Hypotonie oder sekundäre Hypotonie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• idiopathische Hypotonie</li> <li>• sekundäre Formen mit genetischem Hintergrund</li> <li>• Hypotonie bei Neuropathie, Nephropathie, Endokrinopathie</li> <li>• Hypotonie durch Medikamente</li> </ul>

Triage mit ambulatem bzw. stationärem Management führen kann. Eine Darstellung der Triage einer arteriellen Hypotonie zeigt ► Tab. 18.4. ► Abb. 18.2 präsentiert eine

Synopse der Differenzialdiagnosen der arteriellen Hypotonie mit Aufteilung in ein ambulantes und notfallmäßiges/stationäres Setting.



**Abb. 18.1 Clinical Pathway bei Hypotonie.** Differenzialdiagnostisches Management ambulant und stationär. ABGA: arterielle Blutgasanalyse, ACTH: adrenokortikotropes Hormon, CRH: Corticotropin-releasing Hormone, CT: Computertomografie, EKG: Elektrokardiografie, ENMG: Elektroneuromyografie, fT<sub>3</sub>: freies Trijodthyronin, fT<sub>4</sub>: freies Thyroxin, MRT: Magnetresonanztomografie, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon.



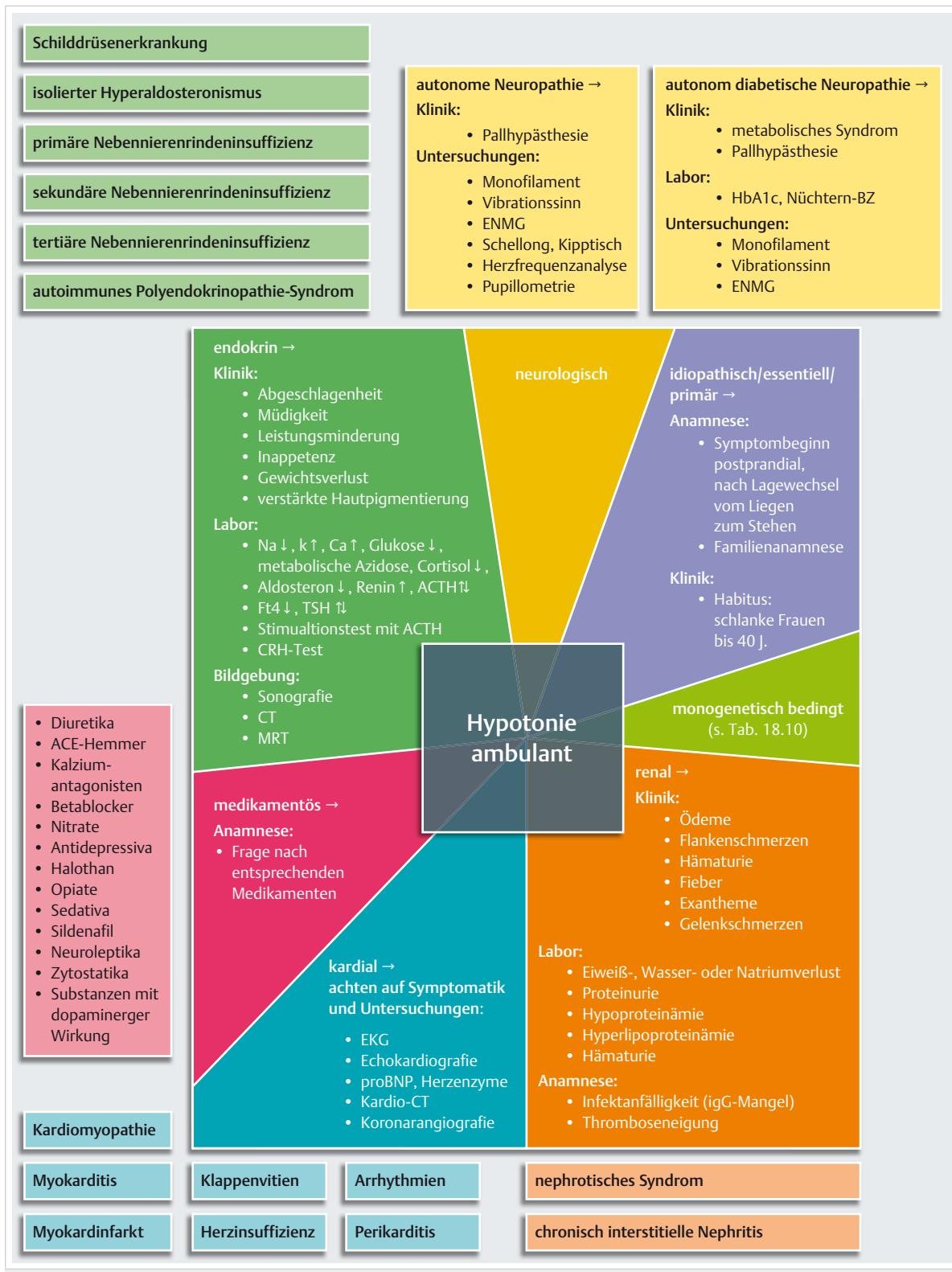


Abb. 18.2 Synopse der Differenzialdiagnosen bei Hypotonie.

a Ambulante Abklärung.

ACTH: adrenokortikotropes Hormon, BZ: Blutzucker, CRH: Corticotropin-releasing Hormone, CT: Computertomografie, EKG: Elektrokardiografie, ENMG: Elektroneuromyografie, MRT: Magnetresonanztomografie, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon.

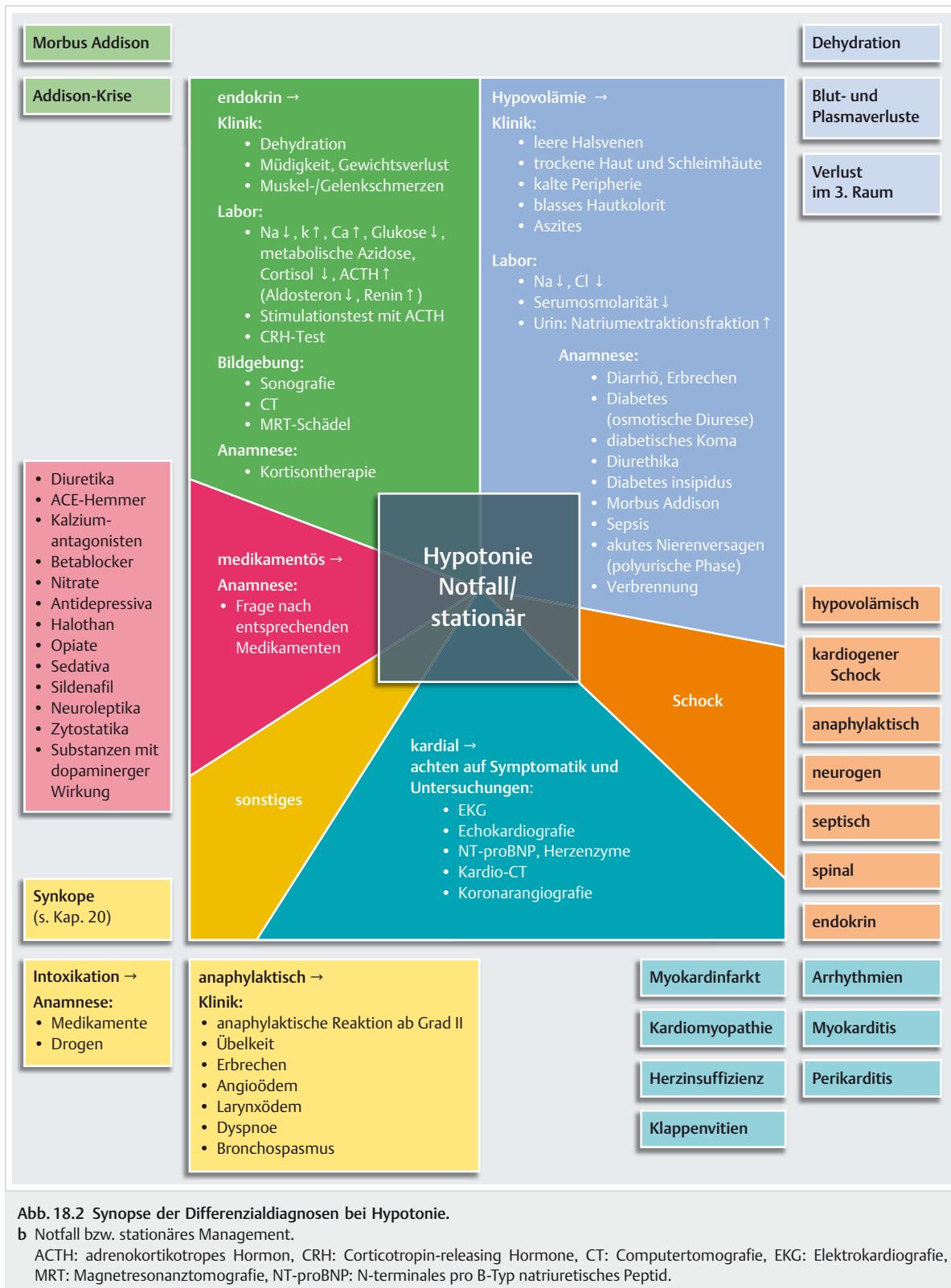


Abb. 18.2 Synopse der Differenzialdiagnosen bei Hypotonie.

b Notfall bzw. stationäres Management.

ACTH: adrenokortikotropes Hormon, CRH: Corticotropin-releasing Hormone, CT: Computertomografie, EKG: Elektrokardiografie, MRT: Magnetresonanztomografie, NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid.



## 18.3 Idiopathische Hypotonie

Eine idiopathische Hypotonie (alternative Bezeichnungen: essenzielle bzw. primäre Hypotonie) betrifft oft jugendliche, besonders schlank Frauen. Der Blutdruck ist in allen Körperlagen tief und oft asymptomatisch. In der Regel sind asymptomatische tiefe Blutdruckwerte kein Problem. Häufig führen erst von den Patienten als unangenehm empfundene, meist unspezifische Symptome zu weiteren Abklärungen und ggf. zu therapeutischen Maßnahmen.

IV

### Merke



Für die Diagnose einer idiopathischen Hypotonie sprechen eine positive Familienanamnese für arterielle Hypotonie, manchmal auch Langlebigkeit in der Familie, ein Bestehen der tiefen Blutdruckwerte seit Kindheit sowie das Fehlen von Zeichen sekundärer Hypotonieformen.

## 18.4 Sekundäre Hypotonien

### 18.4.1 Neurogene Hypotonien

Die physiologische Regulation beim Positionswechsel vom Liegen zum Stehen ist komplex. Störungen dieser Regulation (orthostatische Hypotonie) im Rahmen neurologischer Krankheitsbilder, vor allem primäre und sekundäre Neuropathien, werden in Kap. 19 und Kap. 20 besprochen.

## 18.4.2 Endokrine Hypotonien

### Nebennierenrindeninsuffizienz

► **Leitsymptome.** Die arterielle Hypotonie ist ein Leitsymptom der primären Nebennierenrindeninsuffizienz und umgekehrt bei sekundären und tertiären Formen der Nebennierenrindeninsuffizienz selten vorhanden. Dazu kommen bei der primären Nebennierenrindeninsuffizienz als Leitsymptome ausgeprägte Müdigkeit/Erschöpfung/eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Inappetenz/Gewichtsverlust und bräunliches Hautkolorit (Letzteres nur bei primärer Nebennierenrindeninsuffizienz).

► **Primäre Form.** Bei der primären Form, dem eigentlichen Morbus Addison, führt eine Erkrankung der Nebennieren als Folge der meist schlechenden und oft unerkannten Entwicklung zu ungenügender Produktion von Mineralo- und Glukokortikoiden. Ein schwerer Mangel dieser Hormone hat fast immer eine arterielle Hypotonie zur Folge (► Tab. 18.5). Hormonmangel und Hypotonie aktivieren in einer Feedback-Schleife die hypophysäre Freisetzung von ACTH und ADH (antidiuretisches Hormon) sowie anderenorts das Renin-Angiotensin-System (speziell bei Salzverlust infolge ungenügender Aldosteronproduktion). ADH wiederum trägt zu Hyponatriämie bei Morbus Addison bei.

► **Sekundäre und tertiäre Form.** Bei der sekundären und tertiären Nebennierenrindeninsuffizienz betrifft die Krankheit die Hypophyse (Hypophyseninsuffizienz, Hypopituitarismus) bzw. den Hypothalamus. Bei diesen Formen der Nebenniereninsuffizienz wird weniger ACTH freigesetzt oder fehlt gänzlich. Dies vermindert in der Folge die Cortisolproduktion in den inneren Zonen der Nebennierenrinden. Gleichzeitig bleibt die Aldosteronproduktion in der äußeren Nebennierenrinde (Zona glomerulo-

Tab. 18.5 Nebennierenrindenhormone.

Hormon (Hauptvertreter)	Aldosteron	Cortisol
Produktionsort	Zona glomerulosa (äußere Nebennierenrinde)	Zona fasciculata (innere Nebennierenrinde)
Hauptwirkung	mineralokortikoid: • renale Natriumretention ↑ • Ausscheidung von Kalium ↑, H <sup>+</sup> ↑	glukokortikoid: • Glukoneogenese ↑ • Eiweißabbau ↑ • antiphlogistisch • immunsuppressiv
wichtig bei	Salzmangel	Stress
stimuliert v. a. durch	Angiotensin II Kalium	ACTH
abhängig von	Natriumzufuhr Körperposition	Tageszeit
Laborbefunde bei Mangel	Aldosteron ↓ Kalium ↑, metabolische Azidose Natrium ↓ (ADH ↑)	Cortisol ↓, (DHEAS ↓) Plasmaglukose ↓ Eosinophile ↑, Lymphozyten ↑
Laborbefunde bei primärer Insuffizienz	Plasmareninaktivität ↑	ACTH ↑
DHEAS: Dehydroepiandrosteronsulfat, ACTH: adrenokortikotropes Hormon, ADH: antidiuretisches Hormon		

sa) weitgehend erhalten, weil diese weniger von ACTH, sondern überwiegend von Angiotensin II und Kalium abhängt.

Die primäre Nebennierenrindeninsuffizienz (Prävalenz ca. 1 : 104) ist demnach abzugrenzen von der zentralen sekundären (und/oder tertiären) Nebennierenrindeninsuffizienz (Prävalenz ca. 2 : 104).

### Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison)

► **Pathophysiologie.** Einerseits sind die Symptome der primären Nebennierenrindeninsuffizienz Folge der verminderten Produktion von Glukokortikoiden, evtl. auch von Mineralokortikoiden, und – seltener – von Androgenen (vor allem bei Frauen, deren Gonaden wenig männliche Geschlechtshormone produzieren). Renal geht dadurch Volumen verloren, Kalium wird zurückgehalten und Bikarbonat verloren. Andererseits sind Symptome bei Morbus Addison Folge vermehrter Stimulation und Produktion von ACTH und MSH (Melanozyten-stimulierendes Hormon), die beide durch Spaltung aus Proopiomelanocortin hervorgehen. Die hohen MSH-Werte führen bei länger dauernder Erkrankung zu verstärkter Pigmentierung der Haut (► Abb. 18.3) und der Schleimhäute.

Aufbau von Energiespeichern im Muskel und anderen Organen (Glykogen und Fett, bei angepasster verminderter Insulinsekretion) und deren Mobilisation (Glukoneogenese, Glykogenolyse und Lipolyse) sind beeinträchtigt.

► **Klinik.** Häufige Symptome sind:

- allgemeine Schwäche, Adynamie, Muskelschwäche
- starke Ermüdbarkeit (oft erst im Lauf des Tages, im Gegensatz zu Müdigkeit im Rahmen eines chronischen Müdigkeitssyndroms = Chronic Fatigue Syndrome oder einer psychiatrischen Morbidität)

- verminderte Leistungsfähigkeit, Belastungs- und Stressintoleranz
- Gewichtsverlust (durch Salzverlust und Dehydratation akzentuiert)
- vermehrte Bräunung, mehr oder weniger an der ganzen Haut auch ohne Lichtexposition, an Falten der Hohlhand und frischen Narben, Genitale und Mundschleimhaut (oft fleckförmig angeordnet, blaubraun, auch Zahnfleisch und Zunge)
- schwere Hypotonie und orthostatische Beschwerden (manchmal)
- Abnahme von Appetit, Nausea, Übelkeit, gelegentlich Bauchschmerzen, Erbrechen oder Durchfall
- Durst, Salzhunger, Nykturie bei gleichzeitigem Volumenverlust und Hypotonie
- Hyponatriämie (auch vermehrte ADH-Sekretion wegen Hypovolämie), Hyperkaliämie, metabolische Azidose durch renalen Verlust von Bikarbonat (das Fehlen von Elektrolytstörungen schließt eine Nebenniereninsuffizienz keineswegs aus!)
- Hyperkalzämie (gelegentlich)
- adrenerge Symptome einer Hypoglykämie (gelegentlich), neuroglykopene Symptome (selten)

#### Merke

Fast immer bestehen ausgeprägte Müdigkeit und Abnahme der Leistungsfähigkeit.



► Tab. 18.6 fasst Prävalenzen häufiger Symptome bei Morbus Addison zusammen.

Unter zusätzlichen belastenden Einflüssen (Infekte, Operationen etc.) können sich die Patienten auch mit schwerer Addison-Krise präsentieren (s. Kap. 21).



Abb. 18.3 Morbus Addison. Verstärkte Pigmentierung der Handlinien.



Tab. 18.6 Häufige Symptome bei Patienten mit Morbus Addison.

Symptome	Häufigkeit in %
Schwäche, verminderte Belastbarkeit	100
Gewichtsverlust	90–100
zunehmende Pigmentierung der Haut	90–100
Hypotonie	80–90
Nausea, Inappetenz	80–90
Abdominalschmerzen	30–40
Hypoglykämie	30–40
Salzhunger	20

**Merke**

Die vermehrte Pigmentierung von Haut und Schleimhäuten und endokrinologische Tests erlauben die Differenzierung von primärer (also adrenaler, „brauner“) Nebenniereninsuffizienz versus sekundärer oder tertiärer Nebenniereninsuffizienz, die eher durch Blässe charakterisiert ist.

► **Differenzialdiagnose von Symptomen.** Bei den Leitsymptomen *Gewichtsabnahme* und allgemeine *Schwäche* ist generell an konsumierende Erkrankungen zu denken, u.a. Neoplasien, chronische Infekte (Tuberkulose, HIV etc.), psychiatrische Morbidität (Depression weniger häufig, Anorexie, chronischer Alkoholismus, Drogenabusus etc.), Myasthenie, Diabetes, Polymyalgia rheumatica und Sprue. Hypothyreose und Depression sind oft mit Gewichtszunahme verbunden. Bei Hyperthyreose und Thyreotoxikose kommt es zu Gewichtsabnahme, meist ohne Adynamie.

Vermehrte *Hautpigmentierung* tritt auch bei Gravidität oder bei Einnahme von Ovulationshemmern auf. Hämochromatose, Leberzirrhose, chronisch interstitielle Nephritis bei Phenazetinabusus (in der Zwischenzeit selten geworden) und Osteomyelosklerose können ebenfalls mit bräunlichem Hautkolorit verbunden sein.

► **Diagnose.** Suggestiv für eine primäre Nebenniereninsuffizienz (Morbus Addison) sind, wie erläutert, Hypotonie und damit verbundene Symptome, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Hyperkalzämie, Hypoglykämie und metabolische Azidose, Eosinophilie und Lymphozytose sowie Hautbräunung.

Die Verdachtsdiagnose Morbus Addison wird durch den Nachweis eines verminderten Plasmacortisolwerts bestätigt. Am besten erfolgt die Analyse am frühen Morgen (zwischen 6:00 und 8:00 Uhr, also zu der Tageszeit, zu der Gesunde einen besonders hohen Plasmacortisolwert haben), verbunden mit der gleichzeitigen Bestimmung von ACTH (bei Morbus Addison stark erhöht) und/oder einem Stimulationstest mit synthetischem ACTH (Synacthen). Letzteres wird in der Regel in einer Dosis von 0,25 mg i.v. verabreicht, wobei das Cortisol zuvor als Basalwert (am aussagekräftigsten morgens) und 60 min nach Injektion bestimmt wird. Es gibt zahlreiche Modifikationen dieses Beispiels eines Stimulationstests, im Falle der primären Nebenniereninsuffizienz sind komplizierte Analysen in der Regel allerdings nicht notwendig.

► **Ursachen.** Bis vor wenigen Jahrzehnten war die *Tuberkulose* die häufigste Ursache der primären Nebennierenrindeninsuffizienz. In entwickelten Ländern ist nun die *Autoimmunadrenalitis*, bedingt durch gegen die Nebenniere gerichtete Antikörper, am häufigsten. So können oft 21-Hydroxylase-Antikörper nachgewiesen werden. Die Ursachen sind in ► Tab. 18.7 zusammengefasst.

Ein *isolierter Hypoaldosteronismus* ist selten. Falls er *primär* ist, bestehen bei tiefem Aldosteron (und fehlender Stimulierbarkeit desselben) eine arterielle Hypotonie,

Tab. 18.7 Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz.

Ursachen	Erläuterungen
Autoimmunadrenalitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• isoliert</li> <li>• im Rahmen von APS 1 (zusätzlich oft mukokutane Candidiasis und Hypoparathyreoidismus, evtl. Autoimmunhepatitis u.a.)</li> <li>• im Rahmen von APS 2 (zusätzlich oft Autoimmunhypothyreose, evtl. Diabetes mellitus Typ 1, Autoimmungastritis evtl. mit Perniziosa, Zöliakie, Vitiligo u.a.)</li> </ul>
Nebennierenrindentuberkulose	beidseitig
Adrenoleukodystrophie	X-chromosomal vererbt, ABCD1-Mutation, Akkumulation langketiger (>24 C-Atome) Fettsäuren
Pilzadrenalitis	Histoplasmose, Kryptokokkose, Blastomykose (Ketokonazol-Therapie)
AIDS	opportunistische Infekte wie CMV, im Rahmen einer HIV-Erkrankung
metastasierende Karzinome	vor allem Lunge, Mamma, Nieren, Lymphome
Medikamente	Mitotan, Aminoglutethimid, Etomidat, Ketokonazol, Suramin
akute Nebenniereninsuffizienz	Hämorrhagie, Nekrose, Thrombose, primäres Antiphospholipid-Syndrom, Meningokokkensepsis
kongenitale Formen	z.B. DAX-1 (mit hypogonadotropem Hypogonadismus) oder STAR-(Lipoid-CAH-) Mutationen etc.

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome, APS: Autoimmune polyglandular Syndrome, CMV: Zytomegalievirus, HIV: humanes Immundefizienz

eine Hyperkaliämie mit metabolischer Azidose und eine erhöhte Plasmareninaktivität.

Etwas häufiger ist ein *isolierter sekundärer Hypoaldosteronismus*, der sog. hyporeninämische Hypoaldosteronismus, der gelegentlich bei länger dauerndem Diabetes mellitus mit autonomer Insuffizienz, bei Nierenkrankheiten und im Rahmen von Krankheiten des Nervensystems oder bei Amyloidose beobachtet wird und der ebenfalls zu tiefem Blutdruck und zu einer Hyperkaliämie und hypochlorämischer metabolischer Azidose führt.

## Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz/ Hypophysenvorderlappeninsuffizienz

► **Isolierte sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz.** Bei dem isolierten, also selektiven ACTH-Mangel oder dem vorwiegenden ACTH-Mangel muss zunächst an eine vorausgegangene und beendete pharmakologische Glukokortikoidtherapie (z.B. bei Zeichen eines iatrogenen Cushing-Syndroms und gleichzeitigen Hinweisen auf eine Nebenniereninsuffizienz), selten an eine Opiattherapie oder sehr selten an eine Autoimmunhypophysitis gedacht werden.

### Merke

Eine iatogene Ursache der sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz ist viel häufiger als die zahlreichen Sonderformen, die nachstehend erörtert werden!

► **Hypophysenvorderlappeninsuffizienz.** Bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz muss immer nach einer Hypophyseninsuffizienz gefahndet werden (► Tab. 18.8). Falls diese erworben ist, stellt sich auch die Frage, ob als lokale Folge des ursächlichen Krankheitsprozesses Kopfschmerzen, Sehstörungen oder eine Einschränkung des Gesichtsfeldes bestehen und/oder ob der Hypophysenhinterlappen mitbetroffen ist. Die Hypotonie ist allerdings meist nicht Leitsymptom des zentralen Diabetes insipidus (ADH-Mangel), der eher mit Polyurie, Durst, Polydipsie und Hypernaträmie verbunden ist.

Charakteristischerweise sind bei Erkrankungen der Hypophyse Ausfälle von Wachstumshormon und Gonadotropinen wesentlich häufiger als Ausfälle der lebenswichtigeren TSH-Schilddrüsen- und ACTH-Nebennierenrinden-Achse. Ausgesprochen selten ist schließlich ein Prolaktinmangel, der sich kaum je manifestiert, mit Ausnahme der Unfähigkeit zu stillen (Agalaktie, typisch bei Sheehan-Syndrom, d.h. postpartaler Infarzierung des Hypophysenvorderlappens). Beim Mann gibt es keine anam-

**Tab. 18.8** Symptome und Diagnostik der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz.

Hormon	Symptome eines Ausfalls	Diagnostik
Wachstumshormon (Growth Hormone, GH oder somatotropes Hormon, STH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Kindern Zwergwuchs</li> <li>• Abnahme wasserhaltiger Körperkompartimente (Lean Body Mass ↓), Magermasse ↓, Muskelmasse ↓</li> <li>• Fetteinlagerung ↑</li> <li>• Müdigkeit ↑, Leistungsfähigkeit ↓, Ausdauer ↓</li> <li>• Konzentrationsfähigkeit ↓, Lebensqualität ↓</li> </ul>	IGF-1 ↓ (bei jüngeren Patienten mit schwerem Mangel fast immer vermindert) GH vermindert und nicht stimulierbar
Gonadotropine (luteinisierendes Hormon, LH und follikelstimulierendes Hormon, FSH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Körper-(inkl. Scham-/Sekundär-)behaarung ↓</li> <li>• Ausfall der lateralen Augenbrauen</li> <li>• Hautdicke und -turgor ↓ (Fältelung ↑)</li> <li>• depressive Stimmung</li> <li>• Infertilität, Libidoverlust</li> <li>• ♀: Amenorrhö, Dyspareunie, Mammaatrophie</li> <li>• ♂: erektile Dysfunktion, Potenzverlust, Hodenatrophie, Muskelmasse und -kraft ↓</li> <li>• langfristig: vorzeitige Osteoporose</li> </ul>	Östradiol ↓ (♀) bzw. Testosteron ↓ (♂) ohne Anstieg der Gonadotropine
thyreotropes Hormon (thyreoideastimulierendes Hormon, TSH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kälteintoleranz, Frieren</li> <li>• rauhe, trockene Haut, Schwitzen ↓, Hautdicke ↑</li> <li>• Gewicht ↑, Obstipation</li> <li>• Antriebslosigkeit, Müdigkeit, Schlafbedürfnis ↑, Gedächtnis ↓, Lethargie, Depression</li> <li>• Bradykardie, Hypertonie</li> </ul>	fT <sub>4</sub> ↓, fT <sub>3</sub> ↓ ohne adäquaten TSH-Anstieg (TSH normal, evtl. leicht ↑, evtl. ↓)
adrenokortikotropes Hormon (ACTH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blässe</li> <li>• Schwäche, Adynamie, Resistenzlosigkeit, Müdigkeit, Apathie</li> <li>• Bauchschmerzen, Nausea, Erbrechen in Stresssituationen, Inappetenz, Gewichtsverlust, Hypoglykämie</li> <li>• Schwindel, Hypotonie</li> </ul>	Cortisol ↓ ohne adäquaten ACTH-Anstieg

fT<sub>3</sub>: freies Trijodthyronin, fT<sub>4</sub>: freies Thyroxin, IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1

**Tab. 18.9** Hypophyseninsuffizienz.

Ursachen	Erläuterungen
Hypophysentumoren	v. a. Makroadenome, also Tumoren mit Durchmesser $\geq 10$ mm
Z. n. (Hypophysen-)Apoplexie	
Therapiefolge	Z. n. Operation, Z. n. Bestrahlung
posttraumatisch	Z. n. Schädel-Hirn-Trauma
perihypophysäre (para- und supraselläre) Tumoren	Kraniopharyngeome, Germinome, Meningome, (Optikus-)Gliome, Ependymome, Chordome, (Rathke-)Zysten, „Empty Sella“
infiltrative Krankheiten (granulomatöse, infektiöse/entzündliche und Speicherkrankheiten)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histiozytose, Sarkoidose</li> <li>• Tuberkulose, Mykose, Morbus Whipple, Abszesse</li> <li>• Hämochromatose</li> <li>• lymphozytäre (Autoimmun-)Hypophysitis</li> </ul>
Metastasen	v. a. Mamma- und Lungenkarzinome, oft auch mit Diabetes insipidus
kongenitale Formen	zahlreiche Formen, zum Teil Missbildungen, Folge seltener Genmutationen; Manifestation meist schon im Kindesalter

nestisch fassbaren Symptome im Falle eines Prolaktinmangels. Dennoch ist die Bestimmung des Prolaktins besonders hilfreich zur Abklärung bei Verdacht auf hypothalamisch-hypophysäre Störungen. Eine Prolaktinerhöhung kann im Falle stark erhöhter Werte zur Diagnose eines Prolaktinoms führen und bei mäßig erhöhten Werten Hinweis für ein Prolaktinom oder eine Störung der dopaminergen Hemmung prolaktinproduzierender Zellen sein.

► **Klinik und Ursachen.** Patienten mit Hypophysenvorderlappeninsuffizienz sind im Gegensatz zu Addison-Patienten am ganzen Körper ausgesprochen *blass* (Fehlen des Melaninpigmentes bei ACTH-/MSH-Mangel, außerdem verminderte Durchblutung der Haut).

Der **Ernährungszustand** variiert. Er ist oft normal. Gehäuft findet sich allerdings Adipositas (bei Mangel von Wachstumshormon, Gonadotropinen und TSH) und nur selten eine Kachexie (bei schwerem ACTH-Mangel).

Die **Blutdruckwerte** variieren ebenfalls sehr. Oft sind sie normal. Eine Hypotonie ist bei ACTH- und Cortisolmangel möglich. Gehäuft sind die Blutdruckwerte entsprechend dem Körpergewicht erhöht, wohl infolge des erhöhten peripheren Gefäßwiderstandes.

**Atherosklerose** tritt bei Mangel an Wachstumshormon, Gonadotropinen und TSH gehäuft auf.



### Merke

Die Hypotonie ist bei der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz seltener als bei der primären Nebennierenrindeninsuffizienz, da bei ACTH-Mangel die Aldosteronproduktion aufrechterhalten bleibt.

Symptome und Diagnostik einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz sind in ► Tab. 18.8 dargestellt. ► Tab. 18.9 gibt einen Überblick über die Ursachen.

► **Diagnostik.** In der Regel ist eine MRT-Untersuchung des Schädels und der Hypophyse indiziert; am häufigsten wird dabei ein Tumor entdeckt. Bei Patienten mit Hypophysenerkrankungen oder Hirnläsionen, z. B. nach Schädel-Hirn-Trauma oder Hirntumoroperation, soll neben den Elektrolyten auch die Cortisol- und Thyroxinproduktion überprüft werden. Dabei stehen einfache  $\text{fT}_4$ , TSH- und Cortisolmessungen, evtl. ergänzt durch eine der verschiedenen Formen des Synacthen-Tests, im Vordergrund (► Tab. 18.8).

Komplexe Stimulationstests, wie z. B. die Insulinhypoglykämie, zur gleichzeitigen Prüfung sämtlicher Hypophysenachsen sind aufwendiger und durch die Hypoglykämie mit Gefahren für den Patienten verbunden. Sie werden deshalb überwiegend in Krankenhäusern oder bei Spezialisten durchgeführt.

### Krankheitsbilder mit assoziierten endokrinen Störungen

Viele Krankheiten und Syndrome sind mit Anpassung oder Störungen endokriner Systeme assoziiert; bei einigen von ihnen wird gelegentlich auch eine Hypotonie gefunden. Die in diesem Abschnitt erwähnten Krankheitsbilder sind zwar vergleichsweise häufig, allerdings wird nur in Ausnahmefällen eine Hypotonie als Leitsymptom beobachtet.

► **Diabetes mellitus.** Der Typ-2-Diabetes ist insbesondere im Rahmen des metabolischen Syndroms mit einer Hypertonie assoziiert. Gleches gilt sowohl für Typ-1- und Typ-2-Diabetes im späteren Verlauf bei schwererer Einschränkung der Nierenfunktion. Seltener treten Hypotonien bei schwerer hyperglykämischer Entgleisung mit Hypovolämie, gelegentlich auch bei diabetesassoziierter autonomer Neuropathie auf. Letztere kann Ursache hartnäckiger orthostatischer Beschwerden sein.

**Tab. 18.10** Genetisch bedingte Hypotonieformen (Beispiele).

Erkrankung	Befunde
Gitelman-Syndrom • MIM 263 800 • Natrium-Chlorid-Cotransporter, NCCT	• Kalium ↓, Alkalose • Plasmareninaktivität ↑, Aldosteron ↑ • Magnesium ↓, Hypokalziurie • SLC 12A3-Mutation
Bartter-Syndrome • mindestens 4 Formen, einige davon antenatal manifest mit Polyhydramnion, postpartal schwerem Volumenverlust, evtl. zusätzlich Taubheit	• Kalium ↓, Alkalose • Plasmareninaktivität ↑, Aldosteron ↑ • Prostaglandin-E <sub>2</sub> -Überproduktion • Hyperkalziurie
Pseudo-Hypoaldosteronismus Typ 1 • 2 Formen: MIM 177 735, MIM 264 350 • Mutation am Mineralokortikoidrezeptor • Mutation am ENaC-Kanal	• Aldosteron ↑ • Kalium ↑, Azidose
Aldosteron-Synthetase-Mangel bestimmte CAH/AGS-Formen • am häufigsten: 21-Hydroxylase-Mangel • seltener: 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel, Lipoidhyperplasie	• Aldosteron ↓ • Aldosteron ↓ (Formen mit Salzverlust) • Hydroxyprogesteron ↓ • CYP21A2-Mutation
Dopamin-β-Hydroxylase-Mangel • orthostatische Hypotonie	• Adrenalin ↓ und Noradrenalin ↓ in Plasma und Urin

► **Hyporeninämischer Hypoaldosteronismus.** Der Blutdruck ist ebenfalls oft tief bei Patienten mit hyporeninämischem Hypoaldosteronismus. Diese Patienten haben trotz normaler Nierenfunktion auffallend hohe Plasmakaliumwerte. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist bei ihnen kaum aktiviert.

► **Schildrüsenerkrankungen.** Auch im Rahmen von Schildrüsenerkrankungen ist die Hypotonie deutlich seltener als die Hypertonie. Die Hyperthyreose führt oft zur isoliert systolischen Blutdruckerhöhung (mit großem Schlagvolumen) und Tachykardie, die Hypothyreose zur Erhöhung des peripheren Widerstandes und diastolischer Hypertonie mit Bradykardie. Die Hypotonie bei Patienten mit primärer Erkrankung der Schilddrüse ist in der Regel Folge einer schwereren Herzkrankheit. Selten sind mit der Schilddrüsendiffunktion Ausfälle anderer Hormonachsen verbunden, die dann eine Hypotonie auslösen, so z.B. ein autoimmunes Polyendokrinopathie-Syndrom (APS 2 oder polyglanduläres Syndrom) mit Morbus Addison. Bei Verdacht ist das Morgencortisol zu überprüfen, evtl. sind weitere Tests (S.577) angezeigt. Im Übrigen ist bei Verdacht auf eine sekundäre (zentrale) Hypothyreose das ft<sub>4</sub> zu bestimmen und an eine Hypophyseninsuffizienz mit ACTH- (und Cortisol-) Mangel zu denken.

## Genetisch bedingte endokrine Formen der Hypotonie

Diese Krankheiten sind sehr selten, am häufigsten ist noch die kongenitale adrenale Hyperplasie (CAH im englischen Sprachraum, im deutschen Sprachraum als adrenogenitales Syndrom, AGS, bezeichnet), der 21-Hydroxylase-Mangel.

► **Gitelman- und Bartter-Syndrom.** Bei den monogenetisch bedingten Hypotonieformen (► Tab. 18.10) finden sich Gendefekte insbesondere der Nebennierenrindenhormone, deren Produktion und Wirkung auf die Nieren sowie Defekte von Ionenkanälen und Transportern, die in der Niere exprimiert werden. Nicht immer bestätigt sich also, dass ein bekannter oder nicht eingestandener Diuretikakonsum die Ursache der Hypotonie und der Hypokaliämie ist; die Krankheit kann durchaus auch endogen bedingt sein (Gitelman- oder Bartter-Syndrome als vererbte Tubulopathien, die zu Salzverlust, Hypokaliämie und metabolischer Alkalose führen). Beim (häufigeren) Gitelman-Syndrom ist im Gegensatz zum Bartter-Syndrom der distale Tubulus des Nephrons betroffen, der Thiazid-sensitive NaCl-Cotransporter (SLC 12A3), weshalb eine Hypokalziurie typisch ist. Der Phänotyp ist gelegentlich mild, die Diagnose wird oft erst im Kindes-, Adoleszenten- oder Erwachsenenalter gestellt bei Patienten mit (neuro-)muskulären Symptomen oder aufgrund einer überraschend ausgeprägten Hypokaliämie. Typischerweise besteht eine Hypomagnesiämie; gehäuft wird eine Chondrokalzinose gefunden. Bei diesen Formen vermag der sekundäre Hyperaldosteronismus mit ausgeprägter Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems den Blutdruckabfall teilweise zu kompensieren, wobei allerdings der Plasmakaliumabfall verstärkt wird.

► **Pseudo-Hypoaldosteronismus und AGS.** Eine gestörte Wirkung oder eine gestörte Produktion von Aldosteron wie beim Pseudo-Hypoaldosteronismus und bei bestimmten Steroidhormon-Biosynthese-Defekten (CAH/AGS) kann ebenfalls Ursache einer Hypotonie infolge übermäßigen Salzverlusts sein.

► **Katecholaminmangel.** Ein schwerer Katecholaminmangel ist eine seltene Ursache einer Hypotonie, die sich insbesondere in orthostatischen Problemen äußert. Bei Patienten mit Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase-Mangel führt die Unfähigkeit zur Produktion von Adrenalin und Noradrenalin zu schweren Symptomen. Im Gegensatz dazu stehen adrenalectomierte Patienten, die mit substituierten Nebennierenrindenhormonen eine gute Lebensqualität haben und bei denen das isolierte Adrenalindefizit kaum ins Gewicht fällt.

## 18.4.3 Exzessive Vasodilatation

### Medikamente

#### Merke



Unter den zu einer Hypotonie führenden Medikamenten spielen Antihypertensiva die wichtigste Rolle.

Oft wird eine Hypotonie nicht erkannt, weil sie erst im Stehen auftritt, während im Sitzen normale Werte vorliegen. Es besteht also eine asymptomatische bzw. symptomatische orthostatische Hypotonie. Dies wird insbesondere bei Patienten, die Sympathikolytika einnehmen, älteren Menschen, Diabetikern und Parkinson-Kranken unter antihypertensiver Medikation oder generell bei antihypertensiver oder Herzinsuffizienztherapie häufig beobachtet.

Unter den weiteren Substanzen, die zu tiefen Blutdruckwerten oder zu orthostatischer Hypotonie führen können, sind Nitrat-, Potenzmittel (Sildenafil etc.), Opiate, Sedativa, Hypnotika, Neuroleptika, Antidepressiva (vor allem Trizyklika), Halothan, Zytostatika und Substanzen mit dopaminerger Wirkung (z.B. im Rahmen der Behandlung des Parkinson-Syndroms) zu nennen.

### Intoxikationen

Die Hypotonie ist sehr selten erstes Leitsymptom einer Intoxikation, sondern eher spätes Symptom einer schweren Dekompensation. Meist stehen andere Symptome im Vordergrund oder das Toxin ist bekannt und stellt keine differenzialdiagnostischen Anforderungen. Nichtsdestotrotz können Amanita phalloides, Schlangengifte und sehr viele andere Substanzen direkt oder indirekt zu Hypotonie führen.

## 18.4.4 Renale Hypotonien

Erkrankungen der Nieren (Kap. 14) führen meist zu Hypertonie. In seltenen Fällen können sie aber auch eine Hypotonie auslösen. So ist insbesondere ein *nephrotisches Syndrom* mit massivem Eiweißverlust oder ein durch eine *chronisch interstitielle Nephritis* bedingter Natrium- und Wasserverlust weniger mit Hypertonie und manchmal gar mit Hypotonie assoziiert. Schließlich kann auch ein Perikarderguss infolge urämischer Perikarditis oder eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems bei urämischer Polyneuropathie zur Hypotonie führen.

## 18.4.5 Kardiale Hypotonien

Eine primär kardial bedingte Verminderung des Herzminutenvolumens und medikamentöse Herzinsuffizienzbehandlung können zu Hypotonie führen aufgrund

- reduzierter myokardialer Kontraktilität
- schwerer Klappenvitien, insbesondere Aortenstenose
- Füllungsstörung des linken Ventrikels infolge Mitralsstenose, Perikarderguss, akuter Lungenembolie, schwerer pulmonaler Hypertonie
- tachykarder und bradykarder Rhythmusstörungen
- ACE-Hemmung, Betablockade, Diuretikatherapie, Nitrattherapie etc.

Klinik und Differenzialdiagnose der verschiedenen Krankheitsbilder werden ausführlich in Kap. 6 und Kap. 8 diskutiert.

## 18.4.6 Hypovolämische Hypotonien

Sowohl eine Dehydratation als auch ein Blut- oder Plasmaverlust können erniedrigte Blutdruckwerte bedingen.

► **Dehydratation.** Sie kann Folge sein von:

- Erbrechen und/oder Diarröh
- Salz- und Wasserverlust in den 3. Raum bei Pankreatitis, Peritonitis oder Ileus
- renalem Salz- und Wasserverlust bei Diuretikamedikation, osmotischer Diurese und gewissen Nierenerkrankungen (v.a. chronisch interstitielle Nephritis)

► **Blut- und Plasmaverluste.** Blutverluste (vorwiegend akute Blutungen aus dem Gastrointestinaltrakt) führen meistens unter dem Bild eines hypovolämischen Schocks zu einem rasch auftretenden Blutdruckabfall. Demgegenüber entwickelt sich eine Hypotonie infolge von Plasmaverlusten (bei Pankreatitis, Peritonitis, Pleuritis u.a.) in der Regel langsamer.

## Literatur

- [1] Betterle C, Morlin L. Autoimmune Addison's disease. *Endocr Dev* 2011; 20: 161–172
- [2] Bob A, Bob K, Hrsg. Hypotonie. Duale Reihe, Innere Medizin. Stuttgart: Thieme; 2001: 744–745
- [3] Dambrink JH, Wieling W. Circulatory response to postural change in healthy male subjects in relation to age. *Clin Sci (Lond)* 1987; 72: 335–341
- [4] Fedorowski A, Melander O. Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger. *J Intern Med* 2013; 273: 322–335
- [5] Freeman R, Wieling W, Axelrod FB et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2011; 21: 69–72
- [6] Freeman R, Wieling W, Axelrod FB et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2011; 21: 69–72
- [7] Gardner DG, Shobak D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 9th. ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2011
- [8] Gibbons CH, Freeman R. Clinical implications of delayed orthostatic hypotension: A 10-year follow-up study. *Neurology* 2015; 85: 1362–1367
- [9] Grubb BP, Kosinski DJ, Kanjwal Y. Orthostatic Hypotension: Causes, classification, and treatment. *PACE* 2003; 26: 892–901
- [10] Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R et al. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med* 2009; 265: 514–529
- [11] Kokshoorn NE, Wassenaar MJ, Biermasz NR et al. Hypopituitarism following traumatic brain injury: prevalence is affected by the use of different dynamic tests and different normal values. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 11–18
- [12] Lamberts SWJ, de Herder WW, van der Lely AJ. Pituitary insufficiency. *Lancet* 1998; 352: 127–134
- [13] Lankisch TO, Jaeckel E, Strassburg CP. The autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy or autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 307–314
- [14] Naschitz JE, Rosner I. Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. *Postgrad Med J* 2007; 83: 568–574
- [15] Neary N, Nieman L. Adrenal insufficiency: etiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 217–223
- [16] Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic Hypotension; Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 848–860
- [17] Rose KM, Tyroler HA, Nardo CJ et al. Orthostatic hypotension and the incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am J Hypertens* 2000; 13: 571–578
- [18] Rutan GH, Hermanson B, Bild DE et al. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension* 1992; 19: 508–519
- [19] Smit AA, Halliwill JR, Low PA et al. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999; 519: 1–10
- [20] Thompson WO, Thompson PK, Dailey ME. The effect of posture upon the composition and volume of the blood in man. *J Clin Invest* 1928; 5: 573–604
- [21] Wallace I, Cunningham S, Lindsay J. The diagnosis and investigation of adrenal insufficiency in adults. *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 351–367

### ► Leitlinien

- [22] Lahrmann H, Cortelli P, Hilz M et al. Orthostatic hypotension. In: Gilhus NE, Barnes MP, Brainin M, eds. European handbook of neurological management. 2nd. ed. Vol. 1. Oxford (UK): Wiley-Blackwell; 2011: 469–475

### ► Internetlinks

- [23] Mayo Foundation for Medical Education and Research. Diseases and Conditions. Low blood pressure (Hypotension). Im Internet: [www.mayoclinic.org/diseases-conditions/low-blood-pressure/basics/definition/con-20032298](http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/low-blood-pressure/basics/definition/con-20032298); Stand: 29.01.2016

## Kapitel 19

### Schwindel

19.1	Überblick und Einteilung	586
19.2	Differenzialdiagnostisches Management	588
19.3	Abklärung des Schwindels	591
19.4	Physiologischer Reizschwindel	605
19.5	Peripher-vestibulärer Schwindel	605
19.6	Zentral-vestibulärer Schwindel	608



# 19 Schwindel

U. Schwarz, M. Weller

## 19.1 Überblick und Einteilung



### Kernpunkte

- Schwindel bezeichnet ein Unsicherheitsgefühl des Menschen hinsichtlich seines räumlichen Bezugs zur Umwelt.
- Das visuelle System, das Gleichgewichtssystem, die Propriozeption und die zentrale Verarbeitung im Gehirn stellen die Aufrechterhaltung des Raumsinns sicher.
- Für den Schwindel kommt eine sehr große Zahl von einzelnen Ursachen infrage, die bei einem Patienten oft in Kombination auftreten und mehrere Komponenten des Systems zur Aufrechterhaltung des Raumsinns beeinträchtigen.
- „Schwindel“ soll anamnestisch falls möglich in „Dizziness“ (z. B. Schwankschwindel, Schwäche, Benommenheit, Präsynkope, Gleichgewichtsstörungen) oder eine gefühlte gerichtete Bewegung im Raum (Vertigo: gerichteter Schwindel, Drehschwindel) differenziert werden.
- Ein mittels Anamnese identifizierter gerichteter Schwindel (Vertigo) weist mit relativ hoher Sensitivität und Spezifität auf peripher- oder zentral-verstibuläre Läsionen hin, die mittels neurologischer, neurootologischer und neuroophthalmologischer Untersuchungen meist rasch weiter differenziert werden können.
- Die genaue Kenntnis der funktionellen Neuroanatomie der Augenbewegungen erlaubt die sichere klinische Beurteilung eines großen Teils von Schwindelbeschwerden und die Identifizierung gefährlicher Syndrome, insbesondere in der hinteren Schädelgrube.
- Die Aufdeckung der Begleitumstände (Medikamente, Dunkelheit, Kopfbewegungen etc.), der begleitenden Beschwerden (Hörstörungen, Sehstörungen, Nausea etc.) ist sehr wichtig, um die mögliche Lokalisation der Störung einzuzgrenzen.
- Essenziell ist auch das Erkennen von Hypotonie (Kap. 18), Hypertonie (Kap. 17), Herzrhythmusstörungen (Kap. 8), Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Kap. 6), Infekten (Kap. 22), Anämie (Kap. 25.3.1), Schwäche oder Schmerzen der Beine (Kap. 34), muskulärer Schwäche, Angststörungen (Kap. 30), somatoformen Störungen etc. Diese können zu „Schwindel“ (Dizziness) führen.
- Die genaue Eingrenzung der Symptomatik (was versteht der Patient unter „Schwindel“?), der vorhandenen Erkrankungen und die klinische Untersuchung ermöglichen den gerichteten Einsatz weiterführender Untersuchungen.

### 19.1.1 Definition, Symptomatik und Ursachen



#### Definition

Mit dem Begriff Schwindel bezeichnet der Mensch eine Unsicherheit im räumlich-zeitlichen Bezug zwischen sich selbst und seiner Umgebung und drückt damit eine gestörte Befindlichkeit aus.

Dieses Unsicherheitsgefühl kann auf eine physiologische oder pathologische Störung in der Verarbeitung von *afferenten, sensorischen oder propriozeptiven Reizen* oder aber der *Integration* dieser sensorischen Informationen zu einem angemessenen *Raumgefühl* zurückgeführt werden (► Abb. 19.1).

Schwindel ist somit ein (multi-) sensorisches Ausfallsyndrom, dem unterschiedlichste pathogenetische Mechanismen und/oder Ätiologien zugrunde liegen können. Wegen der engen funktionellen Koppelung der beteiligten Strukturen äußert es sich aber trotz deren neuroanatomisch breiter Verteilung klinisch durch eine Reihe ähnlicher Störungen (► Abb. 19.2):

- in der vorwiegend kortikal generierten *Wahrnehmung* der *Körperposition* und/oder *Körperbewegung*: Empfindung von unkontrollierbaren Eigenbewegungen wie Drehen, Schwanken, Liftfahren, Hinfallen;
- in der vorwiegend kortikal generierten *Wahrnehmung* der *visuellen Umgebung*: Empfindung, als ob sich die Welt selbstständig drehen würde, schräg oder auf dem Kopf steht; unscharfes Sehen; gestörte Fixation;
- im *Vegetativum*: Nausea durch Reizung des medullären Brechzentrums, Schwitzen;
- mit den klinischen Zeichen einer *optomotorischen Störung*: pathologischer Nystagmus;
- mit den klinischen Zeichen einer *Anomalie der Haltere-flexe*: Rumpf-, Stand- und Gangataxie.



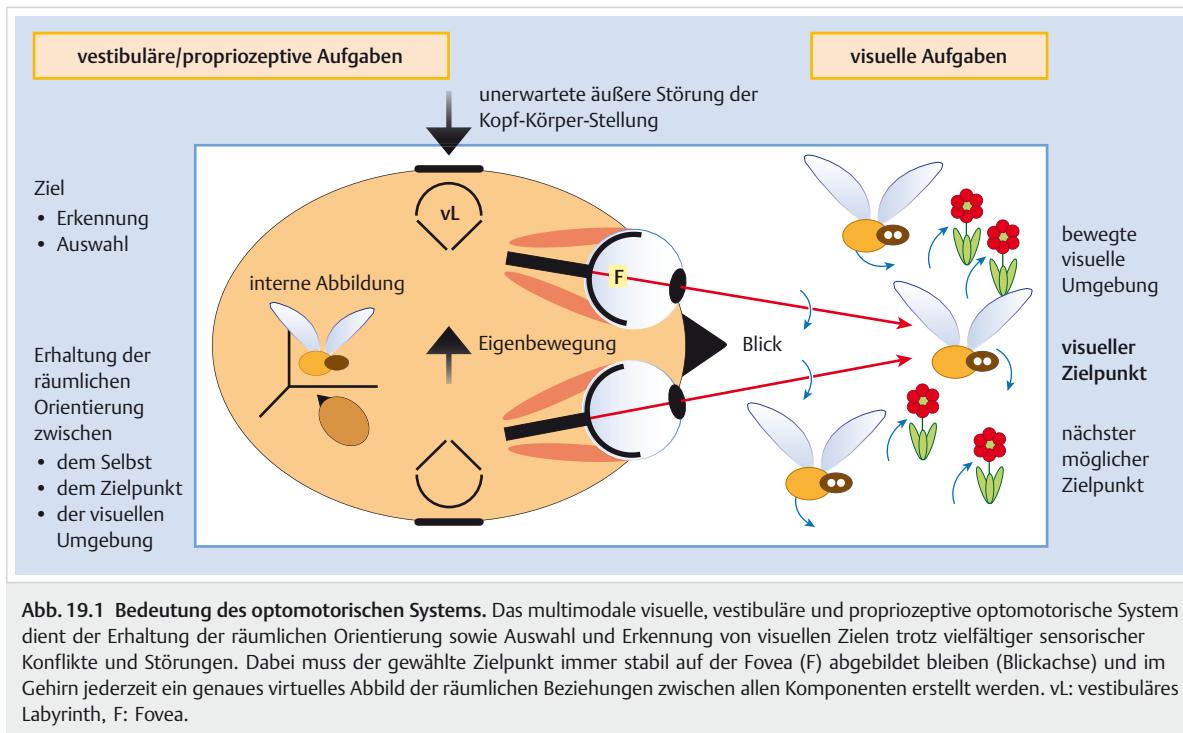
#### Merke

Dem Schwindel liegen somit eine Vielzahl von therapeutisch sehr unterschiedlich anzugehenden und/oder möglicherweise dringend interventionspflichtigen (Thrombose der A. basilaris) Ursachen zugrunde. Die Lokalisation der Störung muss daher rasch festgelegt werden.

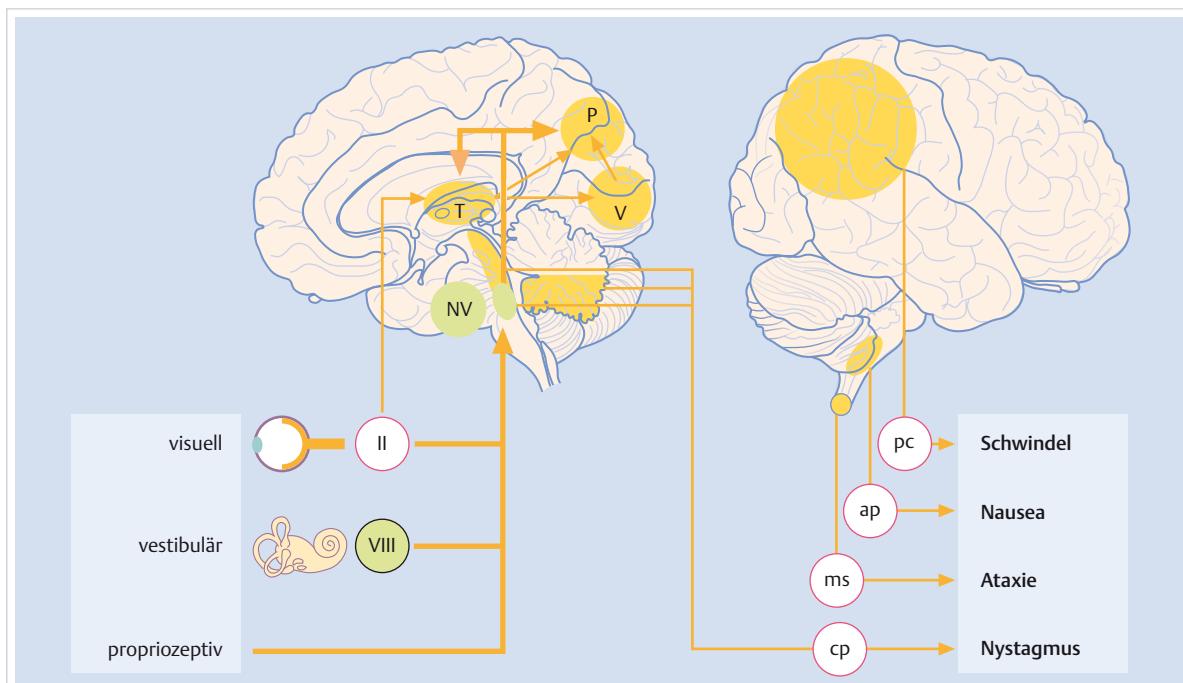
Mit einer sorgfältigen Anamnese und neurologischen, insbesondere auch neurootologischen und neuroophthalmologischen Untersuchung kann dabei im Allgemeinen differenzialdiagnostisch gut unterschieden werden zwischen

- peripher-verstibulären und
- zentral-verstibulären Läsionen

► Tab. 19.1 zeigt die Hauptursachen für einen akuten Drehschwindel.



**Abb. 19.1 Bedeutung des optomotorischen Systems.** Das multimodale visuelle, vestibuläre und propriozeptive optomotorische System dient der Erhaltung der räumlichen Orientierung sowie Auswahl und Erkennung von visuellen Zielen trotz vielfältiger sensorischer Konflikte und Störungen. Dabei muss der gewählte Zielpunkt immer stabil auf der Fovea (F) abgebildet bleiben (Blickachse) und im Gehirn jederzeit ein genaues virtuelles Abbild der räumlichen Beziehungen zwischen allen Komponenten erstellt werden. vl: vestibuläres Labyrinth, F: Fovea.



**Abb. 19.2 Kardinale Störungen des Schwindels.** Neuroanatomische Strukturen, die bei der Entstehung der kardinalen Störungen bei peripher- und zentral-vestibulären Syndromen beteiligt sind. Der Ncl. vestibularis (NV) erhält afferente Signale aus dem visuellen, vestibulären und propriozeptiven System. Die Signale werden zentral v. a. an den Thalamus (T) und parietotemporale Areale (P) des Kortex verteilt. Der visuelle Kortex (V) erhält Afferenz über den Thalamus (T) und ist ebenfalls mit dem parietalen Kortex (P) verbunden. Schraffiert sind die Läsionsorte, die typische Beschwerden oder klinische Zeichen verursachen. Das peripher-vestibuläre System besteht aus den Labyrinthen, den Nn. vestibulares (VIII) und den Nuclei vestibulares (NV). pc: parietaler Kortex, ap: Area postrema, ms: Medulla spinalis, cp: Hirnstamm, II: N. opticus, VIII: N. vestibularis.



**Tab. 19.1** Akuter Drehschwindel (Vertigo).

Ursachen	im Einzelnen
benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPPV) <sup>1,2</sup>	
akuter einseitiger partieller Ausfall des N. vestibularis <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Labyrinthitis</li> <li>Neuritis vestibularis</li> </ul>
Morbus Ménière <sup>1</sup>	
Basilarismigräne <sup>1</sup>	
multiple Sklerose <sup>1,2</sup>	
zerebraler Anfall <sup>1</sup>	
posttraumatischer Schwindel	
ischämischer und/oder hämorrhagischer Infarkt <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Labyrinth/N. vestibularis: A. cerebelli inferior anterior (AICA)</li> <li>pontozerebellär: A. cerebelli inferior posterior (PICA)<sup>2</sup>, Wallenberg-Syndrom</li> </ul>
venöse Abflussstörung <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hyperviskositätssyndrom</li> </ul>
valsalvainduziert <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Arnold-Chiari-Malformation<sup>2</sup></li> </ul>
viraler Infekt des Labyrinths/ N. vestibularis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Herpes zoster</li> </ul>
bakterieller Infekt des Labyrinths/N. vestibularis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tuberkulose</li> </ul>
Spirochäteninfekt des Labyrinths/N. vestibularis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lues</li> <li>Borreliose</li> </ul>
Tumor	<ul style="list-style-type: none"> <li>N. vestibularis, Akustikusneurom, Neurofibromatose II</li> <li>zerebellopontin<sup>2</sup></li> <li>Glomustumor</li> </ul>
Autoimmunkrankheit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cogan-Syndrom I (Vertigo, Hörverlust, Keratitis, oft Vaskulitis)<sup>1</sup></li> </ul>
Degeneration der Haarzellen	
Otosklerose <sup>1</sup>	
Labyrinthfistel <sup>1</sup>	
kongenitale Anomalie der Labyrinth	
medikamentös induzierter Schwindel	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antivertiginosa</li> <li>Antihypertensiva</li> <li>Antidepressiva</li> <li>Sedativa</li> <li>Antiepileptika</li> </ul>
physiologischer Schwindel	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bewegungsgekrankheit<sup>1,2</sup></li> <li>Höhenschwindel<sup>1,2</sup></li> </ul>
Die meisten dieser Schwindeltypen können rezidivieren ( <sup>1</sup> ). Bei einigen Formen werden die Beschwerden durch Lageänderungen ausgelöst oder verstärkt ( <sup>2</sup> ).	

## 19.2 Differenzialdiagnostisches Management

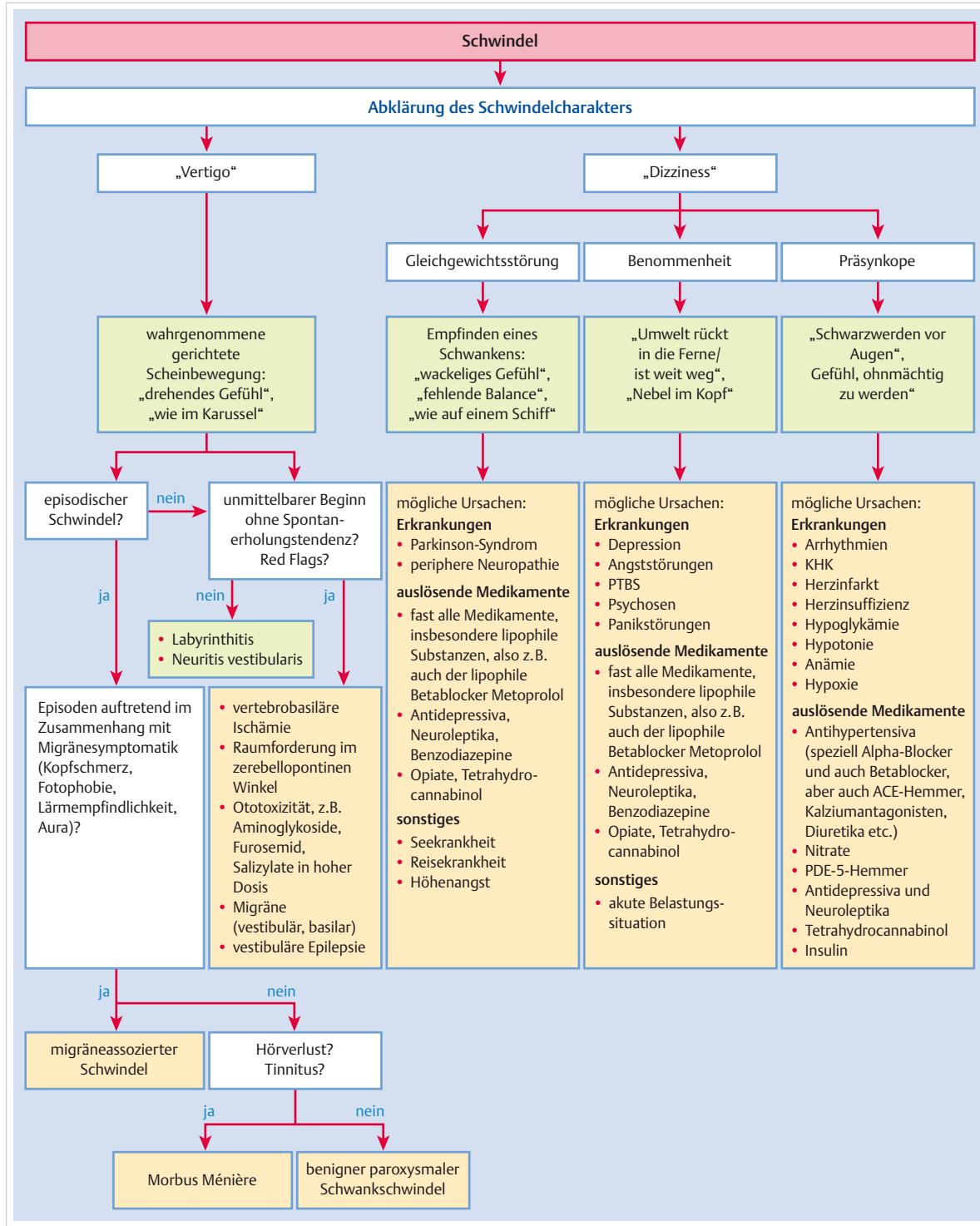
Die **Anamnese** ist das wichtigste Element bei der Erarbeitung der Differenzialdiagnose des Schwindels, insbesondere Art, Dauer und Auftreten des Schwindels müssen genau eruiert werden (s. Kap. 19.3.1). Danach ist eine sorgfältige Prüfung der Optomotorik erforderlich mit Prüfung des Nystagmus, kalorisches Labyrinthprüfung und Durchführung des Kopf-Impuls-Tests (s. ▶ Abb. 19.11). Die Differenzialdiagnose der Augenbewegungsstörungen ist in Kap. 19.3.2 dargestellt.

**Tab. 19.2** Triage des Schwindels.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
intensivpflichtig	<ul style="list-style-type: none"> <li>zerebrovaskulärer Infarkt in der hinteren Schädelgrube</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Basilaristhrombose</li> <li>Hirnstammbulbung</li> <li>Kleinhirnblutung</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>kritische internistische Erkrankungen mit Bedrohung vitaler Funktionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>schwerste Hypotonie/Schock</li> <li>schwerste Herzinsuffizienz</li> <li>hypertensive Krise</li> <li>kritische Organfunktionsstörung</li> </ul>
Hospitalisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>invalidisierende peripher-vestibuläre Ausfallsymptome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neuritis vestibularis</li> <li>Morbus Ménière</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>kritische internistische Erkrankungen ohne Bedrohung vitaler Funktionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypotonie oder Hypovolämie mit leichter Organfunktionsstörung</li> <li>schwere Exazerbation Herzinsuffizienz</li> <li>schwere Anämie</li> <li>hypertensive Notfallsituation oder unkontrollierte hypertensive Gefahrensituation</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>schwere invalidisierende oder die Nahrungszufuhr oder die Volämie bedrohende Begleitsymptome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schluckstörung mit Aspirationsgefahr, Erbrechen</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>psychiatrische Störung mit Eigen- und Fremdgefährdung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>schwere Depression</li> <li>invalidisierende Panikstörung</li> <li>Anorexie mit wesentlich erniedrigtem systolischem Blutdruck</li> </ul>
ambulante Klärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>akuter peripher-vestibulärer Schwindel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>chronischer peripher- oder zentral-vestibulärer Schwindel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akustikusneurom</li> <li>degenerative periphere Vestibulopathie</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>chronischer Schwindel sonstiger Ursache</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>medikamentös induzierter Schwindel</li> <li>chronische Herzkrankheiten</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>chronische psychiatrische oder psychosomatische Störungen ohne Eigen- oder Fremdgefährdung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Somatisierungsstörungen</li> <li>Phobien</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>okulär bedingter Schwindel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Refraktionsstörungen</li> </ul>

Die **Red Flags**, die für zentral-vestibuläre Vertigo sprechen, sind:

- Diplopie
- Blickrichtungsnystagmus
- Dysarthrophonie
- Dysphagie
- Ataxie
- fokale neurologische Ausfälle
- Kopfschmerzen



Bei Verdacht auf zerebrovaskuläre Läsionen, zerebrale Raumforderungen etc. sind bildgebende Verfahren (CT/MRT) indiziert.

► Abb. 19.3 fasst das diagnostische Vorgehen bei Schwindel, Synkopen und Anfällen mit paroxysmalen Be-

wusstseinsstörungen zusammen. Die Triage des Schwindels und die Auswahl der adäquaten Versorgungs-Umgebung sind in ► Tab. 19.2 dargestellt. ► Abb. 19.4 zeigt eine Synopse der Erkrankungen, die mit Schwindelbeschwerden einhergehen.



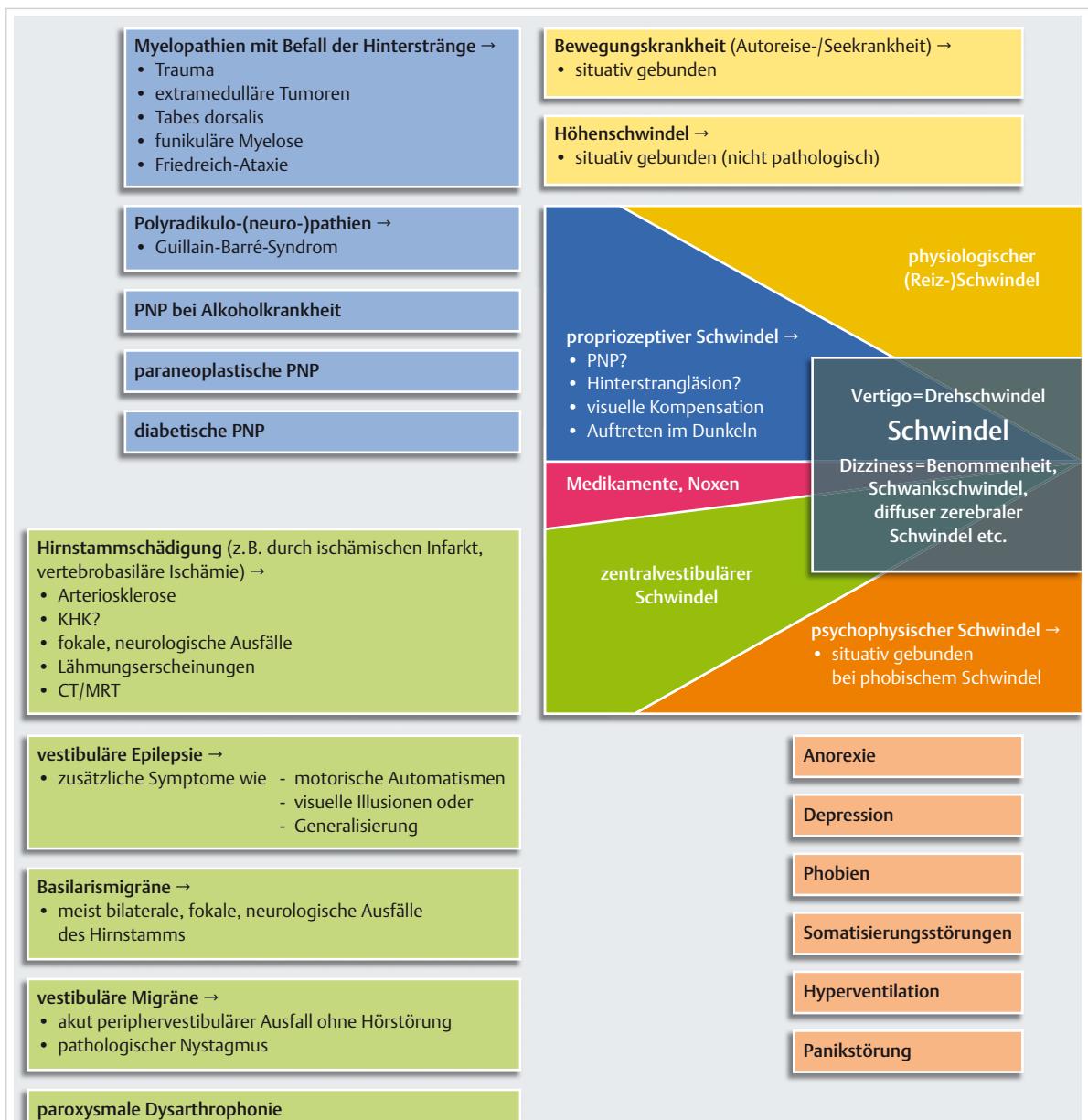


Abb. 19.4 Synopse der Differenzialdiagnosen des Schwindels. CT: Computertomografie, KHK: koronare Herzkrankheit, MRT: Magnetresonanztomografie, PNP: Polyneuropathie.

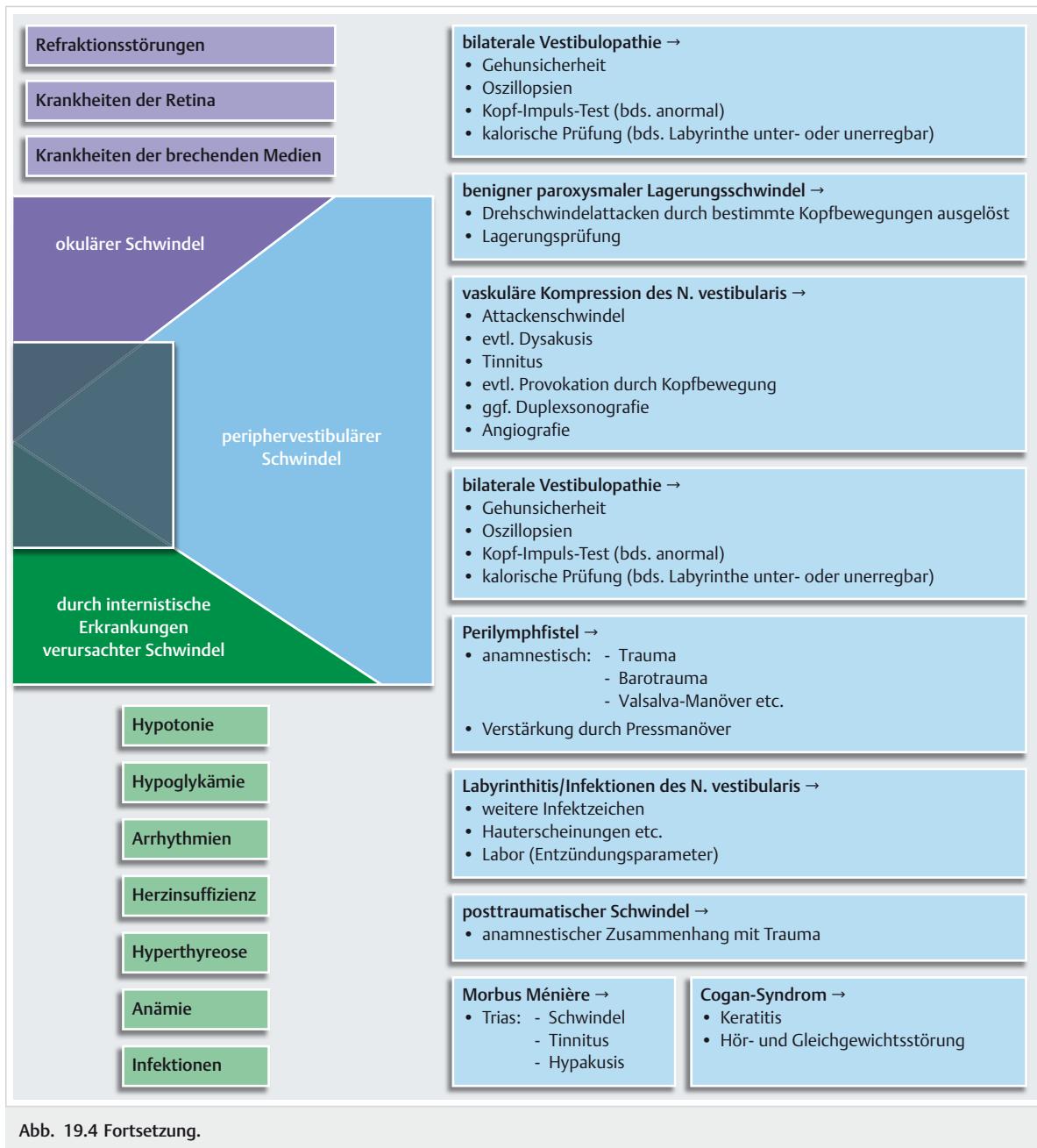


Abb. 19.4 Fortsetzung.

## 19.3 Abklärung des Schwindels

### 19.3.1 Anamnese

Typischerweise ist die Beschreibung der Beschwerden, die den Patienten „schwindlig“ machen, bunt und z.T. bizarre. Schwere bis invalidisierende körperliche Missempfindungen, z. B. Vomitus und Stürze bei einem akuten einseitigen Labyrinthausfall oder einem zerebralen Infarkt in der dorsolateralen Medulla oblongata (Wallenberg-Syn-

drom) mit Ausfall zentral-vestibulärer Strukturen, sowie einfühlbare Angst können die Erhebung der Anamnese zusätzlich erschweren. Sie ist aber nach wie vor das wichtigste Werkzeug bei der Erarbeitung der Differenzialdiagnose und muss in jedem Fall sorgfältig durchgeführt werden.

Besondere Beachtung soll den Elementen Art, Dauer (s. ▶ Abb. 19.5) und Auftreten des Schwindels geschenkt werden, die auch die Grundlage zur weiteren klinischen Klassifikation bilden.



## Art des Schwindels

Eine Richtungsangabe (Drehschwindel, Liftschwindel, Vertigo) ist einer der wichtigsten Hinweise auf eine *peripher-vestibuläre Störung* (Labyrinth, N. vestibularis, Ncl. vestibularis), ist aber häufig vom Patienten nicht sicher und konstant zu eruieren und kann sich wegen der rasch einsetzenden kompensatorischen zentral-vestibulären Mechanismen zudem in kurzer Zeit u.U. mehrfach ändern. Gleichzeitig auftretende auditive Symptome wie Tinnitus oder Hypakusis weisen auf eine zusätzliche *Störung der Cochlea* (Morbus Ménière), des N. cochlearis oder von Teilen des Ncl. cochlearis hin.

Im Gegesatz dazu ist bei den *zentral-vestibulären Störungen* der Schwindel oft weniger intensiv und meistens ungerichtet (Schwankschwindel, Kippschwindel).

An *zerebrale Anfälle* oder an eine *Migräne* (evtl. „sans Migraine“) muss gedacht werden bei zusätzlichen transienten neurologischen Begleitsymptomen wie

- Kopfschmerzen,
- visuelle Illusionen und/oder Halluzinationen,
- motorische Automatismen,
- komplexe vegetative Störungen: Puls- und/oder Blutdruckabfall, gastrisches Missemfinden, Urin- und/oder Stuhlabgang,
- quantitative Bewusstseinsstörungen: Somnolenz, Sopor, Koma.

Hierbei ist der Schwindel als Aura zu werten.

Ein sehr diskreter gerichteter oder ungerichteter Schwindel kann Ausdruck einer *zerebellären Störung* sein; hier sind zusätzliche neurologische Hirnstammsymptome und -befunde, insbesondere optomotorische Störungen, aber meistens ebenfalls wegweisend.

Der diffus beschriebene und oft wechselhaft ausgeprägte *okuläre Schwindel* findet sich bei Läsionen der efferenten Optomotorik mit Doppelbildern. Dabei spielen neben den Doppelbildern vor allem Scheinbewegungen beim Blick in die Zugrichtung des gelähmten Muskels oder Nervs eine Rolle. Differenzialdiagnostisch müssen folgende Störungen in Betracht gezogen werden:

- akute oder subakute *Paresen der Augenmuskelnerven* (s. ▶ Tab. 19.3 und ▶ Tab. 19.4),
- *neuromuskuläre Übertragungsstörungen* (Myasthenia gravis pseudoparalytica, s. ▶ Tab. 19.5),
- *Augenmuskelparesen* oder
- Störungen der *brechenden Medien* mit inkongruenten Netzhautabbildungen (asymmetrische Refraktionsanomalie, Katarakt).

Bei Störungen der *sensiblen Afferenzen* kommt es bei Augenschluss (Wegfall der visuellen Kontrolle) häufig akut zu immobilisierendem Schwindel mit dramatischer Stand- und Gangunsicherheit, die bis zu Stürzen führen kann. Dies gilt für Erkrankungen auf allen Stufen:

- Polyneuropathie
- Polyradikulo(neuro)pathie
- Myelopathie mit Befall der Hinterstränge

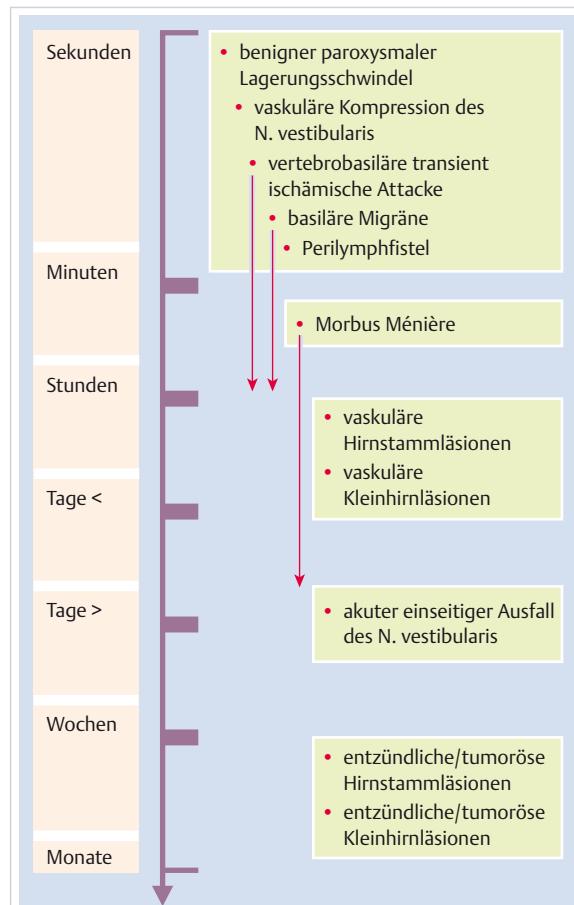


Abb. 19.5 Krankheitsdauer peripher- und zentral-vestibulärer Störungen (Auswahl).

## Dauer des Schwindels

► **Kurze Schwindelattacken.** Bei attackenweise auftretendem, *Sekunden bis höchstens Minuten* dauerndem Schwindel (► Abb. 19.5) müssen als Ursachen insbesondere in Betracht gezogen werden:

- benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel
- transiente zerebrovaskuläre Störungen vor allem im vertebrobasilären Stromgebiet (meist normale neurologische Befunde im Intervall)
  - im Bereich des Innenohrs oder N. vestibularis: A. cerebelli inferior anterior (AICA)
  - im Bereich des Pons und Zerebellums: perforierende Äste aus der A. cerebelli inferior posterior (PICA)
- komplex partielle epileptische Anfälle
- vestibuläre Migränen (selten auch pathologische Befunde im Intervall)
- Basilarismigränen
- beginnende Basilaristhrombosen

**Merke**

Bei unerwarteten, kurzen Schwindelattacken muss immer an eine beginnende Basilaristhrombose gedacht und sorgfältig auf weitere neurologische Beschwerden (z. B. Sehstörungen, Doppelbilder, Ohrensausen, Stand- und Gang-Unsicherheit) sowie Befunde (z. B. Dysarthrophonie, Schluckstörung, Ataxie) geachtet werden, die auch im späteren Verlauf auftreten können.

► **Länger anhaltender Schwindel.** Ein Minuten bis Stunden anhaltender Schwindel von decrescendoartigem Charakter findet sich hauptsächlich beim Morbus Ménière. Hier sind insbesondere zusätzliche auditive Symptome (Tinnitus, Hypakusis) und Klagen über ein „Druckgefühl“ im betroffenen Ohr wegweisend.

Zu Stunden bis Tage anhaltendem Schwindel (► Abb. 19.5) kann es vor allem bei zentral-vestibulären Störungen im Hirnstamm kommen, so

- bei etablierten zerebrovaskulären Läsionen (Wallenberg-Syndrom nach PICA-Verschluss) oder
- während eines Schubes einer multiplen Sklerose.

Meistens bestehen zusätzliche fokale neurologische Ausfälle, die diagnostisch wegweisend sind.

Ein über Tage nur langsam abklingender, perakut einsetzender Schwindel findet sich typischerweise bei einem akuten einseitigen Vestibularis- oder Labyrinthausfall.

► **Anhaltender Schwindel.** Zu anhaltendem, teilweise wechselhaft ausgeprägtem Schwindel kann es im Verlauf von chronischen Prozessen kommen (► Abb. 19.5) sowohl

- im peripher-vestibulären System:
  - heredodegenerative oder autoimmunassoziierte Krankheiten beider Labyrinth (Cogan-Syndrom I mit rezidivierenden Schwindelepisoden, Hörverlust, Keratitis, oft Vaskulitis, selten Aorteninsuffizienz)
  - Tumoren des N. vestibularis, vor allem im Kleinhirnbrückenwinkel (Akustikusneurinom, Neurofibromatose 2)
- als auch im Rahmen zentral-vestibulärer Läsionen in Kleinhirn und Pons:
  - heredodegenerative, spezifisch entzündliche oder immunologische (multiple Sklerose) Krankheiten
  - ischämische sowie paraneoplastische (Mammakarzinom) Krankheiten
  - spinozerebelläre Degeneration
  - Arnold-Chiari-Malformation
- mit Befall des extrapyramidalen Systems:
  - Parkinson-Syndrom
  - kortikobasale Degeneration
  - progressive supranukleäre Parese (PSP)
  - Multisystematrophie (MSA)

• oder mit einer demenziellen Entwicklung bei:

- chronischen zerebrovaskulären Krankheiten mit Rarifizierung (Leukoaraiosis) von subkortikalem neuro-nalem Stützgewebe und vaskulärer Demenz
- (heredodegenerativen) kortikalen Degenerationen
- Morbus Alzheimer, frontotemporaler Demenz

**Auftreten des Schwindels**

Schwindel kann schon in Ruhe (akuter einseitiger partieller Ausfall des N. vestibularis oder Labyrinthes), erst während oder nach Kopfbewegungen (benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel) oder nur in einem bestimmten Kontext (phobischer Attackenschwindel) auftreten. Hierbei sind auch die optomotorischen Untersuchungsbefunde vor, während und nach einem Provokationsmanöver (Lage, Lagerung, Kopfschütteln) lokalisatorisch von großer Bedeutung.

**19.3.2 Differenzialdiagnose der Augenbewegungsstörungen****Merke**

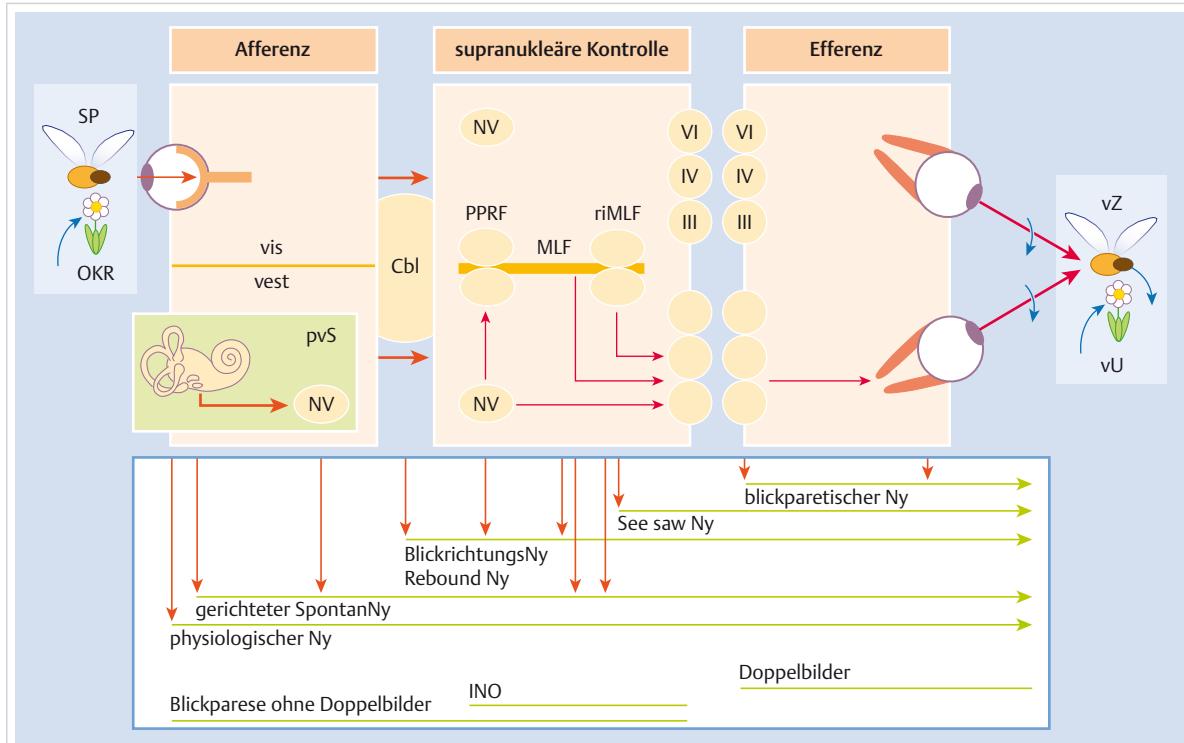
Die genaue Kenntnis der funktionellen Neuroanatomie der Augenbewegungen ist fundamentale Voraussetzung für die sichere Beurteilung von Schwindelbeschwerden. Damit werden unnötige Zusatzuntersuchungen vermieden oder aber gefährliche Syndrome, insbesondere in der hinteren Schädelgrube, rasch erkannt.

► **Optomotorik.** Die Stabilisierung des Blickes im Raum gehört zu den wichtigsten Aufgaben der multisensorischen Informationsverarbeitung. Die Augenmuskeln müssen dabei stets so gesteuert werden, dass einerseits das ganze visuelle Umfeld bei Eigenbewegungen stationär auf der Retina abgebildet bleibt und andererseits rasch präzise Bewegungen durchgeführt werden können, die die Fovea auf ein neues Objekt richten. ► Abb. 19.6 zeigt die wesentlichen Elemente dieser Steuerung, die insgesamt als *Optomotorik* bezeichnet wird.

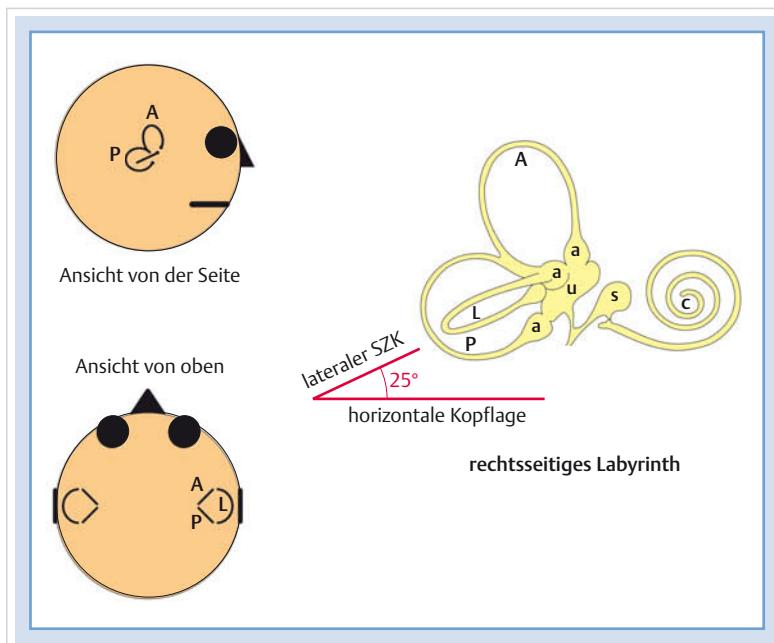
Bei allen peripher-vestibulären und vielen zentralen neurologischen Ursachen des Schwindels kommt es zu charakteristischen Störungen dieser Kontrolle, und der Ort der Läsion kann durch eine sorgfältige Prüfung der Optomotorik meistens präzise ermittelt werden.

► **Funktionelle Untersuchung.** Die funktionelle Untersuchung ist den bildgebenden Verfahren dabei oft überlegen, da die Störungen häufig infratentoriell im Pons, Zerebellum oder dem Labyrinth lokalisiert sind.

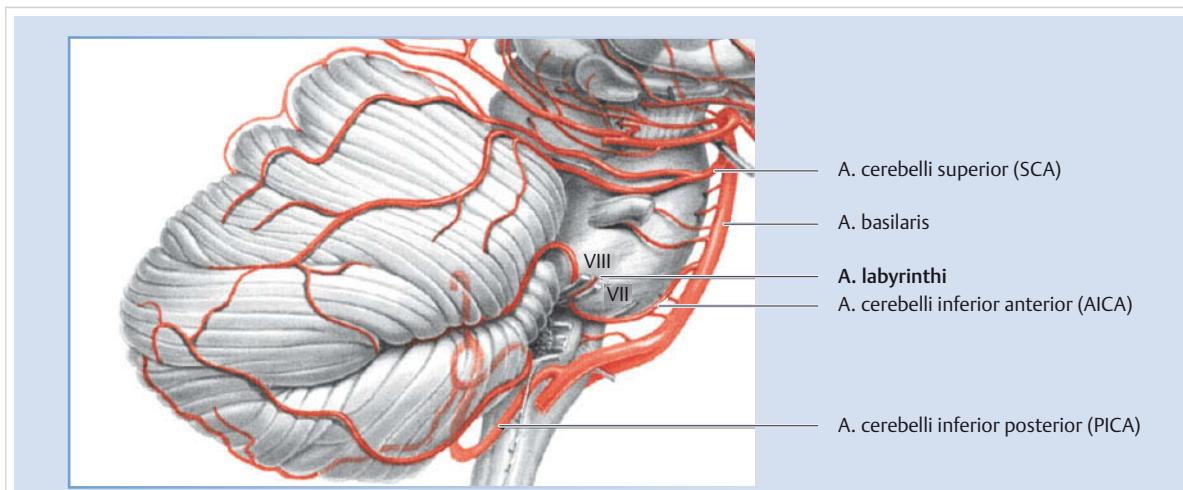
Wegen ihrer immensen klinischen Bedeutung ist dabei eine gute Kenntnis der Anatomie der vestibulären und kochleären Organe (► Abb. 19.7) sowie der Blutversor-



**Abb. 19.6 Synopsis des optomotorischen Systems.** Die visuellen (vis) und vestibulären (vest) Afferenzen werden kortikal und subkortikal multisensorisch integriert und geben Signale an die supranukleäre Kontrolle, die ein adäquates Augenmuster generiert. Diese Struktur organisiert die Impulse, die jeder Augenmuskel erhalten muss, damit eine geordnete Blickbewegung durchgeführt wird. Sie ist die gemeinsame motorische Endstrecke für alle kortikalen oder subkortikalen Systeme, die Augenbewegungen erzeugen. Beispiel: Beim Verfolgen des visuellen Zielpunktes (vZ) bewegt sich die visuelle Umgebung (vU) in die Gegenrichtung, was einen optokinetischen Reiz erzeugt. Es ist Aufgabe der sensorischen Integration, zwischen diesen zwei gegenläufigen visuellen Reizen zu entscheiden und die Signale für die gewählte Augenbewegung an die supranukleäre Kontrolle zur Ausführung weiterzugeben. SP: langsame Augenfolgebewegung, OKR: optokinetischer Reflex, pvS: peripher-vestibuläres System, Cbl: Zerebellum, NV: Ncl. vestibularis, PPRF: paramediane pontine Formatio reticularis, MLF: Fasciculus longitudinalis medialis, riMLF: rostrale interstitielle Kerngruppe des MLF, III: N. oculomotorius, IV: N. trochlearis, VI: N. abducens.



**Abb. 19.7 Anatomie des vestibulären Labyrinths und der Kochlea.** Haarzellen in den Ampullen der semizirkulären Kanäle reagieren auf Winkelbeschleunigungen, diejenigen im Utrikulus und Sakkulus auf lineare Beschleunigungen entsprechend ihrer Ausrichtung. SZK: semizirkulärer Kanal, A: anteriorer SZK, L: lateraler SZK, P: posteriorer SZK, a: Ampulle, c: Kochlea, u: Utrikulus, s: Sakkulus.



19

Abb. 19.8 Hauptäste der arteriellen Blutversorgung des Hirnstamms und Kleinhirns.

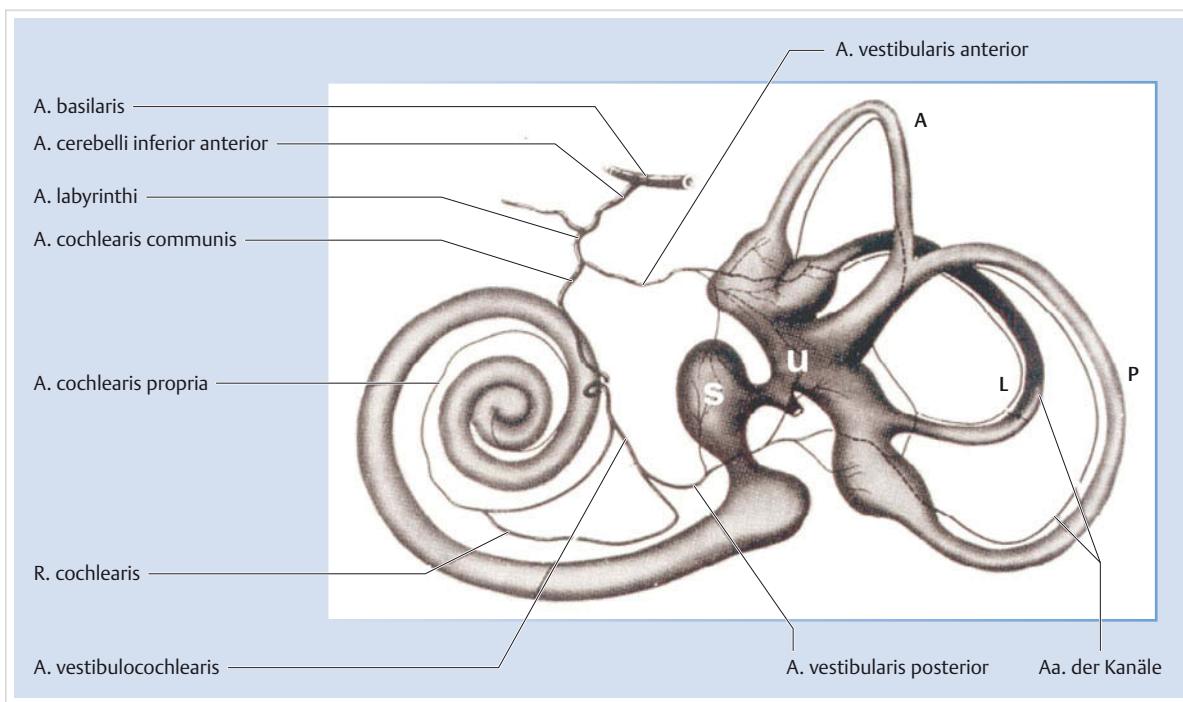
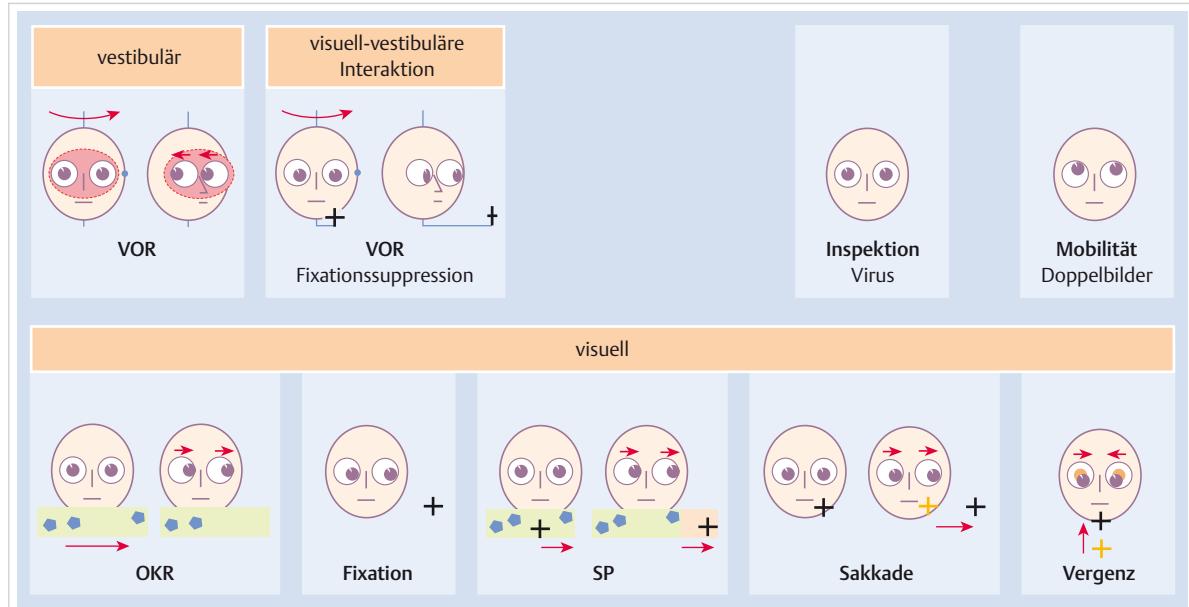


Abb. 19.9 Arterielle Blutversorgung des Labyrinths. Der Verschluss von Endästen kann einzelne semizirkuläre Kanäle, den Utrikulus, den Sakkulus und/oder die Kochlea betreffen und zu verschiedenen peripher-vestibulären und/oder auditiven Störungen führen. SZK: semizirkulärer Kanal, A: anteriorer SZK, L: lateraler SZK, P: posteriorer SZK, u: Utrikulus, s: Sakkulus.

gung in diesem Bereich (► Abb. 19.8 und ► Abb. 19.9) unerlässliches Rüstzeug, da sich damit insbesondere die vielfältigen klinischen Bilder der vestibulär bedingten Störungen gut herleiten lassen.

► Abb. 19.10 und ► Abb. 19.11 zeigen synoptisch den Untersuchungsgang, der die Efferenzen, den Kontrollmechanismus und letztlich die sensorische Verarbeitung prüft. Bei Läsionen auf allen Stufen kann es zu Schwindelbeschwerden kommen.



**Abb. 19.10 Untersuchung des optomotorischen Systems.** Es werden visuell und vestibulär erzeugte Augenbewegungen untersucht. **Inspektion:** Man achtet auf eine Fehlstellung der Augen oder einen Spontannystagmus und prüft den Visus. **Motilität:** Die Augen sollen in alle Richtungen frei beweglich sein. Es darf keine Doppelbilder geben. **VOR:** Der Patient wird unter der Frenzel-Brille (schraffierte Fläche) rotiert, womit ein physiologischer vestibulookulärer Nystagmus erzeugt wird. Damit wird das peripher-vestibuläre System geprüft. Die Frenzel-Brille hat den Zweck, die Fixation aufzuheben. **OKR:** Ein großes visuelles Reizmuster erzeugt einen physiologischen optokinetischen Nystagmus, was v. a. die Integrität von subkortikalen visuellen Systemen untersucht. Beim VOR und OKR ist auf konjugierte Augenbewegungen und normale Rückstellsakkaden zu achten. **Fixation:** Die Augen müssen ruhig auf einen exzentrischen Zielpunkt gerichtet bleiben. Damit kann ein Blickrichtungsnystagmus aufgedeckt werden. **VOR-Fixationssuppression:** Der Patient fixiert einen Punkt, der sich mit seinem Kopf stationär bewegen lässt (z. B. ausgestreckte Arme und Fixation eines Daumennagels). Bei schneller Rotation des Kopfes müssen die durch den vestibulookulären Reflex (VOR) erzeugten kompensatorischen Augenbewegungen unterdrückt werden können. Ein Versagen kann ein Hinweis für eine zerebelläre Störung sein. **SP (Smooth Pursuit):** Im Gegensatz zum OKR wird ein kleiner Zielpunkt langsam vor einem stationären visuellen Hintergrund bewegt. Die damit erzeugten Augenbewegungen müssen geschmeidig sein. Damit wird die kortikale visuelle Verarbeitung und zerebelläre Kontrolle der Bewegung geprüft. Ein auffälliges Rucken kann pathologisch sein. **Sakkaden:** Der Patient wird aufgefordert, rasch von einem exzentrischen Punkt zu einem anderen zu schauen. Es wird auf Reaktionszeit, Geschwindigkeit und Präzision geachtet. Störungen können Hinweise auf Läsionen v. a. im Hirnstamm oder Zerebellum geben. **Vergenz:** Mit einem Wechsel der Fixationsdistanz können die Nn. oculomotorii isoliert geprüft werden, was bei der Abgrenzung einer internukleären Ophthalmoplegie, bei der die Vergenz erhalten ist, ein wichtiger Befund ist. **VOR:** vestibulookulärer Reflex, **OKR:** optokinetischer Reflex, **SP:** langsame Augenfolgebewegungen (das Band verschiebt sich im Gegensatz zum OKR nicht, nur der Zielpunkt wird über den Hintergrund gezogen). Die VOR-Fixationssuppression ist eine Kombination des VOR und der Fixation, wobei vestibuläre Impulse unterdrückt werden müssen.

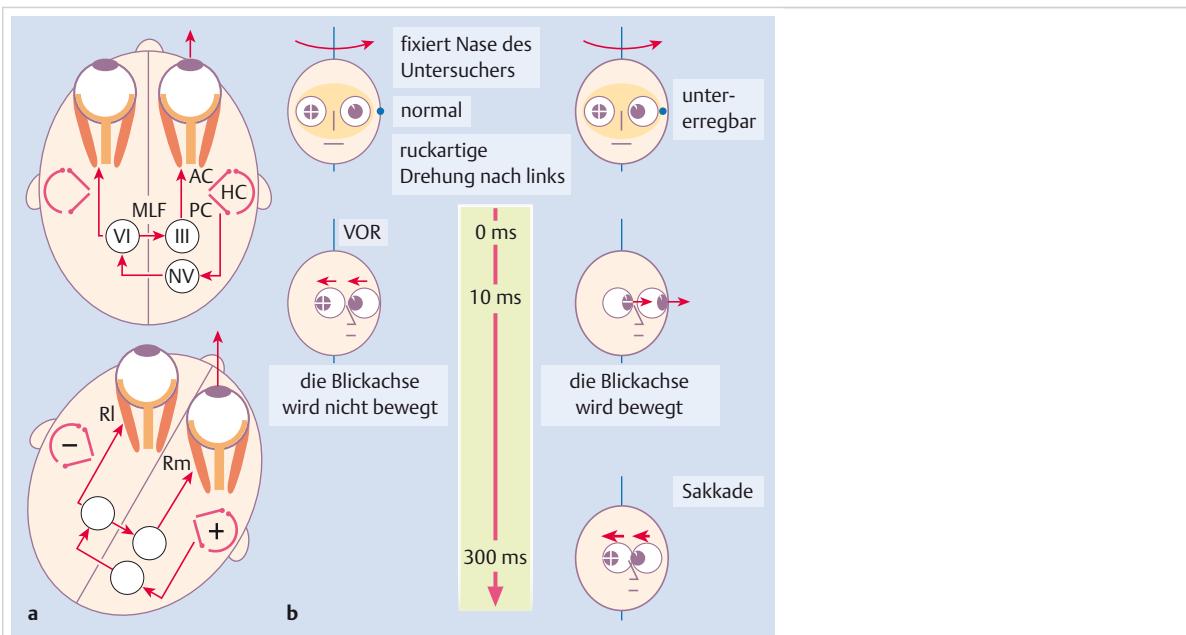


Abb. 19.11 Kopf-Impuls-Test.

- a Vestibulär ausgelöste Augenbewegungen bei Kopfbewegungen (VOR). Bei einer Kopfdrehung nach rechts wird im rechten horizontalen Bogengang (HC) mit der Endolymphe eine Gegenströmung mit Auslenkung der Cupula erzeugt. Es kommt zu einem Impulsanstieg im rechten N. und Ncl. vestibularis (NV), der direkt Neurone im gegenüberliegenden Abduzenskern (VI) stimuliert, was zu einer Aktivierung des linken M. rectus lateralis (RL) führt. Der Abduzenskern aktiviert gleichzeitig über den Fasciculus longitudinalis medialis (MLF) den Kern des N. oculomotorius auf der Gegenseite, womit auch der rechte M. rectus medialis kontrahiert wird. Es resultiert eine schnelle, kompensatorische, konjugierte Augenbewegung nach links (der VOR). Damit bleibt die Blickachse im Raum stabil (Pfeil). AC: vorderer Bogengang, HC: seitlicher Bogengang, PC: hinterer Bogengang, NV: Ncl. vestibularis, III: Kern des N. oculomotorius, VI: Kern des N. abducens, MLF: Fasciculus longitudinalis medialis, Rm: M. rectus medialis, RL: M. rectus lateralis, VOR: vestibuloökularer Reflex.
- b Mit dem Kopf-Impuls-Test wird einseitig die Funktion des vestibulären Systems geprüft. Bei normaler Funktion des peripheren vestibulären Apparates kommt es mit kürzester Latenz zu einer vestibulären Kompensation während einer ruckartigen Drehung. Der Untersucher kann keine Blickinstabilität feststellen. Bei einer Unterfunktion weicht die Blickachse aufgrund des fehlenden VOR in Drehrichtung des Kopfes ab (Pfeile), und der Patient muss eine Einstellsakkade machen, um wieder auf den Zielpunkt zu gelangen. Diese Augenbewegung wird wegen der längeren Latenz des Sakkadengenerators vom Untersucher gesehen.

## Paresen der Augenmuskelnerven

Sie sind charakteristischerweise von Doppelbildern begleitet, sofern ein Auge nicht amblyop (z. B. vorbestehender Strabismus) ist. ► Abb. 19.12 fasst die wichtigsten klinischen Befunde zusammen.

► Tab. 19.3 und ► Tab. 19.4 zeigen die vielfältige Ätiologie und die Differenzialdiagnosen dieser peripheren Lähmungen auf, wobei bei akuten Störungen wegen der therapeutischen Konsequenzen immer auch eine beginnende Myasthenia gravis ausgeschlossen werden sollte (► Tab. 19.5).

► **Abduzensparese.** Bei der Abduzensparese (VI) kommt es zu einem Ausfall des M. rectus lateralis mit typischer Fehlstellung des gelähmten Auges nach medial und *ungekreuzten horizontalen Doppelbildern*, die beim Blick zur paretischen Seite zunehmen.

Bei Läsionen im Kerngebiet kann es aus anatomischen Gründen neben einer Mitbeteiligung des N. facialis gelegentlich zur internukleären Ophthalmoplegie (INO) mit Abduzensparese (One-and-a-half Syndrome) und zur pontinen Blickparese kommen, da der Kern eine große Zahl von Neuronen enthält, die mit der paramedianen pontinen Formatio reticularis (PPRF) und dem Fasciculus longitudinalis medialis (MLF) verbunden sind, die der supranukleären Augenbewegungskontrolle dienen.

► **Trochlearisparesen.** Eine leichte Trochlearisparesis (IV) ist klinisch häufig schwer zu fassen. Wegen der fehlenden Intorsion des Auges durch den M. obliquus superior kommt es zu *verkippten Doppelbildern*, die der Patient vor allem beim Blick nach innen und unten (z. B. Lesen, Treppensteigen) feststellt.

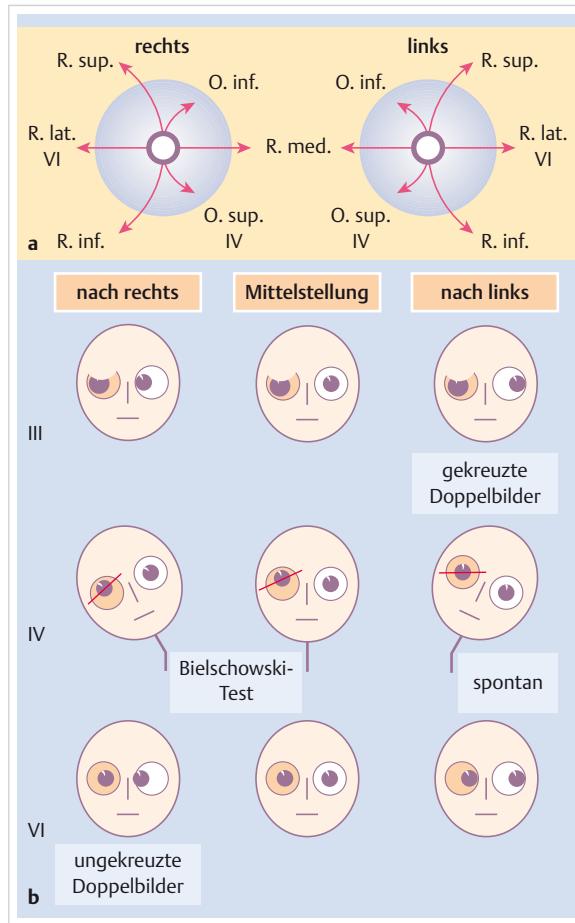


Abb. 19.12 Synopsis der Paresen der Augenmuskelnerven.

a Die Zugrichtung der Augenmuskeln. In Mittelstellung der Augen wirken bei der Hebung die Mm. recti superior und obliquus inferior, bei der Senkung die Mm. recti inferior und superior zusammen. Der M. obliquus superior dreht als Nebenfunktion den vertikalen Meridian einwärts (Zyklotorsion). R: M. rectus, O: M. obliquus.

b Augenstellung und Richtung der Doppelbilder bei einer isolierten Parese des rechten N. oculomotorius (III), N. trochlearis (IV) und N. abducens (VI). Bei einer vollständigen Parese des N. oculomotorius kommt es zu einer Ptose. Auffällig bei einer Parese des N. trochlearis ist v.a. die Kopfstellung, womit die fehlende Inversion durch den M. obliquus superior ausgeglichen wird. Die Linie über dem rechten Auge markiert den vertikalen Meridian. Bei einer Drehung zur Gegenseite nehmen die Doppelbilder zu (Bielschowski-Test). III: N. oculomotorius, IV: N. trochlearis, VI: N. abducens.

Bei einer ausgeprägten Parese kommt es zu einer auffälligen, kompensatorischen Kopfschiefhaltung gegen das gesunde Auge (Bielschowski-Zeichen) (► Abb. 19.12). Entsprechend nehmen die Doppelbilder beim Aufrichten oder Schrägstellen in die Gegenrichtung deutlich zu. Die Abgrenzung zu einer Okulomotoriusparese kann schwierig sein.

Tab. 19.3 Ätiologie der Paresen der Augenmuskelnerven, geordnet nach anatomischen Abschnitten im Verlauf der Nerven. Mit Ausnahme der durch Infarkte der Vasa nervorum im Bereich der Fissura orbitalis superior und dem Sinus cavernosus bedingten Parese des N. oculomotorius lassen sich Läsionen dieser Ätiologie beim N. trochlearis und N. abducens topografisch meist nicht zuordnen. Die ophthalmoplegische Migräne sowie die immunassoziierte Neuropathie können alle Nerven entlang des ganzen infranukleären extrazerebralen Verlaufs befallen.

Lokalisation	III	IV	VI
<b>unbestimmt/multifokal</b>			
ophthalmoplegische Migräne			+
Infarkt (Diabetes mellitus/Hypertension)			
Neuropathie (postinfektiös/postvakzinal)	=	=	=
<b>Orbita</b>			
Infekt	=	=	=
• bakteriell			
• Pilze			
Infiltrat	=	=	=
• Augenmuskelkrankheit			
• Granulom			
• Tumor			
Trauma			+
<b>Fissura orbitalis superior/Sinus cavernosus</b>			
Vaskulitis (Arteriitis cranialis)	=	=	=
Infarkt (Diabetes mellitus/Hypertension)	x		
Apoplexie der Hypophyse	+		
Thrombose	=	=	=
Aneurysma/Dissektion der ICA	=	=	=
direkte/durale arteriovenöse Fistel zur ICA	=	=	=
<b>Infekt</b>			
• Herpes zoster	=	=	= +
• Sinusitis sphenoidalis	+		
Mukozele	+		
<b>Tumor</b>			
• Glandula pinealis			+
• Ependymom			+
• Hypophysenadenom	+		+
• nasopharyngeales Karzinom	+		+
• Meningiom	=	=	=
• Metastase/Lymphom	=	=	=
paraneoplastisches Syndrom	=	=	=
Tolosa-Hunt-Syndrom	=	=	=
<b>Tentorium</b>			
Hirndrucksteigerung	=	=	=
• Hydrozephalus			
• Pseudotumor cerebri			+
Sinusvenenthrombose			+
supratentorielle/transtentorielle Interniation			
Trauma			

Tab. 19.3 Fortsetzung

Lokalisation	III	IV	VI
<b>Os petrosus</b>			
Thrombose des Sinus petrosus inferior			x
Aneurysma			x
arteriovenöse Malformation			x
persistierende A. trigemina			x
Infekt			x
• Mastoiditis			
• Spitze des Os petrosus			
foramionale Herniation	=	=	= +
Trauma			x
Lumbalpunktion			+
• spinale/epidurale Anästhesie			
• Myelografie			
ventrikuloatrialer Shunt			+
<b>Subarachnoidalraum</b>			
Blutung			
Infarkt (Diabetes mellitus)	x		
Aneurysma der PCoA	+		
Kompression durch AICA, PICA, A. basilaris			x
Meningitis infektiös/neoplastisch	=	=	=
Tumor			
<b>faszikulär</b>			
multiple Sklerose			
Blutung			
Infarkt			
Tumor			
<b>nuklear</b>			
Wernicke-Enzephalopathie			+
Infarkt			
Infekt			
Tumor			
Trauma			
• später Obliquus-superior-Myokymien		x	
kongenitale Hypoplasie			
Möbius-Syndrom		x	
Duane-Syndrom		x	
III: N. oculomotorius, IV: N. trochlearis, VI: N. abducens, ICA: A. carotis interna, AICA: A. cerebelli inferior anterior, PICA: A. cerebelli inferior posterior, PCoA: A. communicans posterior, x: betrifft spezifisch oder sehr häufig diesen Nerv, +: betrifft bevorzugt diesen Nerv, =: betrifft meistens mehrere Nerven gleichzeitig			

► **Okulomotoriusparese.** Die vollständige, externe und interne Okulomotoriusparese (III) ist durch eine schräg nach außen und leicht nach unten gerichtete Augenfehlstellung, eine *Ptosis* und *Mydriasis* (Befall der autonomen Fasern) gekennzeichnet. Es kommt zu *gekreuzten horizontalen Doppelbildern*.

Tab. 19.4 Differenzialdiagnosen der Augenmuskelnervenparesen.

wichtige Differenzial- diagnosen	im Einzelnen
Strabismus concomitans	
Vergenzspasmus	
Hirnstammläsion mit supranukleärer optomotorischer Störung	<ul style="list-style-type: none"> <li>internukleäre Ophthalmoplegie (INO)</li> <li>Skew-Deviation</li> </ul>
Störung der neuromuskulären Reizübertragung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Myasthenia gravis</li> <li>Lambert-Eaton-Syndrom</li> <li>Botulismus</li> </ul>
Myopathie	<ul style="list-style-type: none"> <li>mitochondriale Zytopathie</li> <li>chronisch progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO)</li> <li>Kearns-Sayre-Syndrom</li> <li>myotone Dystrophie</li> <li>okulopharyngeale Dystrophie</li> <li>myotubuläre Myopathie</li> </ul>
endokrine Ophthalmopathie	• Morbus Basedow
kongenitale Muskelhypoplasie/Muskelaplasie	
restriktive Ophthalmopathie	
Orbitatumor	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metastase</li> <li>Lymphom</li> </ul>
Trauma	• Blow-out-Fraktur der Orbita

Tab. 19.5 Klinische Manifestation der okulären Myasthenia gravis. Die Beschwerden und Befunde sind v. a. zu Beginn der Krankheit sehr wechselhaft und nehmen typischerweise gegen Abend oder nach körperlicher Belastung zu.

klinische Manifestationen	Erläuterungen
Ptosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>gelegentlich mit einem Lidzucken (Cogan's Eyelid Twitch Sign)</li> <li>nicht pathognomonisch</li> </ul>
Fixationsinstabilität	<ul style="list-style-type: none"> <li>mit Drift in die Primärposition und Korrektursakkade</li> <li>kann einen zentral bedingten Blickrichtungsnystagmus vortäuschen</li> </ul>
Doppelbilder	<ul style="list-style-type: none"> <li>können einen Strabismus vortäuschen</li> <li>können eine Parese eines/mehrerer Augenmuskelnerven vortäuschen</li> <li>können eine Blickparese vortäuschen (internukleäre Ophthalmoplegie, INO)</li> </ul>
Sakkadendynamik	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypometrie bei großen Exkursionen</li> <li>Hypermetrie bei kleinen Exkursionen</li> <li>nach Gabe von Edrophonium (Tensilon) häufig hypermetrisch</li> </ul>
Sakkadenverlangsamung	

Neben einem Infarkt der Vasa nervorum beim Diabetiker oder Hypertoniker (als häufigste Ursachen) müssen bei jeder akut aufgetretenen Parese des N. oculomotorius eine Myasthenia gravis pseudoparalytica sowie auch ein Aneurysma im Bereich der A. carotis interna (ICA), A. communicans posterior (PCoA) oder A. cerebri posterior (PCA)

in Betracht gezogen werden (ophthalmoplegisches Aneurysma).

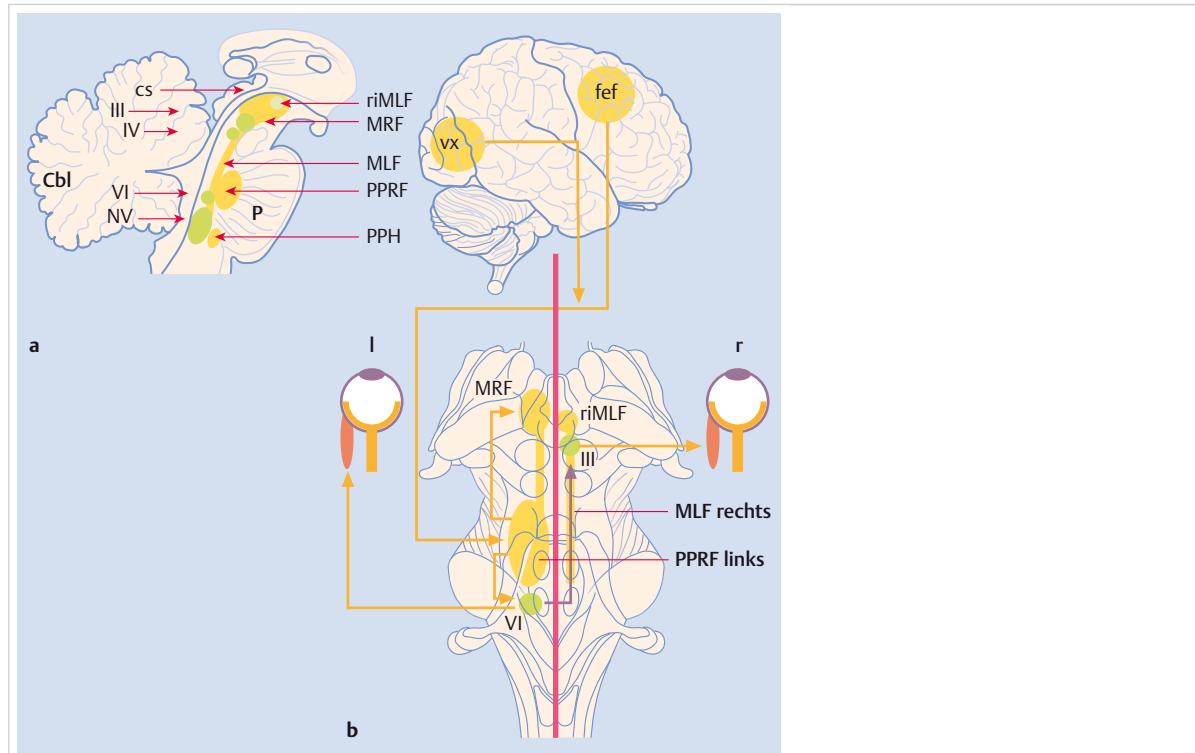
## Supranukleäre Blickparesen

► **Fasciculus longitudinalis medialis.** Die 6 Augenmuskelnerven werden durch die supranukleäre Verschaltung ihrer Kerne über den Fasciculus longitudinalis medialis (MLF) gekoppelt, damit die Bewegungen konjugiert ablaufen (► Abb. 19.6 und ► Abb. 19.13).

Der MLF zieht dorsal im Pons entlang zum pontomesenzephalen Übergang und verteilt die Signale beider Ncl. vestibularis (NV) und Ncl. praepositus hypoglossi (PPH) sowie des Zerebellums und Kortex an die motorischen Kerne. Er verbindet zudem die paramediane pontine For-

matio reticularis (PPRF) und den rostralen interstitiellen Kern des MLF (riMLF), der in der mesenzephalen Formatio reticularis (MRF), dem oberen Blickzentrum, liegt (► Abb. 19.13a).

Bei Läsionen der PPRF oder ihrer kortikalen Afferenzen kommt es zu einer Blickparese ohne Doppelbilder (► Abb. 19.13b). Bei einer Läsion des MLF kommt es zu einer *internukleären Ophthalmoplegie (INO)*. Im typischen Fall findet man eine ipsilaterale Adduktionshemmung (M. rectus medialis) und einen kontralateralen Abduktionsnystagmus, da der N. abducens und damit der M. rectus lateralis das Signal normal erhält und unbremst versucht, den Blick auf seine Seite zu wenden. Die Konvergenz ist erhalten, sofern die Läsion den Kern des N. oculomotorius nicht mit einbezieht (► Abb. 19.13). Die



**Abb. 19.13 Wichtige subkortikale optomotorische Strukturen und ihre Verbindungen.** Cbl: Zerebellum, P: Pons, III: N. oculomotorius, IV: N. trochlearis, VI: N. abducens, cs: Colliculus superior, NV: Ncl. vestibularis, riMLF: rostral interstitieller Kern des Fasciculus longitudinalis medialis, MRF: mesenzephal Formatio reticularis, MLF: Fasciculus longitudinalis medialis, PPRF: paramediane pontine Formatio reticularis, PPH: Ncl. praepositus hypoglossi, fef: frontales Augenfeld, vx: visueller Kortex.

- a Schema des Hirnstammes mit supranukleären Strukturen und Augenmuskelkernen, die bei der Generierung von Augenbewegungen wichtig sind. Der Fasciculus longitudinalis medialis (MLF) verteilt sowohl afferente visuelle und vestibuläre Signale (cs, NV) wie auch Signale der blickmotorischen Zentren (PPRF, MRF) an die Kerne der Augennerven (III, IV, VI). Die kaudal gelegene paramediane pontine Formatio reticularis (PPRF) generiert ipsilaterale horizontale Sakkaden. Der im rostralen Blickzentrum (MRF) gelegene interstitielle Kern des Fasciculus longitudinalis medialis (riMLF) programmiert vertikale und torsionelle Sakkaden.
- b Schema der Steuerung von willkürlichen Blickbewegungen über die paramediane pontine Formatio reticularis (PPRF). Das frontale Augenfeld (fef) sendet Impulse zur gegenüberliegenden PPRF, wo Signale an die mesenzephal Formatio reticularis (MRF) und an den ipsilateralen Abduzenskern (VI) weitergeleitet werden. Der Abduzenskern seinerseits aktiviert den M. rectus lateralis und leitet das Signal nach Kreuzung über den gegenüberliegenden Fasciculus longitudinalis medialis (MLF) an den kontralateralen Kern des N. oculomotorius, der den M. rectus medialis innerviert. Bei einer Läsion des Augenfeldes kommt es zu einer kontraversiven, bei einer Läsion der PPRF zu einer ipsiversiven Blickparese ohne Doppelbilder. Eine Läsion des MLF führt zu einer internukleären Ophthalmoplegie.

**Tab. 19.6 Internukleäre Ophthalmoplegie (INO).**

Ätiologie	Wertung/Bemerkung
Demyelinisierung • multiple Sklerose	30 % bei < 45-Jährigen, in 70 % bilateral
zerebrovaskuläre Läsion im Hirnstamm • Lues	bei > 65-Jährigen, in > 85 % unilateral
Infekt • Meningoenzephalitis	
Raumforderung • Subduralhämatom • Hydrocephalus/Syringobulbie • Arnold-Chiari-Malformation • supratentorielle arteriovenöse Malformation • Neoplasie • Tumor im Hirnstamm und/oder IV. Ventrikel • Infiltration	
degenerative Krankheit • progressive supranukleäre Parese (PSP) • Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom	
nutritive Störungen • Wernicke-Enzephalopathie • perniziöse Anämie	Cave: sofortige i.v. Gabe von Thiamin bei Wernicke-Enzephalopathie
metabolische Störungen • hepatische Enzephalopathie • Fabry-Syndrom • Abetalipoproteinämie	
Intoxikationen (Auswahl) • Barbiturate • Lithium • Phenothiazin • Propranolol • trizyklische Antidepressiva	
Trauma • zervikale Hyperextension	
pseudointernukleäre Ophthalmoplegie • Myasthenia gravis • Fisher-Miller-Syndrom	

Richtung der Parese und zusätzliche optomotorische Befunde lassen im Allgemeinen den Ort der Läsion gut eingrenzen.

Sind neben supranukleären Verbindungen auch Kerne oder myelinisierte, intrapontin gelegene Fasikel der Nerven gestört, wie es z.B. bei der multiplen Sklerose oft vor kommt, findet man *komplexe optomotorische Ausfallsymptome* mit zentralen und peripheren Anteilen, wobei klinisch dann immer nur die peripherste Lähmung sicher lokalisiert werden kann. ► Tab. 19.6 zeigt die wichtigsten Ursachen für eine internukleäre Ophthalmoplegie.

### Merke

Bei der internukleären Ophthalmoplegie ist die Vergenz in aller Regel erhalten.

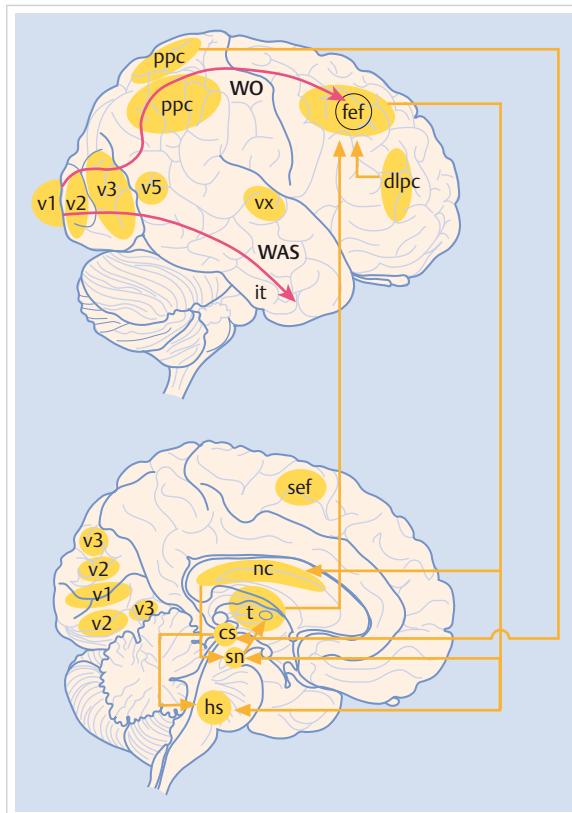
► **Kortex.** Der motorische und prämotorische Kortex gibt stets binokuläre Impulse an die supranukleären Strukturen im Hirnstamm. Bei einem Ausfall kommt es zur Blickparese nach kontralateral mit einer Déviation conjugée nach ipsilateral, da die Augen tonisch zur Herdseite gerichtet werden (► Abb. 19.13), bei einer Reizung (zerebraler Anfall) zu einer konjugierten Blickwendung zur Gegenseite der kortikalen Läsion.

► Abb. 19.13 und ► Abb. 19.14 zeigen synoptisch die wichtigsten Strukturen, die an der Entstehung von visuell und vestibulär induzierten Augenbewegungen beteiligt sind. Dabei sind neben den motorischen Arealen insbesondere auch diejenigen visuellen und polysensorischen Regionen beteiligt, die die visuomotorische Transformation durchführen (V1, V5, ppc in ► Abb. 19.14).

### Sakkaden

Sakkaden sind schnelle und sehr präzise konjugierte Positionsänderungen der Augen, die die Fovea auf ein neues Objekt richten (s. ► Abb. 19.10). Sie können reflektorisch durch einen neuen visuellen oder auditiven Reiz oder aber willkürlich, z.B. beim Lesen, ausgelöst werden. Die supranukleäre Programmierung der motorischen Parameter (Richtung, Geschwindigkeit) für die Augenmuskelnerven wird hauptsächlich durch den im Hirnstamm lokalisierten *Sakkadenapparat* durchgeführt (► Abb. 19.13). Er besteht aus der paramedianen pontinen Formatio reticularis (PPRF), die horizontale Sakkaden nach ipsilateral generiert, und dem rostralnen interstitiellen Kern des MLF (riMLF), der vertikale und torsionelle Sakkaden generiert (► Abb. 19.13).

Bei einem Ausfall kommt es entsprechend dem Läsonsort zu einem Zerfall der Sakkaden in eine bestimmte Richtung, womit z.B. ein erwartetes Nystagmusmuster fehlen kann: Die Augen fahren entsprechend dem Reiz nur noch in die Endposition und werden dann nicht mehr zurückgestellt, was gelegentlich Schwierigkeiten bei der Interpretation optomotorischer Befunde machen kann. Bei einem Patienten kann die kalorische Prüfung falsch pathologische Resultate ergeben, da das typische Nystagmusmuster fehlt, wenn der Sakkadenapparat medikamentös (z.B. Barbiturate) abgeschaltet wurde.



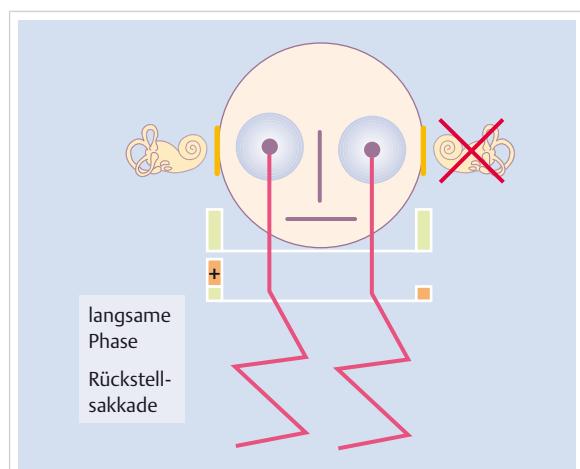
**Abb. 19.14 Wichtige kortikale optomotorische Strukturen und ihre Verbindungen.** Schema der Steuerung von visuell induzierten und willkürlichen Blickbewegungen über den Kortex und das extrapyramidale System. Der primäre visuelle Kortex (v1) analysiert die Signale aus dem Thalamus (Corpus geniculatum laterale) und zerlegt das retinale Bild in einfache grafische Elemente wie Form, Farbe, Disparität und Bewegung, die über zwei grundsätzlich unterschiedliche Wege weiterverarbeitet werden. Im WAS-Pfad werden die statischen Elemente (Form, Farbe) über v4 (nicht gezeichnet) in den inferotemporalen Kortex (it) weitergeleitet. Im WO-Pfad werden die für Augenbewegungen wichtigen Elemente der Position und Geschwindigkeit über den polysensorischen posterioren parietalen Kortex (ppc) mit weiteren Afferenzen (vx) verarbeitet und an die frontalen Augenfelder (fef) übermittelt, wo letztlich kortikale Augenbewegungen generiert werden. Das frontale Augenfeld aktiviert direkt oder indirekt über den Colliculus superior (cs) blickmotorische Zentren im Hirnstamm (hs). Gleichzeitig werden Signale in die Substantia nigra (sn) abgegeben, die einerseits über den Thalamus (t) wieder zurückgeführt werden und andererseits in den Nucleus caudatus (cn) gelangen. Damit wird bei jeder Augenbewegung auch das extrapyramidale System aktiviert. Der dorsolaterale präfrontale Kortex (dlpc) und das supplementäre Augenfeld (sef) spielen u. a. eine wichtige Rolle bei der Generierung und Memorisierung von Sakkaden und werden ebenfalls über das frontale Augenfeld aktiviert. v1: primärer visueller Kortex, it: inferotemporaler Kortex, ppc: posteriorer parietaler Kortex, fef: frontales Augenfeld, dlpc: dorsolateraler präfrontaler Kortex, sef: supplementäres Augenfeld, vx: vestibulärer Kortex, cs: Colliculus superior, sn: Substantia nigra, t: Thalamus, Cn: Nucleus caudatus, hs: blickmotorische Zentren im Hirnstamm.

## Nystagmus und Ocular Tilt Reaction

Der Nystagmus ist eine ruckartige Hin- und Herbewegung der Augen. Typischerweise besteht er aus einer langsamten Phase und einer (normalen) Rückstellsakkade, sofern der Sakkadenmechanismus intakt ist (s. oben). Die Richtung und Geschwindigkeit der langsamten Phase wird durch den natürlichen Reiz oder die pathologische Reizkonstellation bestimmt. ► Abb. 19.15 zeigt exemplarisch die Entstehung des vestibulär induzierten Nystagmus. Physiologischerweise kommt er bei allen Primaten als vestibulärer Nystagmus (Rotation im Dunkeln ohne visuelle Stimulation oder unter der Frenzel-Brille) oder als optokinetischer Nystagmus (optokinetische Trommel) vor.

Bei einer Störung der visuellen und/oder vestibulären Reizverarbeitung oder aber der prämotorischen Kontrolle im Hirnstamm kann es zu einem typischen Nystagmusmuster kommen, mit dem der Läsionsort rasch eingegrenzt werden kann. Wegen dieser diagnostischen Bedeutung sind zwei Formen im Folgenden gesondert dargestellt. ► Tab. 19.7 listet zudem die Befunde weiterer für eine Schwindelabklärung relevanter Nystagmusmuster auf.

► **Spontannystagmus.** Der (gerichtete) Spontannystagmus ist immer pathologisch und kommt typischerweise bei akuten einseitigen Störungen vom peripher- oder zentral-vestibulären Typ vor.



**Abb. 19.15 Entstehung des peripher-vestibulären Spontannystagmus.** Spontannystagmus bei Ausfall des linken Labyrinths (X). Es kommt zu einer Seitendifferenz der neuronalen Entladung (+) im peripher-vestibulären System, die eine Kopfbewegung nach der Gegenseite simuliert (vgl. ► Abb. 19.11a). Die supranukleäre Kontrolle generiert entsprechend der Reizkonstellation automatisch eine kompensatorische Augenbewegung. Diese langsame Phase wird durch eine schnelle Rückstellsakkade unterbrochen, womit das typische Bild eines gerichteten Spontannystagmus entsteht, da er unabhängig von der Augenposition immer in die gleiche Richtung schlägt.

**Tab. 19.7** Synopsis der wichtigsten Nystagmusmuster. Nur die jeweils wesentlichen Elemente der Untersuchung sind dargestellt.

Mechanismus und Elemente der Untersuchung	Charakteristika
<b>gerichteter Spontannystagmus vom peripher-vestibulären Typ</b>	
Mechanismus	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dysbalance der peripheren Signale aus den Nn. vestibularis oder den Labyrinthen</li> </ul>
langsame Phase	<ul style="list-style-type: none"> <li>konstante Geschwindigkeit</li> </ul>
Richtung	<ul style="list-style-type: none"> <li>häufig gemischt horizontal und torsionell</li> <li>gelegentlich zusätzlich vertikal</li> </ul>
Fixation	<ul style="list-style-type: none"> <li>unterdrückbar</li> </ul>
Kopfschütteln, Lagerung	<ul style="list-style-type: none"> <li>verstärkt</li> </ul>
Kalorik	<ul style="list-style-type: none"> <li>kann pathologisch sein</li> </ul>
langsame Folgebewegungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>normal</li> </ul>
Sakkaden	<ul style="list-style-type: none"> <li>normal</li> </ul>
<b>gerichteter Spontannystagmus vom zentral-vestibulären Typ</b>	
Mechanismus	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dysbalance der zentralen Verarbeitung von Signalen aus den Bogengängen und Otolithen</li> <li>Störung der vestibulozerebellären Verbindungen</li> <li>zusätzlich Störung der Blickhaltefunktion möglich</li> </ul>
langsame Phase	<ul style="list-style-type: none"> <li>konstante Geschwindigkeit</li> </ul>
Richtung	<ul style="list-style-type: none"> <li>häufig rein horizontal, vertikal oder torsionell</li> <li>kann auch mehrere Komponenten haben</li> </ul>
Fixation	<ul style="list-style-type: none"> <li>nur schlecht unterdrückbar</li> </ul>
Kopfschütteln, Lagerung	<ul style="list-style-type: none"> <li>verstärkt</li> </ul>
Kalorik	<ul style="list-style-type: none"> <li>normal oder</li> <li>mit vertikaler Komponente oder</li> <li>Phasenumkehr</li> </ul>
langsame Folgebewegungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>häufig verlangsamt</li> </ul>
Sakkaden	<ul style="list-style-type: none"> <li>können dysmetrisch und/oder verlangsamt sein</li> </ul>
<b>Blickrichtungsnystagmus</b>	
Mechanismus	<ul style="list-style-type: none"> <li>pathologischer Blickhaltemechanismus</li> </ul>
langsame Phase	<ul style="list-style-type: none"> <li>bei exzentrischer Augenposition langsamer Drift in die Mittelstellung gefolgt von Rückstellsakkade</li> <li>häufig mit Rebound-Nystagmus</li> </ul>
langsame Folgebewegungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>häufig verlangsamt und ungenau</li> </ul>
Sakkaden	<ul style="list-style-type: none"> <li>können dysmetrisch und/oder verlangsamt sein</li> </ul>
<b>Rebound-Nystagmus</b>	
Mechanismus	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kompensation für persistierende Instabilität der Blickhaltefunktion (Drift)</li> </ul>
Richtung	<ul style="list-style-type: none"> <li>nach längerem exzentrischem Blick kommt es nach der Rückführung in die Mittelstellung transient zu einem Nystagmus in die vormalige Blickrichtung</li> </ul>
<b>dissoziierter Nystagmus</b>	
Mechanismus	<ul style="list-style-type: none"> <li>viele, z. B.</li> <li>internukleäre Ophthalmoplegie (INO)</li> <li>asymmetrischer Blickrichtungsnystagmus</li> </ul>
langsame oder schnelle Phase	<ul style="list-style-type: none"> <li>verschiedene Geschwindigkeiten der Augen</li> </ul>
<b>See-saw-Nystagmus</b>	
Mechanismus	<ul style="list-style-type: none"> <li>möglicherweise pathologische zentrale Verarbeitung von Signalen aus den Otolithen im rostralen Mittelhirn (interstitieller Ncl. Cajal)</li> </ul>
Richtung	<ul style="list-style-type: none"> <li>alternierend mit ca. 1 Hz in einem Auge vertikal nach oben, im anderen Auge vertikal nach unten</li> </ul>

Die pathologische Reizkonstellation im vestibulären System simuliert dabei eine anhaltende lineare (Utrikulus, Sakkulus) oder rotatorische (Bogengänge) Kopfbeschleunigung (► Abb. 19.15), die prämotorisch folgerichtig zu einer kompensatorischen Augenbewegung (langsame Nystagmusphase) und Veränderungen der Hal-

tere reflexe (Abweichen im Blindgang) verarbeitet wird. Der invalidisierende Schwindel kommt durch den (sensorischen) Konflikt zustande, der sich aus der Integration mit den richtigen visuellen und propriozeptiven Reizen ergibt, die die vestibuläre Information zentral nicht validieren.

Die *kalorische Prüfung* kann neben dem *Kopf-Impuls-Test* (vgl. ▶ Abb. 19.11) zur Abgrenzung zwischen einer peripheren und zentralen vestibulären Läsion vielmals hilfreich sein, da sie bei peripheren Läsionen eine Unterfunktion der betroffenen Seite dokumentiert.

► **Ocular Tilt Reaction.** Sind dagegen vorwiegend tonisch-vestibuläre Strukturen (Utrikulus und/oder Sakkulus oder ihre Verbindungen im Pons oder Mesenzephalon zum Thalamus und vestibulären Kortex) betroffen, kommt es zum klinisch eindrücklichen Bild der Ocular Tilt Reaction (OTR) die ebenfalls die physiologisch zu erwartende Antwort auf pathologische neuronale Impulse darstellt (▶ Abb. 19.16).

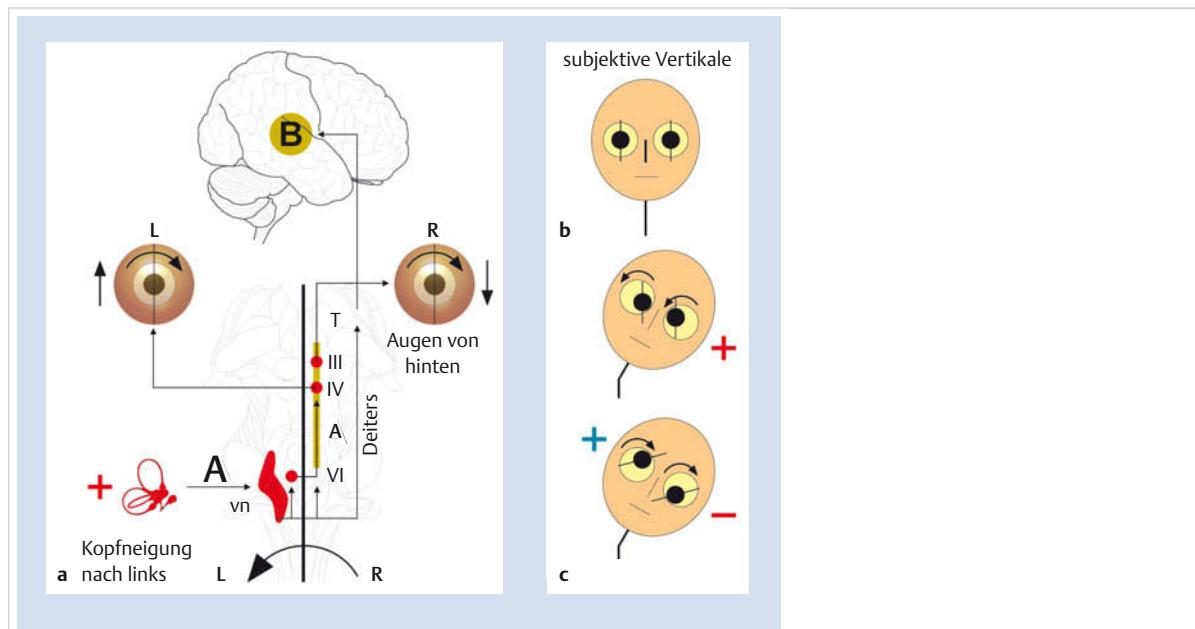
In beiden Fällen können die Beobachtung und allenfalls die Dokumentation mittels *Reintonaudiogramm* (RTA) einer gleichzeitig aufgetretenen ipsilateralen Hörstörung vielfach wegweisend für eine peripher-vestibuläre Störung sein.

► **Blickrichtungsnystagmus.** Der Blickrichtungsnystagmus ist Ausdruck einer gestörten Haltefunktion der Augen (Fixation) und ist immer pathologisch. Am häufigsten ist er medikamentös (Sedativa, Tranquillizer, Antiepileptika) oder toxisch (Alkohol) bedingt; ansonsten müssen infratentorielle, vor allem zerebelläre oder zerebellopontine Prozesse ausgeschlossen werden.



### Merke

Bei jedem Blickrichtungsnystagmus muss differenzialdiagnostisch ein Morbus Wernicke in Betracht gezogen und Thiamin i. v. gegeben werden.



**Abb. 19.16 Entstehung der Ocular Tilt Reaction.** Tonische vestibuläre Verbindungen verursachen physiologisches Gegen-Rollen der Augen und halten die subjektive visuelle Vertikale aufrecht. L: links, R: rechts, vn: Ncl. vestibularis, MLF: Fasciculus longitudinalis medialis, III: Ncl. oculomotorius, IV: Ncl. trochlearis, VI: Ncl. abducens, T: Thalamus.

- a Eine Kopfnieigung nach links aktiviert (+) ipsilateral die Maculae des Utrikulus und Sakkulus. Impulse vom Ncl. vestibularis (vn) gelangen zum ipsilateralen Ncl. abducens (VI) und über den Fasciculus longitudinalis medialis (MLF) zum kontralateralen Ncl. oculomotorius (III) und Ncl. trochlearis (IV), der seinerseits den kontralateralen(!) M. obliquus superior innerviert. Damit werden die Augen gemeinsam zur Gegenseite gerollt sowie zusätzlich das linke nach oben (Elevation) und das rechte nach unten (Depression) gedreht. Zusätzlich gelangen Impulse über den Deiters-Trakt in den Thalamus (T) und zum vestibulären Kortex, womit die Perzeption der subjektiven visuellen Vertikalen generiert wird.
- b Physiologische Antworten bei einer Kopfnieigung nach links sind abhängig von normalen Verhältnissen entlang der neuronalen Verbindungen in A.
- c Eine Läsion entlang den Verbindungen in A führt zu einer scheinbaren Kopfnieigung nach rechts(!) und damit zu einem automatischen Gegen-Rollen der Augen nach links, womit die subjektive visuelle Vertikale nach rechts abweicht. Diese virtuelle Abweichung wird durch eine zusätzliche (paradoxe) Kopfnieigung nach links korrigiert. Es kommt zum klinischen Vollbild der Ocular Tilt Reaction (OTR) mit zusätzlicher Skew Deviation (Hypertropie des oben stehenden und Hypotropie des unten stehenden Auges).

## 19.4 Physiologischer Reizschwindel

Widersprüchliche oder lang dauernde ungewohnte Informationen aus den visuellen, vestibulären und propriozeptiven Afferenzen können grundsätzlich bei allen Menschen zu einem sensorischen Konflikt mit diffusem Schwindel und heftigen vegetativen Begleitsymptomen führen. Er kann immer dann auftreten, wenn

- Bewegungs- und/oder Raumkonstellationen bestehen, bei denen die Afferenzen, die in verschiedenen Frequenzbereichen optimal arbeiten (das visuelle System bevorzugt niedrige, das vestibuläre hohe Frequenzen), nicht korrespondierend stimuliert werden und damit physiologisch bedingt (scheinbar) inkongruente Informationen erzeugen,
- anhaltende komplexe Reize peripher oder zentralnervös wegen ihrer Charakteristik nicht adaptiert werden können.

Obwohl diesen Symptomen keine pathologische Kondition zugrunde liegt, haben sie für die Betroffenen großen und vielfach invalidisierenden Krankheitswert.

### 19.4.1 Bewegungskrankheit

Zu der Gruppe der *Kinetosen* gehören u. a.:

- die *Autoreisekrankheit*, die durch visuell-vestibuläre Reizkonflikte entsteht
- die *Seekrankheit*, die durch lange anhaltende, niederfrequente und damit nur schlecht adaptierbare, komplexe vestibuläre Reizmuster ausgelöst wird
- die *Simulatorkrankheit*, die durch optokinetische (Ganzfeld) Reize induziert wird

Es kommt neben leichtem Schwindel zu teilweise schweren vegetativen Symptomen wie Nausea und Vomitus, kaltem Schwitzen, Kopfschmerzen und Bewusstseinsstörungen. Die Beschwerden können selten nach Sistieren der pathogenen Reizkonstellation über einige Tage in milder Form persistieren (*Mal-d'embarquement-Syndrom*, *Mal-de-débarquement-Syndrom*).

### 19.4.2 Höhenschwindel

Der mit Angst und vegetativen Symptomen verbundene Höhenschwindel mit lähmender Bewegungsunsicherheit kommt durch eine Destabilisierung des (vor allem) in polysensorischen Kortexarealen rekonstruierten Umgebungsraums zustande (vgl. ► Abb. 19.14), wenn dieser nicht genügend reichhaltig mit stabilen Elementen in unterschiedlicher Distanz zum Beobachter ausgefüllt ist. Damit fehlen die wichtigen Disparitätsreize, und der visuell vermittelte Anteil der *Raumrepräsentation* zerfällt.

Wegen des im Allgemeinen offensichtlichen Kontextes (Verarmung visueller Reize) ist diese Form von Schwindel in der Regel differenzialdiagnostisch nicht schwierig abzugrenzen, wobei die Schwelle zur Destabilisation individuell und im Langzeitverlauf sehr unterschiedlich definiert ist, und es u.U. auch in (geometrisch) nicht unmittelbar erklärbaren Situationen zu diesem physiologischen Schwindel kommen kann (große, homogen gefärbte Wand).

Wenn diese Symptome dagegen unangemessen auftreten und zudem mit Panik verbunden sind, kann eine Verhaltensstörung (*Akrophobie*) vorliegen.

19

## 19.5 Peripher-vestibulärer Schwindel

Bei einer akuten Dysfunktion des gesamten vestibulären Endorgans (Bogengänge, Sakkulus, Utrikulus), des N. vestibularis oder der vestibulären Kerngruppe kommt es typischerweise zu

- heftigem Drehschwindel (Vertigo), Schwankschwindel oder Liftschwindel,
- Nausea und Vomitus,
- Fallneigung zu einer Seite,
- einem gerichteten, horizontal-torsionellen Spontannystagmus initial zur *Gegenseite* (vgl. ► Abb. 19.15 und ► Tab. 19.7), wenn der pontine Sakkadenmechanismus nicht zusätzlich gleichzeitig oder vorbestehend (z. B. multiple Sklerose, Hirnstamminfarkt, Medikamente) gestört ist.

Rasch setzen kompensierende und adaptierende Mechanismen ein, sofern die dazu benötigten Strukturen des Vestibulozerebellums und seiner pontinen Verbindungen nicht beschädigt sind (Medikamente, multiple Sklerose, Hirnstamm- und/oder Kleinhirninfarkte), womit die Richtung des pathologischen Nystagmus (und damit des Drehschwindels) und der Fallneigung im Verlauf u.U. mehrfach wechseln kann und nicht immer sicher auf die befallene Seite hinweist.



### Merke

Initial schlägt der gerichtete Spontannystagmus stets zur Gegenseite des befallenen Organs (vgl. ► Abb. 19.15).

Wegen ihrer diagnostischen Besonderheiten sind einige Formen im Folgenden gesondert dargestellt. Die wichtigsten Ursachen für einen akuten Drehschwindel wurden bereits in ► Tab. 19.1 aufgelistet.

## 19.5.1 Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel (Benign positional paroxysmal Vertigo, BPPV)

- **Klinik.** Die Beschwerden und klinischen Befunde bei dieser Krankheit sind derart charakteristisch, dass die Diagnose selten Schwierigkeiten bereitet. Sie tritt in allen Lebensabschnitten auf, ist aber gehäuft im höheren Alter (ab der 6. Dekade). Im Anschluss an einen (virusalen) Infekt der oberen Luftwege, an ein (mildes) Schädeltrauma, meist aber ohne sichere Vorgesichte (35 %) kommt es zu
- Sekunden dauernden, immobilisierenden Drehschwindelattacken ohne Gehörsymptome,
  - die durch bestimmte Kopfbewegungen (Drehen im Bett, Hinlegen ins Bett, Kopfnicken nach hinten) des Patienten konsistent ausgelöst werden.

Zwischen den Attacken sind die Betroffenen beschwerdefrei.

► **Diagnostik.** Die Diagnose des BPPV des am weitaus häufigsten betroffenen hinteren Bogenganges wird gesichert durch die *Lagerungsprüfung unter der Frenzel-Brille* (aufgehobene Fixation), das Dix-Hallpike-Manöver:

- Rasches Hinlegen des um 45° seitwärts gedrehten Kopfes (zum erkrankten Ohr hin).
- Mit einer Latenz von 5 – 10 s kommt es zu einem heftigen, vorwiegend torsionellen und nach unten gerichteten Spontannystagmus.
- Er nimmt im Verlauf an Intensität etwas zu und ist nach ca. 30 s wieder abgeklungen (diese Zeiten reflektieren die Dynamik der Cupulae und peripheren Signalverarbeitung).
- Nur während des Nystagmus erlebt der Patient „seinen“ typischen Schwindel.
- Nach dem Aufsetzen kann es kurzzeitig zu einem schwächer ausgeprägten Nystagmus in die Gegenrichtung kommen.

Die Affektion der lateralen Bogengänge wird durch das rasche Drehen des Kopfes beim liegenden Patienten dokumentiert. Hierbei kommt es mit einem vergleichbaren zeitlichen Ablauf zu einem geotrop (d. h. zur Erde hin) oder ageotrop gerichteten Spontannystagmus.

► **Pathophysiologie.** Der Störung liegt die inadäquate Reizung in einem der 3 Bogengänge (vorwiegend dem posterioren) zugrunde, die zurückgeführt wird auf eine

- *Cupulolithiasis*: abgesprengte Partikel (Otolithen) aus dem Sakkulus oder Utrikulus des Labyrinths, die sich direkt der Cupula anhaften und die charakteristische Signalverarbeitung dieses normalerweise auf Kopfakzelerationen reagierenden Organs verändern, oder eine
- *Canalolithiasis*: abgesprengte, frei bewegliche Otolithenpartikel in der Endolymphe, die bei rascher Lageänderung die Haarzellen der Cupula biegen, womit es zu falschen Reizen kommt.

Nach einem *Lagerungsmanöver* (z. B. das Epley-Manöver für den hinteren Bogengang durch den Arzt) oder mit einem *Lagerungstraining* (durch den Patienten), bei dem diese Teile wieder aus dem Bogengang herausmanövriert werden, wird der Patient in der Regel beschwerdefrei, wobei es (in unterschiedlichen Intervallen) zu *Rezidiven* kommen kann.

Bleiben diese Drehschwindel allerdings therapierefraktär, müssen differenzialdiagnostisch vor allem der zentrale Lagenystagmus, ein beidseitiger oder multilokulärer benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel sowie andere zentralnervöse Läsionen in Betracht gezogen werden. Die wichtige Abgrenzung gegenüber dem zentralen Lagenystagmus ist klinisch durchführbar und in ► Tab. 19.8 zusammengefasst.

## 19.5.2 Akuter einseitiger partieller Ausfall des N. vestibularis (Neuritis vestibularis)

► **Klinik.** Leitsymptome des akuten einseitigen partiellen Ausfalls des N. vestibularis sind:

- über Tage anhaltender Drehschwindel
- Nausea
- Fallneigung
- gerichteter Spontannystagmus mit torsioneller Komponente
- Untererregbarkeit der betroffenen Seite in der kalorischen Prüfung

**Tab. 19.8** Charakteristische Unterschiede zwischen dem peripheren Lagerungsschwindel und dem zentralen Lageschwindel.

Beschwerden / Befunde	peripher	zentral
Latenz	5–10 s	beginnt sofort
Dauer	<30 s	persistiert meistens
Habituation	ja	nein
Nystagmusrichtung	immer gleich, horizontal-torsionell in Mittelstellung der Augen	kann wechseln, häufig ageotroper Nystagmus
Intensität	mit Nausea, stark	selten Nausea, mild
Reproduzierbarkeit	inkonsistent	meist konsistent
ageotrop: schlägt ungeachtet der Kopfseitenlage immer von der Erdoberfläche weg		

Kommt es zusätzlich zu *Hörstörungen*, handelt es sich um einen Befall des ganzen Labyrinths.

► **Differenzialdiagnose.** Differenzialdiagnostisch muss neben einem Morbus Ménière und Labyrinthläsionen anderer Ursache (luetische, bakterielle [insbesondere tuberkulöse] Labyrinthitis, selten Borreliose, Cogan-Syndrom I [rezidivierende Schwindelepisoden, Hörverlust, Keratitis, oft Vaskulitis, selten Aorteninsuffizienz]) auch an eine multiple Sklerose mit Herden an der myelinisierten Eintrittszone des N. vestibularis in den Pons oder in den Kernen des Ncl. vestibularis (dann ohne Hörstörungen) sowie an kleine lakunäre zerebrovaskuläre Infarkte in diesem Gebiet gedacht werden (s. ► Tab. 19.1).

Epidemische und saisonale Häufung sowie eine vorausgehende virale Erkrankung (Mumps, Masern, Mononukleose, virale Affektion des oberen Respirationstraktes) lassen häufig eine spezifische infektiöse Ätiologie vermuten, die aber meist nicht gesichert werden kann.

Der Herpes zoster oticus kann ebenfalls zum Bild eines akuten Labyrinthausfalls führen; wenn es zusätzlich zu einem Befall des N. facialis vom peripheren Typ kommt, liegt ein Ramsay-Hunt-Syndrom vor.

### 19.5.3 Morbus Ménière

► **Klinik.** Der Morbus Ménière ist gekennzeichnet durch die Symptomtrias

- rezidivierende Schwindelanfälle,
- einseitiger Tinnitus,
- einseitige, nach längerem Krankheitsverlauf persistierende Hypakusis.

Diese Trias klingt nach Minuten bis Stunden ab und geht mit zusätzlichen vegetativen Begleitsymptomen bis zum Auftreten von leichten *Bewusstseinsstörungen* oder gelegentlich einer *Synkope* einher. Sie stellt differenzialdiagnostisch meist keine Schwierigkeiten dar, obwohl es keine beweisenden vestibulären Untersuchungsbefunde gibt. Im Anfall besteht wegen der peripher-vestibulären Genese typischerweise ein richtungsbestimmter *Spontan-nystagmus*.

### 19.5.4 Vaskuläre Kompression des N. vestibularis

Bei der Kompression des N. vestibularis durch hirnnahe pulsierende Gefäße kann es bei Kopfbewegungen oder körperlicher Aktivität ebenfalls zu *Attackenschwindel mit Stand- und Gangunsicherheit* kommen. Die Abgrenzung gegenüber dem benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel wird ermöglicht durch das gleichzeitige Auftreten von

- Hörstörungen (Dysakusis),
- pulsierendem Tinnitus,

- Schmerzen im Gebiet des N. trigeminus und N. intermedius und
- evtl. anderen fokalen neurologischen Störungen.

Damit nimmt man als Erklärung für diesen Schwindel einen ähnlichen Mechanismus an, wie er auch für einige Formen der Trigeminusneuralgie oder für Fazialismyokymien diskutiert wird. Gemessen an den häufig (inzidentell) gefundenen Gefäßschlingen in diesem Gebiet, ist dieses Krankheitsbild aber sehr selten.

### 19.5.5 Perilymphfistel

Das Vorliegen einer Perilymphfistel muss in Betracht gezogen werden bei (teilweise kopflageabhängigem) Schwindel mit

- Tinnitus,
- sensoneuraler Hörstörung,
- Stand- und Gangunsicherheit sowie
- attackenweiser Verstärkung durch Pressmanöver (Husten, Schneuzen, Spielen eines Blasinstrumentes).

Sie kommt durch eine abnormale Kommunikation zwischen endolymphatischem Schlauch und Innenohr zu stande, die nach Trauma, Valsalva-Manöver, exzessivem Training, Innenohroperationen (Stapes), Barotrauma nach Fliegen oder Tauchen, erosiven Läsionen (Tumor [Cholesteatom]) oder entzündlichen Veränderungen (Lues, Yersinien) im Os petrosus sowie bei kongenitalen Malformationen (Mondini) oder einem großen vestibulokochleären Aquädukt auftreten kann.

#### **M!** Merke

Diese Anomalie ist schwierig und nur anamnestisch und klinisch zu diagnostizieren; schlüssige Zusatzuntersuchungen gibt es nicht. In seltenen Fällen kann eine Dünnschicht-cCT die Fistel darstellen.

Verwandt mit der Perilymphfistel ist das *Tullio-Phänomen*. Dabei kommt es bei rein akustischer Reizung zu vestibulären Störungen (Schwindel, Oszillopsie, Nystagmus), die auf eine abnorme Schallschwingungsübertragung auf den vestibulären Apparat zurückzuführen sind.

### 19.5.6 Bilaterale Vestibulopathie

Dieses Syndrom präsentiert sich mit

- Oszillopsien bei Kopfbewegungen und
- Gangataxie im Dunkeln.

Die Ätiologie dieser chronisch progredienten Erkrankung der Labyrinththe oder der Nn. vestibulares ist vielfältig und teilweise überlappend mit anderen peripher-vestibulären Krankheiten.

Tab. 19.9 Ototoxische Substanzen, Medikamente und Chemikalien (Auswahl).

Aminoglykoside	Schleifendiuretika	nichtsteroidale Anti-rheumatische	Zytostatika	Antibiotika	Chemikalien
Amikacin	Bumetanid	Ibuprofen	Carboplatin	Capreomycin	Arsen
Gentamycin	Etacrynsäure	Indometacin	Cisplatin	Erythromycin	Blei
Kanamycin	Furosemid	Naproxen	Vincristin	Minocyclin	Butylnitrat
Neomycin	Torsemid	Salizylat		Polymyxin E/B	CO
Netilmicin				Vancomycin	Hexan
Paromomycin				Viomycin	Mangan
Streptomycin					Quecksilber
Tobramycin					Strychnin
					Styren
					Toluuen
					Trichlorethylen
					Xylen
					Zink

**Oszilllopsien** sind Scheinbewegungen von Objekten, die bei mangelhafter oder fehlender Kompensation von Eigenbewegungen durch das vestibuläre System auftreten, sodass das visuelle System hochfrequente Störungen nicht schnell genug erfassen kann und damit die Blickachse destabilisiert wird. Schwindelbeschwerden stehen wegen des gleichzeitigen Ausfalls beider Labyrinth selten im Vordergrund und treten meistens nur vorübergehend zu Beginn der Krankheit, deren Verlauf zudem nicht einheitlich ist, auf.

Differenzialdiagnostisch müssen in Betracht gezogen werden:

- Morbus Ménière
- ototoxische Substanzen (► Tab. 19.9)
- autoimmun vermittelte Innenohrstörungen
- familiäre Vestibulopathien
- zentral-vestibuläre Störungen:
  - Neuropathie
  - Gefäßanomalien im vertebrobasilären Stromgebiet
  - zerebelläre Degeneration verschiedenster Ätiologie
  - kongenitale Malformationen
  - Meningitis

## 19.5.7 Traumatischer Schwindel

Nach einem Schädel-Hirn- oder HWS-Trauma kommt es oft zu Schwindelbeschwerden, die je nach Lokalisation der Störung mit den entsprechenden optomotorischen oder anderen fokalen neurologischen Befunden einhergehen. Diese Form des Schwindels stellt damit eine artifizielle Gruppierung dar.

Am häufigsten ist die Verletzung der Labyrinth mit Absprengung von Otolithen, die zu einem passageren peripher-vestibulären Ausfallsyndrom führt, das bei erhaltenen Hirnstamm-Kleinhirn-Strukturen nach Tagen bis einigen Wochen voll kompensiert ist, sofern der Patient nicht (iatrogen) immobilisiert wird.

## 19.6 Zentral-vestibulärer Schwindel

Bei zentral-vestibulären Formen des Schwindels muss differenzialdiagnostisch zwischen *globalen* oder *fokalen zerebralen* Störungen und *allgemeinen* Erkrankungen mit (passagerer) Mitbeeinträchtigung zerebraler Funktionen, insbesondere bei kardiovaskulären und pneumologischen Krankheiten (hypoxische Enzephalopathie) sowie Hepatopathien und Nephropathien (toxisch/metabolische Enzephalopathie) unterschieden werden.



### Merke

Ganz besondere Beachtung ist den verwendeten Medikamenten zu schenken, da diese die häufigste Ursache des zentral-vestibulären Schwindels sind.

Fließend sind die Übergänge zu Krankheiten aus dem psychiatrischen Formenkreis; oft können diese Schwindel mit guter Anamnese auf eine (vielleicht nur kurze) Episode mit vestibulären Störungen zurückgeführt werden, die aber wegen der Persönlichkeitsstruktur des Patienten ungünstig fixiert wurden.

Zur Abgrenzung zwischen peripher- und zentral-vestibulären Ursachen des Schwindels müssen immer auch Fehlen oder Vorkommen dieser warnenden Hinweise (HINTS) bei der Untersuchung beachtet werden:

- H: Head
- I: Impulse Test (Kopf-Impuls-Test)
- N: Nystagmus
- T: Test der
- S: Skewness

Insbesondere muss beim Fehlen eines pathologischen Kopf-Impuls-Tests eine meist zerebelläre zentral-vestibuläre Genese des Schwindels in Betracht gezogen werden.

► **Chronische Erkrankungen.** Bei chronisch progredienten Erkrankungen, die entweder diffus oder (multi-)fokal das zentrale Nervensystem beeinträchtigen, kann es zu mehr oder weniger ausgeprägten, vielfach diffus beschriebenen und fluktuierenden Schwindelbeschwerden kommen (vgl. Kap. 19.3.1), die auf die Desintegration von kortikalen und subkortikalen Strukturen und damit Zerfall der Raumkonstanz zurückgeführt werden können (vgl. ▶ Abb. 19.1 und ▶ Abb. 19.2). Infrage kommen

- vaskuläre Erkrankungen (subkortikale arteriopathische Enzephalopathie),
- demyelinisierende Erkrankungen (multiple Sklerose),
- nutritive Erkrankungen (Wernicke-Enzephalopathie),
- toxisch/metabolische Erkrankungen (Morbus Wilson),
- heredodegenerative Erkrankungen (Parkinson-Syndrom).

Speziell im *zentral-vestibulären System* können Läsionen der zentralnervösen neuronalen Signale vorliegen (vgl. ▶ Abb. 19.13 und ▶ Abb. 19.14).

Es handelt sich um Läsionen von

- optomotorischen Efferenzkopien aus supranukleären Kernen,
- afferenten Signalen, die
  - indirekt (Thalamus) oder direkt zum Kortex gelangen,
  - in das Vestibulozerebellum geführt werden,
- motorischen Feedback-Signalen vom Kortex in
  - Thalamus,
  - Basalganglien,
  - Substantia nigra.

Ungleich den vorwiegend stereotypen peripher-vestibulären Störungen sind die Beschwerden hier vielfältig, und der Schwindel steht häufig nicht im Vordergrund. Die Befunde sind entsprechend der Grundkrankheit geprägt durch globale oder fokale neurologische Ausfälle mit oder ohne qualitative und/oder quantitative Bewusstseinsstörungen. Die optomotorischen Ausfälle sind nicht immer fassbar. Oft zerfallen initial komplexe Funktionen der visuomotorischen Transformation mit vorwiegender Beeinträchtigung der Sakkadensteuerung oder der langsamen Augenfolgebewegungen. Wegen ihrer diagnostischen Besonderheiten sind einige Formen im Folgenden dargestellt.

## 19.6.1 Basilarismigräne

Bei der Basilarismigräne kommt es neben einem peripher- oder zentral-vestibulären Schwindel meistens zu einem vielfältigen Bild von (typischerweise bilateralen) fokalen neurologischen Ausfällen des Hirnstamms. Der Schwindel ist selten Leitmotiv der differenzialdiagnostischen Überlegungen, bei denen vor allem die Möglichkeit einer *Thrombose der A. basilaris* in Betracht gezogen werden muss.

## 19.6.2 Vestibuläre Migräne

Bei dieser Form der Migräne, bei der selektiv nur vestibuläre Strukturen befallen sind, besteht das Bild eines akuten peripher-vestibulären Ausfalls ohne Hörstörung, der differenzialdiagnostisch vor allem gegenüber dem *Morbus Ménière*, der sehr selten atypischerweise auch ohne Hörstörungen verlaufen kann, abgegrenzt werden muss. Gelegentlich können hierbei fokale neurologische Störungen, vor allem optomotorische Ausfälle (richtungsbestimmter Nystagmus, Blickrichtungsnystagmus), auch im Intervall gefunden werden.

## 19.6.3 Vestibuläre Epilepsie

*Zerebrale Anfälle*, die ihren Ursprung in parietotemporalen oder parietookzipitalen Arealen haben, können sehr selten u. a. eine Aura mit Schwindel aufweisen. Wenn zusätzlich typische Anfallssymptome (visuelle Illusionen oder Halluzinationen, motorische Automatismen, komplexe vegetative Störungen mit Puls- oder Blutdruckabfall, gastrischen Missemmpfindungen, Urin- oder Stuhlabgang) auftreten oder es sekundär zu einer Generalisierung des Anfalls kommt, bestehen keine diagnostischen Zweifel.

## 19.6.4 Propriozeptiver und multisensorischer Schwindel

► **Klinik und Ätiologie.** Wegweisend bei diesen Formen des Schwindels ist die gute Kompensation der verminderten, fehlenden oder pathologisch veränderten somatosensiblen Signale durch visuelle Afferenzen. Die Schwindelbeschwerden mit teilweise immobilisierender Stand- und Gangunsicherheit und Stürzen treten typischerweise erst im Dunkeln auf.

Differenzialdiagnostisch im Vordergrund stehen hier:

- *Polyneuropathien* (Diabetes mellitus, Alkoholkrankheit, paraneoplastische Ursachen)
- *Polyradikulo(neuro)pathien* (sensibles Guillain-Barré-Syndrom)
- *Myelopathien mit Befall der Hinterstränge* (Trauma, extramedullärer Tumor, Tabes dorsalis, funikuläre Myelose, Friedreich-Ataxie)

Sie müssen sorgfältig gesucht und abgeklärt werden.

► **Multisensorischer Schwindel.** Diese Form des Schwindels ist zudem eines der wichtigsten Elemente des sog. multisensorischen Schwindels, der durch einen Summationseffekt von – im Einzelnen häufig nur geringen – Störungen der Afferenzen entsteht mit:

- *okulärem Schwindel* (Refraktion, Krankheiten der brechenden Medien oder der Retina)
- *peripher-vestibulärem Schwindel* (mit Hypakusis)
- *propriozeptivem Schwindel* bei (sensibler) Polyneuropathie

**Merke**

Der multisensorische Schwindel stellt eine der häufigsten Ursachen der Lebenseinschränkung beim älteren Patienten dar.

Gerade in diesem Fall müssen die einzelnen Elemente genau abgeklärt werden, da u.U. mit nur geringem therapeutischem Aufwand (neue Brille, Kataraktoperation, Hörgerät, orthopädische Hilfen, Gangschulung) dem Patienten wesentlich geholfen werden kann.

## 19.6.5 Paroxysmale Dysarthro-phonie und Ataxie

Diese Störung tritt vor allem bei Patienten mit einer demyelinisierenden Krankheit (*multiple Sklerose*) auf. Durch ephaptische Erregung von nur teilmeylinisierten Axonen kommt es im Rahmen einer Hyperventilation und/oder bei körperlicher Belastung zu kurzen Attacken mit Schwankschwindel und Extremitätenataxie. Dieser Pathomechanismus ist möglicherweise auch verantwortlich für die gelegentlich bei einer schweren (psychogenen) Hyperventilation zu beobachtenden Schwindelattacken mit eindrücklichem, aber rasch abklingendem Spontanystagmus.

## 19.6.6 Psychophysischer Schwindel

Sowohl *depressive Verstimmungen* als auch *schizoaffektive Psychosen* können mit diffusen oder bizarren Schwindelbeschwerden einhergehen. Die Untergruppe der phobischen Schwankschwindel bezeichnet eine klinisch wichtige psychosomatische Störung mit Schwindel.

## Phobischer Schwankschwindel

Hierbei löst eine individuell stereotype Situation eine Attacke mit Schwankschwindel, Stand- und Gangunsicherheit aus, wobei es im Verlauf zunehmend zu einem invalidisierenden Vermeidungsverhalten kommen kann. Brandt und Dieterich haben diese Störung 1986 beschrieben und diagnostische Kriterien erarbeitet:

- Der Patient klagt über Schwankschwindel und subjektive Stand- und Gangunsicherheit bei normalem neurologischem Befund und unauffälligem Gleichgewichtstest (otoneurologische Untersuchungen).
- Der Schwindel wird beschrieben als eine fluktuierende Unsicherheit von Stand und Gang mit attackenartigem Fallgefühl und Sturz, z.T. nur als unwillkürliche Körperschwankung für den Bruchteil einer Sekunde empfunden.

- Die Attacken treten oft in typischen Situationen auf, die auch als externe Auslöser anderer phobischer Syndrome bekannt sind.
- Im Verlauf entsteht eine Generalisierung mit zunehmendem Vermeidungsverhalten gegenüber auslösenden Reizen. Während oder kurz nach dieser Attacke werden (häufig erst auf Befragen) Angst und vegetative Missemmpfindungen angegeben, wobei die meisten Patienten auch über Schwindelattacken ohne Angst berichten.
- Patienten mit phobischem Schwankschwindel weisen häufig zwanghafte Persönlichkeitszüge und eine reaktiv-depressive Symptomatik auf.
- Der Beginn der Erkrankung lässt sich häufig auf eine initial organische vestibuläre Erkrankung oder besondere Belastungssituation zurückverfolgen.

## Literatur

- [1] Baloh RW, Kerber K. Baloh and Honrubia's Clinical Neurophysiology of the Vestibular System. Contemporary neurology series. 4th. ed. Oxford: Oxford University Press; 2011
- [2] Bisdorff AR, Staab JP, Newman-Toker DE. Overview of the International Classification of Vestibular Disorders. Neurol Clin 2015; 33: 541–550, vii
- [3] Brandt T, Dichgans J, Diener HC. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Stuttgart: Kohlhammer; 2003
- [4] Brandt T, Dieterich M. Phobischer Attacken-Schwankschwindel, ein neues Syndrom? Münch Med Wochenschr 1986; 128: 247–250
- [5] Edlow JA, Newman-Toker DE. Medical and nonstroke neurologic causes of acute, continuous vestibular symptoms. Neurol Clin 2015; 33: 699–716, xi
- [6] Hess K, Steck AJ. Neurologie-Kompendium. Bern: Hans Huber; 2002
- [7] Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ et al. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. Stroke 2009; 40: 3504–3510
- [8] Kerber KA, Newman-Toker DE. Misdiagnosing dizzy patients: common pitfalls in clinical practice. Neurol Clin 2015; 33: 565–575, viii
- [9] Lee SH, Kim JS. Acute diagnosis and management of stroke presenting dizziness or vertigo. Neurol Clin 2015; 33: 687–698, xi
- [10] Leigh RJ, Zee DS. The neurology of eye movements. Contemporary neurology series. 5th. ed. Oxford: Oxford University Press 2015
- [11] Mumenthaler M, Mattle H, Hrsg. Neurologie, 13. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012
- [12] Newman-Toker DE, Curthoys IS, Halmagyi GM. Diagnosing stroke in acute vertigo: The HINTS family of eye movement tests and the future of the "Eye ECC". Semin Neurol 2015; 35: 506–521
- [13] Posner JB, Saper B, Schiff ND et al. The diagnosis of stupor and coma. Contemporary neurology series. 4th. ed. Oxford: Oxford University Press; 2007
- [14] Post RE, Dickerson LM. Dizziness: a diagnostic approach. Am Fam Physician 2010; 82: 361–368, 369
- [15] Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Adams & Victor's principles of neurology. 10th. ed. Boston: McGraw-Hill Professional; 2014
- [16] Schwarz und Neuroophthalmology: a brief vademecum. Eur J Radiol 2004; 49: 31–63
- [17] Tarnutzer AA, Holy J, Straumann D et al. Die aktuellsten Entwicklungen in der Schwindeldiagnostik. Swiss Medical Forum 2016; 16: 369–374
- [18] Welgampola MS, Bradshaw AP, Lechner C et al. Bedside assessment of acute dizziness and vertigo. Neurol Clin 2015; 33: 551–564, vii

## **Kapitel 20**

### **Synkopen und andere kurz dauernde Bewusstseinsverluste**

20.1	Überblick und Einteilung	612
20.2	Differenzialdiagnostisches Management	616
20.3	Vorübergehende Bewusstlosigkeit ohne globale zerebrale Hypoperfusion	624
20.4	Situationen ohne Bewusstlosigkeit, die mit einer Synkope verwechselt werden	625

# 20 Synkopen und andere kurz dauernde Bewusstseinsverluste

M. Christ, A. Zeller

## 20.1 Überblick und Einteilung

### Kernpunkte



- Das Leitsymptom Synkope/Beinahe-Synkope ist häufig und tritt in allen Altersgruppen auf. Während ihres Lebens erleiden etwa 40 % der Menschen eine Synkope.
- Wenige Patienten mit Synkope stellen sich zur medizinischen Abklärung beim Hausarzt oder in der Notaufnahme vor.
- Synkopen lassen sich in kardiale Synkopen, Reflexsynkopen, Synkopen im Rahmen einer orthostatischen Intoleranz und unklare Synkopen unterteilen. Kardiale Synkopen, die Folgen einer Dysrythmie oder eine strukturellen Herzkrankheit sind, sind mit einer ungünstigen Prognose assoziiert.
- Die diagnostische Abklärung einer Synkope bzw. eines kurz dauernden Bewusstseinsverlusts erfordert aufgrund der heterogenen Ursachen eine sehr differenzierte Vorgehensweise, die sich insbesondere auf die ausführliche Anamneseerhebung stützt. Diese leitet die weitere Abklärung.
- Reflexsynkopen und Synkopen im Rahmen einer orthostatischen Intoleranz sind meist gutartig. Es muss dennoch nach akuten lebensbedrohlichen Erkrankungen gesucht werden, da diese auch hier die Prognose einschränken können.
- Verschiedene andere kurz dauernde Bewusstseinsverluste (epileptischer Krampfanfall, metabolische Störungen, Intoxikation) können mit einer Synkope verwechselt werden. Anamnestische Angaben unterstützen bei der Differenzialdiagnose.
- Die Basisuntersuchung zur Abklärung der Synkope und anderer kurz dauernder Bewusstseinsverluste umfasst eine differenzierte Anamneseerhebung, die körperliche Untersuchung, ein 12-Kanal-EKG und ggf. einen Orthostase-Test.
- Eine radiologische Bildgebung des Kopfes (CT), die Farbdoppleruntersuchung von hirnversorgenden Arterien, die Elektroenzephalografie und die Röntgenuntersuchung des Thorax sind in der Routine bei fehlenden anamnestischen Hinweisen für eine prognostisch ungünstige Ätiologie zur Abklärung der Synkope nicht erforderlich.

### 20.1.1 Definition, Epidemiologie

#### Definition



Unter „Synkope“ versteht man

- eine kurzdauernde, selbstlimitierte Bewusstlosigkeit infolge
- einer vorübergehenden globalen zerebralen Minderdurchblutung,
- die meist mit einem muskulären Tonusverlust assoziiert ist und zu einem Niedergleiten oder einem Sturz der betroffenen Person führt.

Eine Synkope (Beinahe-Synkope) ist charakterisiert durch den plötzlichen Beginn, ihre kurze Dauer (wenige Minuten) und die spontane komplett Erholung. Betroffene Patienten sind nach dem „Erwachen“ umgehend orientiert und ansprechbar. Eine retrograde Amnesie ist bei der Synkope selten.

► **Folgen von Synkopen.** Eine Synkope kann wegen des Tonusverlusts Ursache für einen Sturz sein. Kommt es zu einem Sturz, können durch Fehlen der intuitiven Schutzreflexe bei Betroffenen schwerste Verletzungen (Gesichtsverletzungen, Schädelbruch, Frakturen der Extremitäten oder des Thorax) auftreten. Diese Verletzungen sind gelegentlich so schwer und eindrucksvoll, dass die zugrunde liegende Ursache in den Hintergrund tritt und die Ursache der Synkope und damit die vitale Gefährdung des Patienten übersehen wird.

► **Epidemiologie.** Synkopen treten in der Bevölkerung sehr häufig und in gleicher Inzidenz bei Männern und bei Frauen auf. Die kumulative Inzidenz, eine Synkope während des Lebens zu erleiden, liegt bei etwa 40 %. Die Vorstellungsraten wegen einer Synkope ist in Hausarztpraxen deutlich höher als in Notaufnahmen (9,3 versus 0,7 pro 1000 Patientenjahre); nur rund 1 % der Betroffenen suchen eine Notaufnahme auf. Bei Patienten unter 40 Jahren ohne bekannte Herzkrankung findet sich selten eine lebensbedrohliche Ätiologie der Synkope. Die Inzidenz ist bimodal mit häufigen synkopalen Ereignissen im Alter um 20 und im Alter um 80 Jahre (► Abb. 20.1). Sie nimmt mit dem Alter zu und steigt insbesondere bei über 70-Jährigen steil an.

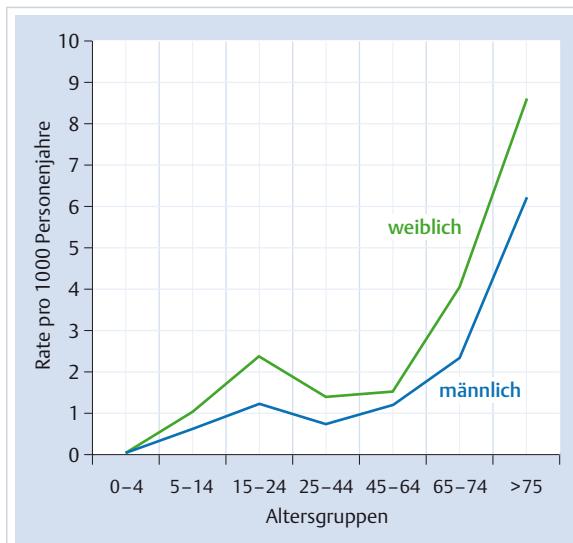


Abb. 20.1 Altersabhängige Inzidenz einer ersten Synkope. Patienten stellen sich mit einer ersten Synkope meist in einer Hausarztpraxis vor [13].

## 20.1.2 Differenzialdiagnostisch relevante Pathophysiologie

### Beinahe-Synkope

In der Hausarztpraxis und auch in der Notaufnahme stellen sich auch Patienten vor, die über eine kurzdauernde „Benommenheit“ oder einem „Schummrig werden vor den Augen“ berichten. Bei ihnen treten ähnliche Begleitsymptome auf wie bei Patienten, die eine vollständige Bewusstlosigkeit im Rahmen einer Synkope erleiden. Dieser vorübergehende, aber nicht zur vollständigen Bewusstlosigkeit führende Zustand wird als „Beinahe-Synkope“ bezeichnet. Umgangssprachlich und damit unpräzise wird dieser Zustand als „Kollaps“, „Präsynkope“, vorübergehende „Kreislaufschwäche“ oder ganz allgemein als „Schwächegefühl“ oder „vorübergehende Benommenheit“ beschrieben.

#### Merke

Beinahe-Synkope und Synkope sind Ausprägungsformen einer Krankheitsentität: Die „Beinahe-Bewusstlosigkeit“ ist dabei keinesfalls mit einer besseren Prognose assoziiert und erfordert ebenfalls eine sorgfältige diagnostische Abklärung.



In den folgenden Abschnitten wird der Begriff „Synkope“ für beide Ausprägungsformen verwendet.

### Andere kurz dauernde Bewusstseinsverluste

Von einer Synkope zu unterscheiden sind andere Formen einer vorübergehenden Bewusstlosigkeit („nicht synkopale“ Bewusstlosigkeit). Manche der in ► Abb. 20.2 genannten Störungen führen zu einem Sturz, ohne dass der Betroffene bewusstlos ist, und werden ebenfalls gelegentlich als Synkope fehlinterpretiert. In der angelsächsischen Medizintradition wird von einer vorübergehenden Bewusstlosigkeit gesprochen („Transient Loss of Consciousness – T-LOC“).

### 20.1.3 Einteilung einer Synkope/ Beinahe-Synkope nach Ursachen

Die Endstrecke der Abläufe, die zum Auftreten einer Synkope führen, ist bei allen Arten von Synkopen gleich: Durch die plötzliche Unterbrechung des zerebralen Blutflusses von ca. 5–8 s bzw. durch die vorübergehende Senkung des systolischen Blutdrucks unter 60 mmHg kann es zu einer kurzen, selbstlimitierten Bewusstlosigkeit kommen. In der Originalliteratur und auch im klinischen Alltag werden unterschiedlichste Nomenklaturen verwendet, um Synkopen zu klassifizieren. Zur korrekten Diagnostik sollte die Nomenklatur der aktuellen Leitlinien der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft unter Berücksichtigung der pathophysiologischen und klinischen Aspekte verwendet werden (► Tab. 20.1).

### Reflexsynkope

Einer Reflexsynkope liegt eine heterogene Gruppe von Ursachen zugrunde, bei denen die normalerweise vorhandene Regulation der peripheren Zirkulation unzureichend ist. Über neuronale Reflexwege vermittelt, kommt es zu einer Vasodilatation der peripheren Widerstandsgefäß und/oder zu einer Bradykardie. Dies ist mit einer Absenkung des arteriellen Blutdrucks und einer Abnahme der globalen zerebralen Perfusion assoziiert. Die Reflexsynkope wird wie folgt klassifiziert:

- Von einer vasodepressiven Synkope wird gesprochen, wenn eine Hypotension überwiegt.
- Eine kardioinhibitorische Synkope liegt vor, wenn eine symptomatische Bradykardie oder eine Asystolie überwiegt.
- Der Begriff „gemischte Ursache“ wird verwendet, wenn beide Mechanismen vorliegen und klinisch keine Differenzierung möglich ist.

Eine Reflexsynkope wird in der klinischen Praxis auch nach dem auslösenden Trigger (*situative Synkope*) bezeichnet, der die afferente Nervenbahn beeinflusst (z. B. Miktionssynkope, Defäkationssynkope oder Hustensynkope). Die Begrifflichkeit *vasovagale* Synkope wird verwendet, wenn typische prodromale Symptome einer au-



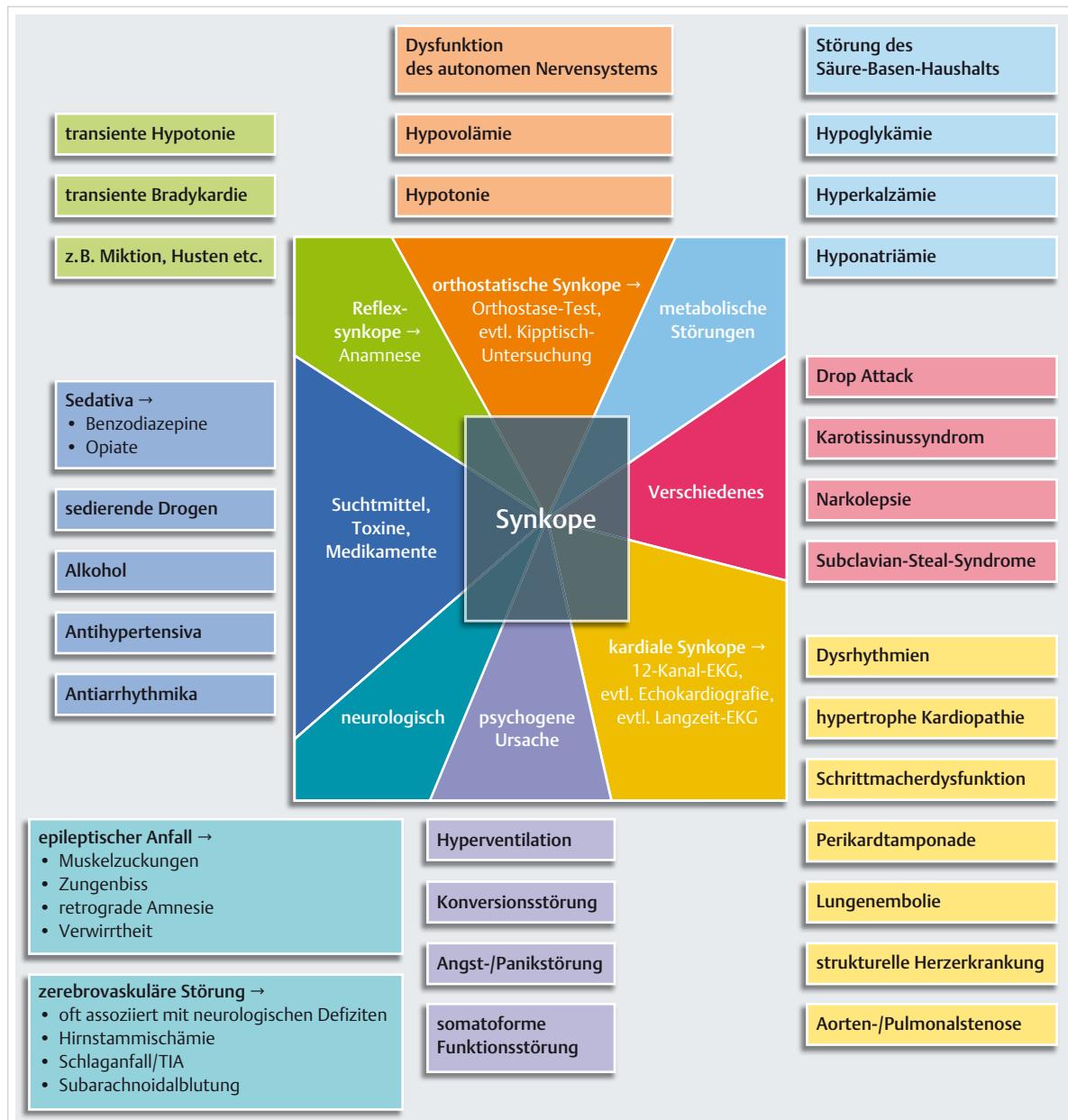


Abb. 20.2 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Synkope. TIA: transitorische ischämische Attacke.

tonomen Aktivierung vorliegen (Schwitzen, Blässe, Übelkeit). Der Begriff Synkope bei *hypersensitivem Karotissinusknopen* wird gebraucht, wenn eine einfache mechanische Manipulation am Karotissinus zu einer Synkope führt. Von einer *atypischen Reflexsynkope* wird gesprochen, wenn anamnestisch die Beschwerdesymptomatik am ehesten einer Reflexsynkope zuzuordnen ist, aber kein Auslöser erkennbar ist und keine strukturelle Herz-erkrankung vorliegt.

## Orthostatische Synkope

Eine Synkope aufgrund einer orthostatischen Hypotension ist definiert als vorübergehende Bewusstlosigkeit aufgrund eines pathologischen Blutdruckabfalls beim Aufstehen. Von der „klassischen hypotensiven Synkope“ gesprochen, wenn der Blutdruck um mehr als 20 mmHg systolisch bzw. 10 mmHg diastolisch innerhalb der ersten 3 min nach dem Stehen abfällt.

**Tab. 20.1** Klassifikation von Synkopen nach Ursachen geordnet.

vasovagal/neuronal vermittelt	orthostatisch/hypotensiv	kardial/kardiovaskulär
<b>typisch neuronal vermittelt (vasovagal)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angst</li> <li>• schwere Schmerzen</li> <li>• schwere emotionale Belastung</li> <li>• interventionelle Eingriffe</li> <li>• Valsalva-Manöver (z. B. Krafttraining)</li> <li>• Atemmanöver</li> </ul> <b>situativ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nach Anstrengung</li> <li>• Husten</li> <li>• Urinieren</li> <li>• Defäkation</li> <li>• Erbrechen</li> <li>• Schlucken</li> <li>• Lachen</li> <li>• Karotissinus-Stimulation/-Überempfindlichkeit</li> </ul>	<b>Hypovolämie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämorrhagie</li> <li>• Dehydrierung</li> <li>• Diarröh</li> <li>• Erbrechen</li> <li>• distributiv (z. B. Sepsis, Anaphylaxie, Pankreatitis)</li> </ul> <b>autonomes Versagen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• primäres (z. B. Pure Autonomic Failure Syndrome)</li> <li>• sekundäres (medikamenteninduziert)</li> </ul>	<b>Dysrhythmien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zweit-/drittgradiger atrioventrikulärer Block</li> <li>• Vorhofflimmern/-flattern</li> <li>• ventrikuläre Tachykardie</li> <li>• kranker Sinusknoten</li> <li>• Torsade-de-Pointes-Tachykardie („Spitzentorsade“)</li> <li>• supraventrikuläre Tachykardie</li> <li>• Präexzitation</li> <li>• Long-QT-Syndrom</li> <li>• Short-QT-Syndrom</li> <li>• Brugada-Syndrom</li> <li>• arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie</li> <li>• Schrittmacherfehlfunktion</li> <li>• medikamenteninduziert (proarrhythmisch)</li> </ul> <b>strukturelle Herzerkrankung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• relevante Klappenvitien (Aortenstenose, Mitralklappenstenose, Trikuspidalstenose)</li> <li>• Kardiomyopathie</li> <li>• kongenitale Herzerkrankungen</li> <li>• Myxom</li> <li>• Perikarderguss</li> <li>• Aortendissektion</li> <li>• Myokardinfarkt</li> <li>• schwere kongestive Herzerkrankungen</li> <li>• pulmonale Hypertonie</li> <li>• Lungenarterienembolie</li> <li>• Subclavian-steal-Syndrom</li> </ul>

Klinisch ergeben sich – trotz der klaren Definition – Überschneidungen mit der Reflexsynkope. Die Differenzialdiagnose stellt eine große Herausforderung dar. Gerne wird auch der Begriff der „orthostatischen Intoleranz“ verwendet, da neben dem eigentlichen Ereignis auch andere Symptome wie Benommenheit, Schwäche, Müdigkeit, Lethargie, Palpitationen, Seh- und Hörstörungen berichtet werden.

## Kardiale Synkope

Bei der „kardialen Synkope“ wird zwischen strukturellen Herzerkrankungen und Dysrhythmien (tachykardie bzw. bradykardie Herzrhythmusstörungen) als Ursache unterschieden:

► **Dysrhythmien.** Dysrhythmien sind eine sehr häufige Ursache von kardialen Synkopen. Die hämodynamische Einschränkung ist Folge eines durch eine Tachykardie oder Bradykardie bedingten Abfalls des Herzzeitvolumens und nachfolgend des zerebralen Blutflusses. Die verschiedenen Dysrhythmien sind in ► Tab. 20.1 (kardiale Ursache) zusammengestellt. Differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen ist, dass Brady- und Tachyarrhythmien auch durch Medikamente wie Antiarrhythmika oder Psychopharmaka ausgelöst werden können.

► **Strukturelle Herzerkrankungen.** Zahlreiche strukturelle Veränderungen des Herzens können ebenfalls die Fähigkeit des Herzens einschränken, das Herzzeitvolumen bei Bedarf zu erhöhen. Die häufigsten Ursachen kardialer Synkopen aufgrund einer strukturellen Herzkrankung sind in ► Tab. 20.1 (kardiale Ursache) zusammengestellt.

## Synkope unklarer Ursache

Ein Teil der Synkopen wird auch bei ausführlicher und umfassender Untersuchung der Patienten nicht klar einer bestimmten Ursache zuzuordnen sein. Es ist wichtig, die nicht identifizierte Ursache einer Synkope als solche zu benennen und auch in der ärztlichen Dokumentation zu beschreiben („Synkope unklarer Ursache“). Dies ermöglicht die Zuweisung in spezielle Untersuchungszentren („Synkopeneinheiten“) und löst weitere zielführende Abklärungsschritte aus. Bei mehrfachem Auftreten derartiger Ereignisse können spezielle diagnostische Maßnahmen (z. B. implantierbarer Loop-Rekorder, Event-Rekorder etc.) zu einer Klärung eines möglichen rhythmogenen Ereignisses führen (► Abb. 20.3).



## 20.2 Differenzialdiagnostisches Management

### 20.2.1 Allgemeines Vorgehen

Meist suchen Patienten mit vorübergehender Bewusstlosigkeit (bzw. Beinahe-Bewusstlosigkeit oder Sturz) den Arzt auf, wenn die gesundheitliche Störung nicht mehr vorhanden ist. Die große Herausforderung für den betreuenden Arzt ist es, unter völlig beschwerdefrei wirkenden Patienten, den zu erkennen, der eine vital bedrohliche Erkrankung aufweist. Das diagnostische Vorgehen ist in ► Abb. 20.3 zusammengestellt. Meist sind Anamneseerhebung und die genannten einfachen Untersuchungsmethoden ausreichend, um die richtige Diagnose zu stellen. Bei der unselektiven Anwendung von aufwendigen technischen Untersuchungen werden unnötig Ressourcen verbraucht. Außerdem können diese im Einzelfall den Patienten verunsichern (wie auch den behandelnden Arzt) oder durch unerwünschte Wirkungen von technischen Untersuchungsmethoden (z. B. Röntgenstrahlung) bzw. durch die Fehlinterpretation von Untersuchungsergebnissen schaden.

► **Schritt 1.** Der erste Schritt bei der diagnostischen Abklärung des Hilfesuchenden ist das Erkennen des Symptoms der „vorübergehenden Bewusstlosigkeit“ oder „Beinahe-Bewusstlosigkeit“.

- **Klinische Frage:** Liegt eine vorübergehende Bewusstlosigkeit/Beinahe-Bewusstlosigkeit vor?

► **Schritt 2.** Im nächsten Schritt muss die Frage geklärt werden, ob eine Synkope Ursache der vorübergehenden Bewusstlosigkeit ist. Es ist wichtig, synkopale von anderen Ursachen der vorübergehenden Bewusstlosigkeit zu differenzieren. Hilfestellung können gezielt eingesetzte Fragen geben, die die Diagnostik einer synkopalen bzw. Bewusstlosigkeit anderer Ursache ermöglichen (► Tab. 20.2, ► Tab. 20.3 und ► Abb. 20.4). Bei Verdacht auf eine nicht synkopale Bewusstlosigkeit ist es durchaus möglich, die Unsicherheit in der Diagnosestellung entsprechend zu formulieren und sich erst im weiteren Verlauf festzulegen (z. B. „vorübergehende Bewusstlosigkeit unklarer Ätiologie“).

- **Diagnostische Frage:** Liegt eine Synkope (Beinahe-Synkope) vor?

► **Schritt 3.** Liegt eine vorübergehende Bewusstlosigkeit vor und ist der muskuläre Tonusverlust durch eine globale Minderperfusion zu erklären, erfolgt die weitere diagnostische Abklärung.

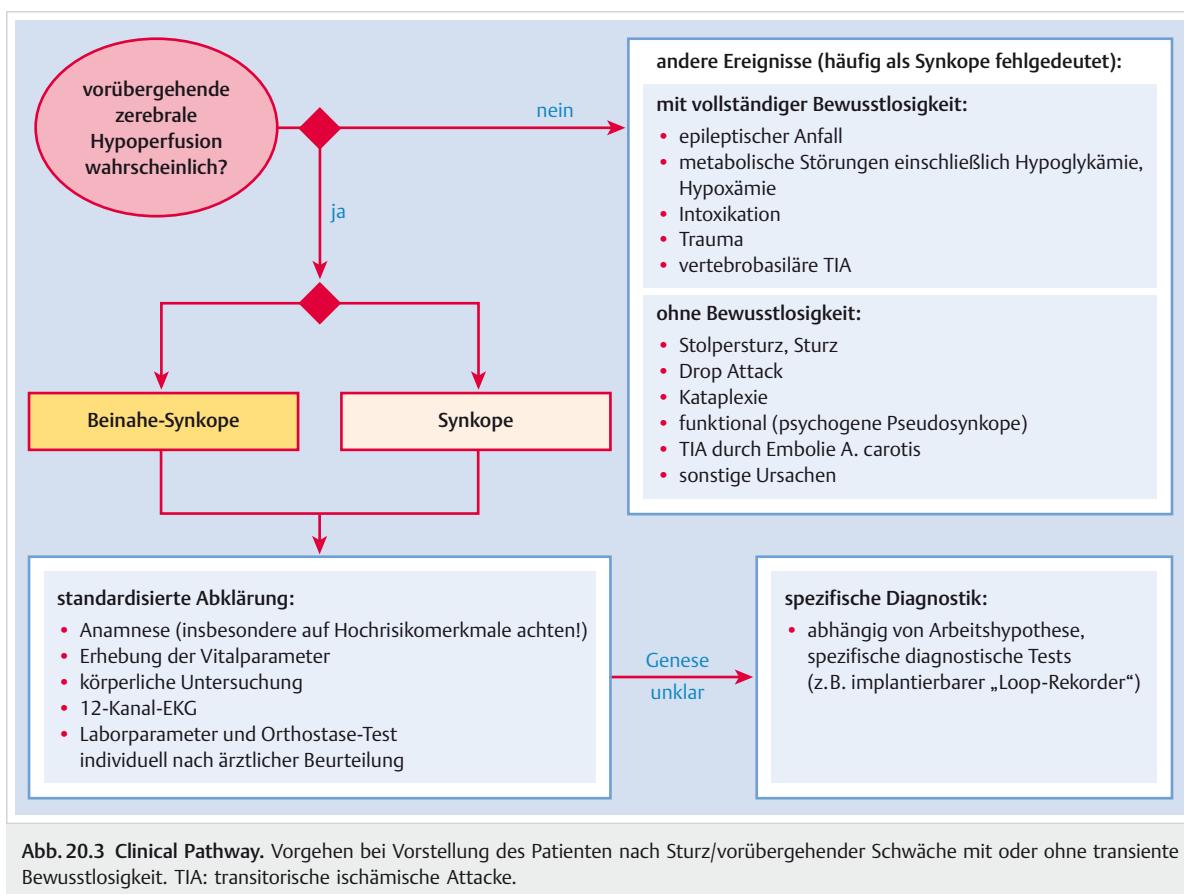


Abb. 20.3 Clinical Pathway. Vorgehen bei Vorstellung des Patienten nach Sturz/vorübergehender Schwäche mit oder ohne transiente Bewusstlosigkeit. TIA: transitorische ischämische Attacke.

**Tab. 20.2** Elemente der Anamnese, die eine Einordnung der Synkope erleichtern/ermöglichen.

Gliederung	Fragen
vor dem Ereignis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• körperliche Aktivität           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ während oder nach einer körperlichen Belastung</li> <li>◦ während oder nach dem Aufstehen</li> <li>◦ in liegender Körperposition</li> <li>◦ während oder unmittelbar nach Miktion/Defäkation/Husten/Erbrechen/Schlucken/Lachen</li> </ul> </li> <li>• Prodromi: Schwindelgefühl, Benommenheit, Blässe, Schweißausbruch, Sehstörungen, Wärme</li> <li>• Umstände: längeres Stehen, stickige oder überfüllte Räume, postprandial, Schmerzen oder Angstgefühl, interventionelle Eingriffe, Bewegung des Kopfes</li> </ul>
zum Zeitpunkt des Ereignisses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• assoziierte Symptome: Palpitationen, Brustschmerz, in Schultern/Arme/Hals oder Rücken ausstrahlende Schmerzen, ziehende Rückenschmerzen, Bauchschmerzen, Atemnot, pleuritische Thoraxschmerzen, plötzliche (vernichtende) Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Lähmungen, Meläna, Diarröhö, Fieber, Schwäche etc.</li> <li>• Zeitverlauf der Symptome (kurz, andauernd, plötzlich)</li> </ul>
nach dem Ereignis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• assoziierte Symptome (s. o.)</li> <li>• Urin-/Stuhlinkontinenz, Zungenbiss</li> <li>• Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwäche, Muskelschmerzen, Verletzungen</li> </ul>
Fremdanamnese (Informationen von anwesenden Personen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sturz/Trauma           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Unfallmechanismus (plötzlich, wegsackend oder vornüberfallend)</li> <li>◦ erst bewusstlos, dann Sturz (oder umgekehrt?)</li> </ul> </li> <li>• Dauer der Bewusstlosigkeit (Sekunden, Minuten)</li> <li>• Bewegungen           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ ohne begleitende Bewegungen</li> <li>◦ zuckend oder tonisch-klonisch</li> <li>◦ Dauer der begleitenden Bewegungen</li> </ul> </li> <li>• assoziierte Symptome           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Hautfarbe (Blässe, Zyanose, Rötung)</li> <li>◦ Atemmuster während des Ereignisses</li> </ul> </li> <li>• Beurteilung des Bewusstseins nach der Episode           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Konfusion</li> <li>◦ Dauer der Erholungsphase</li> </ul> </li> </ul>
medizinische Vorgeschichte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Familienanamnese (plötzlicher Herztod, kongenitale Herzerkrankung, Bewusstlosigkeit von Familienmitgliedern etc.)</li> <li>• kardiovaskuläre Vorgeschiede (strukturelle Herzerkrankung, koronare oder valvuläre Herzerkrankung, Herzinfarkt, Dysrythmien)</li> <li>• neurologische Vorerkrankungen (Epilepsie, Parkinson, Demenz)</li> <li>• metabolische Störungen (Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankung)</li> <li>• Medikationen (verordnete Medikation, „Over the Counter“ und „Substanzabusus“)</li> <li>• frühere Ereignisse (vorangehende Synkope, assoziierte Symptome, evtl. Vordiagnosen)</li> </ul>

**Tab. 20.3** Zeichen und Symptome vor, während und nach einer Synkope und mögliche diagnostische Schlussfolgerungen.

Faktoren	mögliche Diagnose
<b>auslösende Faktoren</b>	
Wärme, überfüllte Räumlichkeiten, Schmerzen, emotionaler Stress oder Angst	Reflexsynkope (vasovagal)
Aktivitäten wie Husten, Lachen, Miktion, Defäkation oder Essen	Reflexsynkope (situativ)
Bewegung des Kopfes (v. a. Blick nach oben), enger Kragen, Rasieren	Reflexsynkope (Karotissinussyndrom)
längeres Sitzen/Stehen	Reflexsynkope (orthostatisch)
kurz nach einer körperlichen Belastung	Reflexsynkope (situativ)
während körperlicher Anstrengung	kardial (Arrhythmie, strukturelle Herzerkrankung)
Medikation (Antiarrhythmika, Antihypertensiva, Makrolide, Antimetika, Antipsychotika, trizyklische Antidepressiva, Diuretika) oder Änderung der Medikation	kardial (Arrhythmie, prolongiertes QT-Intervall), orthostatische Hypotension
orale Antidiabetika, Insulin	Hypoglykämie
Aktivitäten der Hand bzw. oberen Extremitäten	zerebrovaskulär (Steal-Syndrom)





Tab. 20.3 Fortsetzung

Faktoren	mögliche Diagnose
<b>Prodromi</b>	
Benommenheit, Schwindel, verschwommenes Sehen	Reflexsynkope (vasovagal), orthostatische Hypotension
Übelkeit, Diaphorese, Bauchschmerzen	Reflexsynkope (vasovagal)
langsaamer Puls	Reflexsynkope (vasovagal), kardial (Bradyarrhythmie)
keine Prodromi	Reflexsynkope (vasovagal) bei älteren Patienten oder kardial bei jüngeren Patienten
unerklärter Sturz	Reflexsynkope (z. B. hypersensitiver Karotissinus) oder kardial (Arrhythmie, strukturelle Herzerkrankung)
Palpitationen	kardial (Dysrhythmie)
Brustschmerzen, Atemnot	kardial (strukturelle Herzerkrankung, Lungenarterienembolie, akuter Herzinfarkt)
tonisch-klonische Bewegung	epileptischer Anfall
Aura	epileptischer Anfall
fokal-neurologisches Defizit	zerebrovaskuläres Ereignis bzw. Schlaganfall
<b>Körperstellung vor Synkope</b>	
längeres Stehen	Reflexsynkope (vasovagal), orthostatische Hypotension
plötzlicher Wechsel der Körperhaltung	orthostatische Hypotension
im Liegen	kardial (Arrhythmie, strukturelle Herzerkrankung)
<b>Symptome nach der Synkope</b>	
Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit	Reflexsynkope (vasovagal)
Myoklonie	Reflexsynkope (vasovagal)
vorübergehende Desorientierung	Reflexsynkope (vasovagal)
sofortige komplette Erholung	kardial (Arrhythmie), psychogen
Thoraxschmerz, akute Atemnot	kardial (strukturelle Herzerkrankung, Lungenarterienembolie, akuter Infarkt)
langsaamer Herzschlag	kardial (Bradyarrhythmie)
Blässe, Schwitzen	eher im Rahmen einer Synkope, weniger im Rahmen eines epileptischen Anfalls
fokal-neurologisches Defizit	zerebrovaskuläres Ereignis
prolongierte Verwirrtheit	epileptischer Anfall
tonisch-klonische Bewegungen	epileptischer Anfall
Augen offen während des Ereignisses	epileptischer Anfall, aber auch Synkope jeglicher Ursache
Amnesie bezüglich vorübergehender Bewusstlosigkeit	epileptischer Anfall oder Reflexsynkope (vasovagal) bei älteren Patienten
Zungenbiss	epileptischer Anfall
Inkontinenz	epileptischer Anfall, ungewöhnlich bei Synkope (z. B. vasovagal)
prolongierte Synkope	epileptischer Anfall, zerebrovaskuläres Ereignis, metabolische Störung, Infektionserkrankung
Augen geschlossen während des Ereignisses	Pseudokrampfanfall, psychogen
signifikantes Trauma	Synkope jeglicher Ursache, bei Krampfanfall unwahrscheinlicher (?)
<b>vorbestehende Erkrankungen</b>	
Diabetes mellitus, Parkinson-Erkrankung, Alkoholismus, Nierenersatzverfahren	orthostatische Hypotension
älterer Patient mit bekannter Demenz	orthostatische Hypotension, kardial
Herzerkrankung	kardial
Familiengeschichte für plötzlichen Herztod	kardial (Long-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom, arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie/Kardiomyopathie, strukturelle Herzkrankung)
häufige bzw. längere Vorgeschichte von synkopalen Ereignissen	psychogen, Reflexsynkope (vasovagal)
psychiatrische Erkrankung	psychogen

**Tab. 20.4** Typische Syndrome/Erkrankungen, die auf lebensbedrohliche Ursachen einer Synkope hinweisen.

lebensbedrohliche Ursache	klinische Befunde
subarachnoidale Hämorrhagie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• plötzliche (vernichtende) Kopfschmerzen, „Thunderclap Headache“</li> <li>• noch nie so erlebte Kopfschmerzen</li> <li>• neurologische Ausfälle</li> </ul>
zerebrovaskuläres Ereignis (Schlaganfall, transitorisch-ischämische Attacke)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neurologische Ausfälle</li> </ul>
akuter Myokardinfarkt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thoraxschmerzen („Chest Pain“)</li> <li>• in Arme/Unterkiefer/Rücken ausstrahlende Schmerzen</li> <li>• Atemnot</li> <li>• typische EKG-Befunde</li> </ul>
Aortenstenose, hypertroph obstruktive Kardiomyopathie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thoraxschmerzen</li> <li>• Atemnot</li> <li>• Synkope bei Belastung</li> <li>• typische EKG-Befunde</li> </ul>
Aortendissektion (thorakal, lumbal)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• häufig „atypische“ Beschwerden („Chamäleon“), die schwer zuzuordnen sind</li> <li>• Thoraxschmerzen (auch als primärer Vorstellungsgrund bei V. a. akuten Myokardinfarkt, z. B. bei Beteiligung der Koronararterien)</li> <li>• stechende Schmerzen zwischen den Schulterblättern</li> <li>• ausstrahlende Schmerzen/Symptome: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Hals/Unterkiefer → thorakale Aortendissektion</li> <li>◦ Rücken → deszendierende Aortendissektion</li> <li>◦ Bauch → Dissektion der Bauchaorta</li> </ul> </li> <li>• neurologische Ausfälle (bei Beteiligung der hirnversorgenden Gefäße bzw. der lumbalen Arterien)</li> </ul>
massive Lungenembolie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atemnot</li> <li>• atemabhängiger pleuritischer Thoraxschmerz</li> <li>• belastungsabhängige Synkope</li> </ul>
gastrointestinale Blutungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meläna</li> </ul>
rupturierte ektopische Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bauchschmerzen</li> </ul>
Sepsis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber</li> <li>• klinische Zeichen, die mit bestimmten infektiösen Erkrankungen assoziiert sind (z. B. Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Dysurie, Bauchschmerzen etc.)</li> </ul>

**Merke**

Die Prognose von Patienten mit Synkopen aufgrund einer kardiovaskulären Ursache ist signifikant eingeschränkt. Deshalb gilt es, die Hochrisikosituation einer kardialen Synkope zu identifizieren.

Klinische Zeichen und Symptome helfen, gefährdete und weniger gefährdete Patienten zu identifizieren (► Tab. 20.4).

- **Klinische Frage:** Liegt eine kardiale Synkope vor?

► **Schritt 4.** Das Vorliegen einer Reflexsynkope (vasovagale Synkope) und einer orthostatischen Synkope wird prognostisch grundsätzlich gut eingeschätzt. Es können aber bei einigen Patienten mit einer Reflexsynkope oder einer orthostatischen Synkope begleitende, akut vital bedrohliche Erkrankungen (z. B. Sepsis, Elektrolytstörungen, akute gastrointestinale Blutung etc.) bestehen, die ein zeitkritisches Handeln erfordern. Dies betrifft vor allem ältere Patienten.

- **Klinische Frage:** Liegt eine akute, von der Ursache einer Synkope unabhängige Gefährdung des Patienten vor?

**Wissenswertes****Risikofaktoren für unerwünschte Ereignisse im Verlauf**

- Auftreten einer Synkope im Liegen, unter Belastung, keine prodromalen Symptome
- strukturelle Herzerkrankung: Ischämie, obstruktiv, Valvulopathien
- pathologisches 12-Kanal-EKG
- Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte oder auch aktuell eingeschränkte linksventrikuläre Funktion
- Atemnot
- Hypotension (z. B. < 90 mmHg bei der Vorstellung)
- höheres Alter
- Anämie (Hämatokrit < 30 %)
- klinische Zeichen einer Hämorrhagie (z. B. Blutauflagerungen bei rektaler Untersuchung)
- männliches Geschlecht
- plötzlicher Herztod im Alter < 50 Jahre in der Familienanamnese



Datum: _____		
nicht ärztlich	Vitalparameter	<input type="checkbox"/>
	12-Kanal-EKG	<input type="checkbox"/>
	Labor	<input type="checkbox"/>
	Orthostasetest	<input type="checkbox"/>
	durchgeführt	<input type="checkbox"/>
	nicht durchgeführt	<input type="checkbox"/>
<b>Risikostratifizierung</b>		
ärztlich	Anamnese und körperliche Untersuchung	<input type="checkbox"/>
	überprüft auf	
	• Kriterien einer <b>Synkope</b> oder <b>Beinahe-Synkope</b>	<input type="checkbox"/>
	• Vorliegen einer <b>kardialen Synkope</b>	<input type="checkbox"/>
	• zusätzliche <b>Erkrankungen</b>	<input type="checkbox"/>

Abb. 20.4 Vorschlag einer Checkliste für Patienten, die sich wegen einer Synkope vorstellen. Es wird empfohlen, bei jedem Patienten festgelegte diagnostische Elemente durchzuführen. Nachfolgend werden schrittweise die Fragen in Erinnerung gebracht, die sich der verantwortliche Arzt bei jedem Patienten stellen sollte.

Die Beantwortung der oben genannten 4 Fragen ist komplex und nur unter Berücksichtigung der Bedeutung und der Aussagekraft von verschiedenen Untersuchungsverfahren möglich. Eine Checkliste, die an wichtige Elemente der durchzuführenden Basisuntersuchungen und an wichtige Fragen in der Abklärung erinnert, kann im klinischen Kontext hilfreich sein (► Abb. 20.4).

## 20.2.2 Diagnostische Methoden

Wenige systematisch durchgeführte Untersuchungen sind für die Abklärung einer Synkope zielführend. Wesentlich ist, nach Anamnese, körperlicher Untersuchung und 12-Kanal-EKG eine Arbeitsdiagnose zu erstellen, um gezielte Fragestellungen im klinischen Kontext zu erarbeiten und erst dann weitere Untersuchungen zu veranlassen (► Tab. 20.3 und ► Abb. 20.3). Häufig sind die speziellen diagnostischen Tests zur Abklärung einer Synkope nicht zielführend und somit unnötig.

### 12-Kanal-EKG

Kardiale Dysrythmien sind prognostisch relevante Ursachen für Synkopen. Deshalb ist die Durchführung eines 12-Kanal-EKG ein wesentliches Element der initialen Beurteilung von Patienten mit Synkopen bzw. anderen kurz

dauernden Bewusstseinsverlusten. Das 12-Kanal-EKG weist auf zugrunde liegende Störungen im kardialen Leistungssystem, Herzrhythmusstörungen, strukturelle Herzkrankheiten (► Tab. 20.1), aber auch auf Elektrolytstörungen bzw. metabolische Störungen (z.B. Hyperkaliämie) hin. Ein unauffälliges 12-Kanal-EKG bei einem Patienten mit Synkope schließt relevante strukturelle Störungen des Herzens aus. Zusammenfassend sind Befunde im 12-Kanal-EKG eine wertvolle diagnostische Ausbeute, die gezielte weitere Untersuchungen ermöglicht.

### Wissenswertes

#### Auswertung des 12-Kanal-EKG

Bei der Bewertung des 12-Kanal-EKG bei Patienten mit Synkope sollte gezielt nach folgenden Merkmalen gesucht werden:

- kardiale Leistungsstörung (s. Kap. 8)
- Muster einer Präexzitation (s. Kap. 8)
- verlängertes oder verkürztes, korrigiertes QT<sub>c</sub>-Intervall (s. Kap. 8)
- Phänotyp eines Brugada-Syndroms (s. Kap. 8)
- Hinweise für eine myokardiale Ischämie (s. Kap. 32.3)
- Hinweise für eine strukturelle Herzkrankung (s. Kap. 6.4)

### Langzeit-EKG-Monitoring

Vermutlich ist es klinisch praktikabel, Patienten mit hohem Risiko für eine rhythmogene Synkope über 24 bis zu 72 Stunden mittels Langzeit-EKG zu monitorisieren. In einer Studie mit Patienten mit einer positiven kardialen Vorgeschichte und einem pathologisch veränderten 12-Kanal-EKG wurde mittels 24-Stunden-EKG bei 12 % der Patienten die korrekte Diagnose einer relevanten Herzrhythmusstörung gestellt. Zahlreiche andere Studien bestätigen aber, dass eine Monitorphase von 24 Stunden zu kurz ist, um klinisch relevante Dysrythmien zu erkennen.

Die EKG-Aufzeichnung über längere Zeiträume (z.B. Event-Rekorder oder implantierbarer Loop-Rekorder) orientiert sich an der Verdachtsdiagnose und der Häufigkeit von stattgefundenen Synkopen.

### Orthostase-Test

Eine häufige Ursache der Synkope ist eine orthostatische Fehlregulation. Diese kann durch unerwünschte Wirkungen von Medikamenten (z.B. Blutdrucksenker, Psychopharmaka, Antiparkinson-Mittel etc.) oder auch durch eine Hypovolämie (z.B. gastrointestinale Blutung, unzureichende Flüssigkeitsaufnahme, Diuretika) bedingt sein. Deshalb sollte möglichst bei allen Patienten, bei denen keine klare Ursache identifiziert werden kann, ein Orthostase-Test durchgeführt werden. Nach einer etwa 5 min dauernden Liegephase richtet sich der Patient in stehende Position auf und die Parameter der Herz-Kreislauf-Regula-

tion (Blutdruck, Herzfrequenz) werden nach 1, 2, 3 und 5 min bestimmt. Ein Abfall des systolischen Blutdrucks um mehr als 20 mmHg oder unter 90 mmHg bzw. ein Abfall des diastolischen Blutdruckwerts von mehr als 10 mmHg oder die Zunahme der Herzfrequenz um 20/min bzw. eine Pulsfrequenz über 120/min werden als pathologisch betrachtet. Parallel zu den beschriebenen pathologischen Veränderungen sollten die Symptome auftreten, die bei dem betreffenden Patienten während der Synkope vorgelagen.

## Echokardiografie

Eine Echokardiografie ist zwischenzeitlich in vielen Notaufnahmen und gelegentlich auch in Hausarztpraxen verfügbar. Die echokardiografische Diagnostik ermöglicht es, wertvolle Informationen zur linksventrikulären Funktion (Prädiktor für das Auftreten relevanter Arrhythmien) und zu strukturellen Erkrankungen des Herzens zu gewinnen (z.B. Fehlfunktion der Herzkappen oder eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts). Bei Patienten mit unklarer Synkope oder einer kardialen Vorgesichte bzw. einem pathologisch veränderten 12-Kanal-EKG kann eine Echokardiografie in bis zu 30 % der Fälle eine diagnostische Hilfestellung leisten. Es ist jedoch nicht sinnvoll, eine Echokardiografie durchzuführen, um unerwartete Diagnosen als „Zufallsbefund“ zu identifizieren.

### Merke

Als „Routineuntersuchung“ der Synkopenabklärung hat die Echokardiografie eine extrem niedrige diagnostische Ausbeute, weshalb sie nicht bei jedem Patienten mit Synkope durchgeführt werden sollte.



## Karotissinus-Massage

Bei Verdacht auf einen überempfindlichen Karotissinus kann als spezielle Untersuchung die „Karotissinus-Massage“ durchgeführt werden, die neben dem Drehen des Kopfes eine einseitige Massage des Karotissinus umfasst. Als pathologischer Befund wird gewertet, wenn eine ventrikuläre Pause von mehr als 3 s oder ein Abfall des systolischen Blutdrucks von mehr als 50 mmHg nachgewiesen werden kann. Die Durchführung obliegt meist spezialisierten Zentren, die die Wertigkeit und Aussagekraft der Untersuchungsergebnisse im Kontext mit den anamnestischen Angaben des Patienten prüfen. Zudem muss berücksichtigt werden, dass bei etwa 0,3 % der untersuchten Patienten neurologische Komplikationen auftreten können.

## Kipptisch-Untersuchung

Eine Kipptisch-Untersuchung ist hilfreich, um die Diagnose einer Reflexsynkope (vasovagale Fehlregulation) zu bestätigen. Sie gehört jedoch nicht zu den geforderten Standard-

untersuchungen bei Patienten mit Synkope, sondern bleibt spezifischen Fragestellungen und meist auch spezialisierten Abklärungszentren vorbehalten. Die Ergebnisse einer Kipptisch-Untersuchung können z.B. die Diagnosestellung einer Reflexsynkope unterstützen, wenn die anamnestischen Angaben des Patienten nicht klassisch sind.

Darüber hinaus kann die Kipptisch-Untersuchung für den Patienten die mit dem Auftreten einer Synkope entstehenden Empfindungen reproduzieren. Durch Kennenlernen dieser „Warnsymptome“ in der Untersuchungssituation kann der Patient dann bei ihrem Auftreten in einer Alltags-situation geeignete Gegenmaßnahmen ergreifen. Dadurch wird das Selbstvertrauen des Patienten hinsichtlich des Umgangs mit diesen Symptomen gestärkt.

## Invasive elektrophysiologische Untersuchung

Eine invasive elektrophysiologische Untersuchung ist bei wenigen spezifischen Fragestellungen wegweisend. Dies ist insbesondere der Fall, wenn die anamnestischen Angaben auf eine primäre kardiale Arrhythmie hinweisen und die Diagnose bestätigt werden muss.

## Bildgebende Verfahren

► **Röntgen-Thorax-Untersuchung.** Eine routinemäßig durchgeführte Röntgenuntersuchung des Thorax bei Patienten mit Synkope oder Beinahe-Synkope hat nur eine sehr geringe diagnostische Aussagekraft und wird nicht empfohlen.

► **CT des Schädelns.** Auch die routinemäßig durchgeführte CT (und auch MRT) des Schädelns ergibt in einer überwiegenden Anzahl der Fälle keine relevanten weiterführenden Befunde und sollte deshalb vermieden werden.

► **Sonografie der hirnversorgenden Arterien.** Eine sonografische Untersuchung der hirnversorgenden Arterien spielt als Routineuntersuchung keine Rolle, sie ist jedoch ein wertvolles Instrument, um seltene Ursachen einer Synkope zu identifizieren, z.B. ein „Subclavian-Steal-Syndrom“. Bei einem Verschluss der proximalen A. subclavia vor dem Abgang der A. vertebralis kann das Blut von der A. vertebralis der Gegenseite retrograd in die A. vertebralis der kranken Seite fließen. Kommt es zu einer stärkeren Durchblutung des Armes, hat dies eine relative Minder-durchblutung des Gehirns zur Folge. Die zerebrale Minderperfusion tritt insbesondere bei verstärkten Tätigkeiten mit dem Arm auf und kann durch die Duplexunter-suchung identifiziert werden.

## Elektroenzephalografie

Ein standardmäßig durchgeführtes EEG bei Patienten mit Synkope hat eine extrem niedrige diagnostische Ausbeute und wird nicht empfohlen.



## Laboruntersuchung

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass eine standardmäßige Bestimmung zahlreicher verschiedener Laborparameter wenig hilfreich ist, um die Ursache einer Synkope zu identifizieren. Die Laboruntersuchungen sollten anhand der Vorgesichte des Patienten und der Befunde der körperlichen Untersuchung ausgewählt werden.

### ► Biomarker

- Kardiale Biomarker**, z. B. Troponin, natriuretische Peptide, sollten nicht routinemäßig bestimmt werden, weil auch hier die diagnostische Ausbeute sehr gering ist.
- Weitere Biomarker**: In einer Metanalyse konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung von Serum-Prolaktin innerhalb einer Stunde nach einer Synkope hilfreich sein kann, um zwischen epileptischen Anfällen und Synkopen differenzieren zu können (Cut-off: 3-Faches des Normwertes). Ein nicht erhöhter Prolaktin-Wert schließt jedoch einen Krampfanfall nicht aus. Auch die Messung der Serum-Kreatinkinase oder von Myoglobin kann nur unzureichend dazu beitragen, eine Synkope von einem Krampfanfall zu unterscheiden.

## 20.2.3 Versorgung und Triage

Die zahlreichen Ursachen für eine Synkope/Beinahe-Synkope bedingen, dass es eine große Auswahl an möglichen diagnostischen Optionen und Managementstrategien

gibt. Um die ihm anvertrauten Patienten ressourcenschonend zu behandeln, sollte sich der Untersucher bei Patienten mit Synkope folgende Fragen stellen:

- Liegt eine akute lebensbedrohliche Störung vor?
- Wie hoch ist das Risiko für den Patienten, dass innerhalb der nächsten Tage ein unerwünschtes Ereignis auftritt?
- Gibt es therapeutische Optionen, die die kausale Ursache der Synkope beseitigen können?

In Abhängigkeit von den Antworten auf diese Fragen muss die Entscheidung über den Ort und die Inhalte der weiteren Behandlung erfolgen. Viele Patienten können im ambulanten Bereich weiterbetreut werden, bei einigen Patienten ist eine stationäre Einweisung oder eine kurz dauernde Überwachung sinnvoll, die meist in der Beobachtungsstation einer Notaufnahme durchgeführt werden kann.

► **Risikoabschätzung**. Um das Risiko für kurzfristige, aber auch längerfristige unerwünschte Ereignisse abzuschätzen, können verschiedene Ansätze gewählt werden. In ► Tab. 20.5 sind die Merkmale aufgeführt, die von verschiedenen Fachgesellschaften als Hochrisikosituationen eingeschätzt werden. Patienten mit Risikokonstellationen sollten stationär weiterbetreut werden. ► Tab. 20.5 zeigt die Triage der Synkope.

Tab. 20.5 Triage bei Synkope (Beinahe-Synkope) [15], [16].

Vorgehen	allgemein	speziell
intensivpflichtig (und Indikation zur Notfalltherapie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• massiv beeinträchtigter Patient mit Gefährdung der Vitalfunktionen</li> <li>• Schock, neurologische Ausfälle</li> </ul>	<p>Synkope bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• akutem Myokardinfarkt</li> <li>• massiver Lungenembolie</li> <li>• Aortendissektion</li> <li>• Subarachnoidalblutung</li> <li>• massivem Schlaganfall</li> </ul>
Hospitalisation (und rasches diagnostisches/therapeutisches Vorgehen) bei Hochrisiko-kriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schwere strukturelle oder koronare Herzerkrankung aktuell oder in der Vorgesichte</li> <li>• klinische Zeichen oder Befunde im EKG, die eine arrhythmogene Synkope vermuten lassen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herzinsuffizienz, niedrige linksventrikuläre Auswurffraktion oder vorangehender Herzinfarkt</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wichtige Komorbiditäten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Synkope während Belastung oder in liegender Position</li> <li>• Palpitation zum Zeitpunkt der Synkope</li> <li>• Familienanamnese für plötzlichen Herztod</li> <li>• nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie</li> <li>• bifaszikulärer Block oder andere intraventrikuläre Leitungs-abnormalitäten mit einer QRS-Dauer von <math>\geq 120</math> ms</li> <li>• inadäquate Sinusbradykardie (<math>&lt; 50</math>/min) oder sinuatrialer Block in der Abwesenheit einer negativ chronotropen Medikation oder körperlichem Training</li> <li>• Präexzitationssyndrom</li> <li>• verlängertes oder verkürztes QT-Intervall</li> <li>• Rechtsschenkelblockmuster mit ST-Elevationen in den Ableitungen V<sub>1</sub> bis V<sub>3</sub> (Brugada-Phänotyp)</li> <li>• Ischämiezeichen</li> </ul>
ambulante Klärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht beeinträchtigter Patient ohne Hochrisikokriterien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gastrointestinale Blutung</li> <li>• schwere Anämie</li> <li>• Elektrolytstörungen</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• V. a. Reflexsynkope</li> <li>• V. a. orthostatische Hypotension</li> </ul>

Der Stellenwert von Risikostratifizierungsinstrumenten in der Notfallmedizin nimmt in den letzten Jahren zu. Diese geben eine Orientierung bei Patienten, die sich wegen Synkope in einer Notaufnahme vorstellen

(► Tab. 20.6). Sie entbinden den verantwortlichen Arzt jedoch nicht davon, eine auf die Problemstellung des Patienten angepasste, individualisierte Entscheidung zu treffen.

**Tab. 20.6** Hilfe für die Einschätzung, welche Patienten mit Synkope einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind und stationär aufgenommen werden müssen. Diese Instrumente wurden bei Patienten evaluiert, die sich wegen einer Synkope in einer Notaufnahme vorstellten.

klinische Entscheidungsinstrumente	Merkmale	Interpretation	Sensitivität	Spezifität
San Francisco Syncope Rule	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz</li> <li>akute Atemnot</li> <li>Anämie mit Hämatokrit &lt; 30 %</li> <li>systolische Hypotension (&lt; 90 mmHg)</li> <li>pathologisches EKG (neue Anomalitäten bzw. nicht Sinusrhythmus)</li> </ul>	liegt ein Merkmal vor, besteht ein hohes Risiko für ein unerwünschtes Ereignis	75–98 %	42–63 %
Boston Rule	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zeichen/Symptome eines akuten Koronarsyndroms</li> <li>Vorgeschichte einer schweren kardialen Erkrankung, plötzlicher Herztod in der Familie</li> <li>Herzklappenerkrankung</li> <li>Hinweise für Reizleitungsstörung</li> <li>Volumenmangel</li> <li>persistierend abnorme Vitalparameter in der Notaufnahme (mehr als 15 min) bzw. Notwendigkeit von Vasopressoren oder externem Schrittmacher</li> <li>primäres zerebrovaskuläres Ereignis</li> </ul>	liegt ein Merkmal vor, besteht ein erhöhtes Risiko für ein unerwünschtes Ereignis, stationäre Abklärung wird empfohlen	97 %	62 %
ROSE Rule	<ul style="list-style-type: none"> <li>BNP-Spiegel &gt; 300 pg/ml bzw. Nachweis einer Bradykardie ≤ 50/min in der Notaufnahme oder prähospital</li> <li>rektale Untersuchung zeigt Hinweis für (okkultes) Blut (bei V. a. gastrointestinale Blutung)</li> <li>Anämie mit einem Hämoglobin ≤ 90 g/l</li> <li>„Chest Pain“ mit Synkope assoziiert</li> <li>EKG-Befund einer Q-Welle (nicht in Ableitung III)</li> <li>Sättigung ≤ 94 % bei Raumluft</li> </ul>	liegt ein Merkmal vor, besteht ein hohes Risiko für ein unerwünschtes Ereignis	87,2 %	65,5 %
OESIL Score	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter &gt; 65 Jahre</li> <li>Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung</li> <li>Synkope ohne Prodromi</li> <li>abnormales EKG</li> </ul>	steigende Sterblichkeit mit ansteigendem Score	88–95 %	31–60 %
EGSYS Score	<ul style="list-style-type: none"> <li>Palpitationen, die einer Synkope vorangehen (4 Punkte)</li> <li>Herzerkrankung oder pathologisch verändertes EKG (3 Punkte)</li> <li>Synkope während Belastung (3 Punkte)</li> <li>Synkope während Liegens (2 Punkte)</li> <li>auslösende Faktoren, die als „gutartig“ gewertet werden (-1 Punkt)</li> <li>typische prodromale Symptome einer vasovagalen Synkope (-1 Punkt)</li> </ul>	< 3 → niedriges Risiko für eine kardiale Synkope	92–95 %	61–69 %
Sun BC et al. Ann Emerg Med 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter &gt; 90 Jahre: 1</li> <li>männliches Geschlecht: 1</li> <li>Vorgeschichte einer Arrhythmie: 1</li> <li>systolischer Blutdruck &gt; 160 mmHg während Triage: 1</li> <li>abnormales EKG: 1</li> <li>abnormales Troponin I: 1</li> <li>Beinahe-Synkope: -1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 1: niedriges Risiko</li> <li>1–2: intermediäres Risiko</li> <li>3–6: hohes Risiko</li> </ul>	n.a.	n.a.

BNP: Brain natriuretic Peptide, n.a.: nicht angegeben





## 20.2.4 Besondere Patientenkollektive

### Synkope von Kindern

Synkopen bei Kindern und Heranwachsenden sind meist gutartig. Die Herangehensweise bei Kindern unterscheidet sich nicht wesentlich von der bei erwachsenen Patienten. Es sollte eine ausführliche Erhebung der Krankengeschichte erfolgen, die körperliche Untersuchung durchgeführt werden und anschließend eine Aufzeichnung eines 12-Kanal-EKG erfolgen. Daraus lässt sich die weitere Diagnostik (Labortests, radiologische Untersuchungsverfahren) ableiten.

Die häufigste Diagnose bei Kindern und Jugendlichen ist eine Reflexsynkope, die zweithäufigste eine Synkope im Rahmen einer orthostatischen Hypotension. Eine kardiale Synkope ist bei Kindern und Heranwachsenden ungewöhnlich und selten. Sie ist dann häufig mit Anstrengung und weniger häufig mit Prodromi assoziiert.

### Ältere Patienten mit Synkope

Auch die Herangehensweise bei älteren Patienten mit Synkope ist vergleichbar mit der bei anderen Erwachsenen. Die Verteilung der Differenzialdiagnosen ist ebenfalls vergleichbar. Eine häufige Ursache von Synkopen oder Beinahe-Synkopen bei älteren Patienten sind Mehrfachmedikationen und damit verbundene unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Beispiele s. ▶ Tab. 20.3).

Eine kardiale Synkope ist bei älteren Patienten deutlich häufiger als bei jüngeren Patienten. Für die Prognose ist das Vorliegen von Komorbiditäten entscheidend. Insbesondere bei älteren Patienten ist zu bedenken, dass die Prognose eines Patienten mit Beinahe-Synkope der Prognose eines Patienten mit komplettem Bewusstseinsverlust vergleichbar ist.

## 20.3 Vorübergehende Bewusstlosigkeit ohne globale zerebrale Hypoperfusion

Die Synkope steht häufig im Zentrum der Abklärung einer kurz dauernden, vorübergehenden Bewusstlosigkeit. Im Rahmen der Differenzialdiagnose müssen jedoch auch andere Erkrankungen bzw. Syndrome berücksichtigt werden, die leicht mit einer Synkope oder Beinahe-Synkope verwechselt werden können.

### 20.3.1 Neurologische Ursachen

Neurologische Ursachen sind selten die primäre Ursache einer Synkope. Es gibt aber einige Syndrome, wie z. B. eine kurzdauernde *Hirnstammischämie*, die mit einer kurzen Episode einer vorübergehenden Bewusstlosigkeit assoziiert sein können. In diesem Fall ist die Bewusstlosigkeit die Folge eines reduzierten Blutflusses im Bereich des aktivierenden retikulären Systems. Diese Episoden sind jedoch häufig vergesellschaftet mit weiteren neurologischen Symptomen, die auf eine Ischämie der posterioren Hirnversorgung hinweisen. Eine *Subarachnoidalblutung* ist als seltene Ursache einer Synkope zu berücksichtigen (vermutlich kommt es wegen des akut einsetzenden Schmerzes zu einer vagovasalen Synkope), ist aber ebenfalls meist mit anderen Symptomen wie plötzlichen Kopfschmerzen, Konfusion oder fokal-neurologischen Defiziten assoziiert.

- **Epileptischer Krampfanfall.** Folgende Merkmale sprechen für das Vorliegen eines epileptischen Krampfanfalls im Rahmen einer vorübergehenden Bewusstlosigkeit (▶ Tab. 20.7):
  - Zungenbiss
  - Kopfwendung auf eine Seite während des Anfalls
  - fehlende Erinnerung an dieses Ereignis bzw. Verhaltensauffälligkeiten (antergrade und retrograde Amne-

**Tab. 20.7** Zeichen und Symptome, die zur Unterscheidung zwischen Synkope und epileptischem Krampfanfall als Ursache der vorübergehenden Bewusstlosigkeit verwendet werden können [2].

Zeichen/Symptom	Epilepsie	Synkope
Aura	z. B. Déjà-vu	nein
Ausscheidung (Urin/Stuhl)	stark	ja
Blässe	nein	stark
Kopfwendung	lateral	nein
Myoklonien		
• Art	symmetrisch (v. a. bei generalisiertem Anfall)	asymmetrisch
• Zeitpunkt	vor Sturz	nach Sturz
Schwindel	nein	stark
Schwitzen	nein	stark
Zungenbiss	stark	nein
Zyanose	stark	nein

- sie), die von anderen vor, während und nach dem Anfall beobachtet wurden
- prolongiertes Zucken der Extremitäten
  - Konfusion während des Ereignisses
  - „Déjà-vu“ vor dem Ereignis (psychologisches Phänomen, das sich in dem Gefühl äußert, eine neue Situation bereits in der Vergangenheit erlebt zu haben) bzw. „Jamais-vu“ (psychologisches Phänomen, das sich in dem Gefühl äußert, eine Person, einen Umstand oder Ort, der eigentlich bekannt ist, plötzlich als völlig fremd oder neu zu empfinden).

### 20.3.2 Metabolische Störungen

Zahlreiche metabolische Störungen können zu einer vorübergehenden Bewusstlosigkeit führen, z. B. Hyponatriämie, Hypoglykämie, Störungen des Säure-Basen-Haushaltes. Insbesondere bei älteren Patienten ist eine venöse Blutgasanalyse in Betracht zu ziehen, um Störungen des Säure-Basen-Haushalts (z. B. auch Hyperventilation) oder Elektrolytstörungen zu identifizieren.

### 20.3.3 Suchtmittel, Toxine

Viele Substanzen können zu einer vorübergehenden Störung des Bewusstseins führen, da sie zum einen sedierende Wirkungen auf das zentrale Nervensystem aufweisen, zum anderen auch die Atemfunktion ungünstig beeinflussen. Substanzen mit raschem Wirkeintritt und kurzer Halbwertszeit können eine Synkope imitieren, viele Toxine führen jedoch zu einer prolongierten Bewusstlosigkeit.

Zahlreiche Medikamente, die z. B. im Rahmen der Therapie von psychiatrischen Erkrankungen oder zur Therapie von Infektionen eingesetzt werden, führen zu einem prolongierten QT-Intervall und erhöhen damit das Risiko einer Dysrythmie. Oft treten derartige unerwünschte Arzneimittelwirkungen erst durch Interaktion der verordneten Medikamente auf. Viele Psychopharmaka können auch eine orthostatische Hypotension bedingen.

### 20.3.4 Narkolepsie

Unter Narkolepsie versteht man eine vermehrte Tages-schläfrigkeit, die anfallsartig zu „Kurzschlaf“ führen kann. Im Volksmund wird diese Erkrankung auch als Schlafkrankheit oder Schlummersucht bezeichnet (Hypersomnie). Neuere Untersuchungen lassen vermuten, dass an diesen Anfällen bei einer idiopathischen Narkolepsie bestimmte Zentren des Gehirns beteiligt sind, die in die Steuerung des Wach-Schlaf-Rhythmus eingebunden sind.

## 20.4 Situationen ohne Bewusstlosigkeit, die mit einer Synkope verwechselt werden

- **Kataplexie.** Hierbei handelt sich um einen meist emotionsbedingten (Freude, Lachen, Scham, Begeisterung etc.), kurzzeitigen Verlust des Muskeltonus ohne Bewusstseinstrübung. Die Kataplexie ist ein Element der narkoleptischen Tetraden. Die Diagnose wird anhand der Krankengeschichte sowie spezifischer Befunde im EEG gestellt. Darüber hinaus werden spezielle Fragebögen eingesetzt, um differenzialdiagnostische Unsicherheiten zu klären.
- **Drop Attack.** Unter dem Begriff „Drop Attack“ versteht man einen plötzlichen Sturz ohne Verlust des Bewusstseins. Der Begriff wird häufig verwendet, um Stürze, die anderweitig nicht kategorisierbar sind, zu bezeichnen.
- **Psychogene Ursachen.** Es gibt zahlreiche psychosomatische bzw. psychische Ursachen eines Sturzes ohne Verlust des Bewusstseins. Diese werden gelegentlich als Synkope fehlinterpretiert. Hierunter zählen:
  - **Somatoforme Funktionsstörungen** sind Stressverarbeitungsstörungen, die mit mehr oder weniger lokalisierter funktionellen somatischen Beschwerden und weiteren unspezifischen vegetativen Symptomen einhergehen. Betroffene Patienten klagen über intensive Ängste.
  - **Panikstörungen/Angststörungen** sind anfallsartig auftretende Beschwerden, die ebenfalls von vegetativer Symptomatik bis zur Todesangst begleitet werden. Häufig sind diese mit depressiven Störungen vergesellschaftet.
  - **Konversionsstörungen** sind neurotische Störungen, die synonym auch als dissoziative Störungen bezeichnet werden. Typische Symptome sind ein Verlust des Identitätsbewusstseins, des Erinnerungsvermögens und man gelnde Kontrolle über Körperbewegungen. Von Sigmund Freud wurde dieser Begriff verwendet, um die Übertragung von Affekten wie Angst, Aggression und Wut auf Organe zu beschreiben.

## Literatur

- [1] Alboni P, Brignole M, Menozzi C et al. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1921–1928
- [2] Bingisser R, Nickel Ch, Hrsg. Therapeutische Umschau – Schwindel und Synkope. Huber Verlag 2013; Band 70, Heft 1
- [3] Fox MC, Lakdawala, N, Miller AL et al. Clinical problem-solving. A patient with syncope. N Engl J Med 2013; 369: 966–972
- [4] Gauer RL. Evaluation of syncope. Am Fam Physician 2011; 84: 640–650
- [5] Grubb BP. Clinical Practice. Neurocardiogenic syncope. N Engl J Med 2005; 352: 1004–1010

## Synkopen

- [6] Guldner S, Langada V, Popp S et al. Patients with syncope in a German emergency department: Description of patients and processes. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 58–65
- [7] Huff JS, Decker WW, Quinn JV et al. Clinical policy: Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with syncope. *Ann Emerg Med* 2007; 49: 431–444
- [8] Moya A, Sutton R, Ammirati F et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009; 30: 2631–2671
- [9] Olde Nordkamp LR, van Dijk N, Ganzeboom KS et al. *J Emerg Med* 2009; 27: 271–279
- [10] Peeters SY, Hoek AE, Mollink SM et al. Syncope: risk stratification and clinical decision making. *Emerg Med Pract* 2014; 16: 1–22
- [11] Rogers G, O'Flynn N. NICE guideline: transient loss of consciousness (blackouts) in adults and young people. *Br J Gen Pract* 2011; 61: 40–42
- [12] Sheldon RS, Morillo CA, Krahn AD et al. Standardized approaches to the investigation of syncope: Canadian Cardiovascular Society position paper. *Can J Cardiol* 2011; 27: 246–253
- [13] Vanbrabant P, Gillet JB, Buntinx F et al. Incidence and outcome of first syncope in primary care: A retrospective cohort study. *BMC Fam Pract* 2011; 12: 102
- [14] Williamson C, Reed MJ. Syncope: the emergency department and beyond. *Intern Emerg Med* 2015; 10: 843–850
- Leitlinien
- [15] American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee (Writing Committee) on Syncope. Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department with Syncope. *Ann Emerg Med* 2007; 49: 431–444. Im Internet: [www.acep.org/workarea/DownloadAsset.aspx?id=8282](http://www.acep.org/workarea/DownloadAsset.aspx?id=8282); Stand: 10.03.2016
- [16] Übersetzung der ESC-Pocket-Leitlinie „ESC-Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009)“. *Eur Heart J* 2009; 30: 2631–2671. Im Internet: [leitlinien.dgk.org/files/2010\\_Pocket-Leitlinien\\_Synkopen\\_Update.pdf](http://leitlinien.dgk.org/files/2010_Pocket-Leitlinien_Synkopen_Update.pdf); Stand: 10.03.2016

# Kapitel 21

## Bewusstseinsstörungen und komatöse Zustände

21.1	Überblick und Einteilung	628
21.2	Differenzialdiagnostische Management	631
21.3	Bewusstseinsstörungen bei primär zerebralen Ursachen	636
21.4	Psychogene quantitative Bewusstseinsstörungen	639
21.5	Hypersomnie	639
21.6	Koma bei Stoffwechselstörungen	639
21.7	Koma bei exogenen Intoxikationen	645



# 21 Bewusstseinsstörungen und komatöse Zustände

U. Schwarz, M. Weller, G. A. Spinas, H. Kupferschmidt

## 21.1 Überblick und Einteilung

U. Schwarz, M. Weller

### Kernpunkte



- Klinisch unterscheidet man quantitative Bewusstseinstörungen (Sommolenz, Sopor, Koma), die rudimentär mithilfe der Glasgow-Koma-Skala erfasst werden können, und qualitative Bewusstseinstörungen (Desorientiertheit, gestörte Aufmerksamkeit und Halluzinationen).
- Ursächlich ist zu differenzieren zwischen primär zerebralen (z. B. ischämischer/hämorrhagischer Infarkt, Meningoenzephalitis) und primär nicht zerebralen Ursachen (z. B. toxisch-medikamentöse, toxisch-metabolische, septische und hypoxische Enzephalopathien).
- Aufgrund der unterschiedlichen und dringlichen therapeutischen Konsequenzen müssen bei unklarem komatösem Zustand vor allem Intoxikationen (Medikamente, Drogen), Stoffwechselstörungen (Hypo-/Hyperglykämie), neurochirurgische (intrakranielle/zerebrale Hämmorrhagie, Tumoren) und neurologische Krankheiten (Meningoenzephalitis, zerebrale Ischämie) ausgeschlossen werden.
- Fremd- und Eigenanamnese (Medikation, Substanzenmissbrauch, Vorerkrankungen), die Prüfung der vitalen Funktionen, die neurologische Untersuchung im Sinne einer topischen Diagnostik und ein Laborprogramm mit Blutbild, Blutzucker, Elektrolyten, Ammoniak, Nieren- und Leberwerten stellen die Basismaßnahmen dar.
- Je nach Verdachtsdiagnose kommen danach gezielt kraniale CT oder MRT, Liquoranalyse, toxikologisches Screening, EEG etc. zum Einsatz.

### 21.1.1 Physiologie

*Normales Bewusstsein* äußert sich u. a. durch sinnvolle und angemessene Reaktionen auf innere und äußere Reize sowie ein normales, bekanntes Verhalten (gemäß Familie, Arbeitskollegen). Es kann nicht alleine auf der Grundlage klinischer oder neurophysiologischer Grundlagen definiert werden. Es ist aber allgemein anerkannt, dass es zu dessen Unterstützung normaler neuronaler Erregungsabläufe und glialer Verhältnisse bedarf

- im zerebralen Kortex,
- im Diencephalon, insbesondere Thalamus und Hypothalamus, und
- in der mesenzephalen Formatio reticularis, insbesondere im aszendierenden retikulären aktivierenden System (ARAS, mesenzephale Formatio reticularis).

Damit können die 2 wichtigsten Teilelemente des normalen Bewusstseins aufrechterhalten werden:

- die *Wachheit* (Vigilanz) und
- die *Bewusstseinsklarheit* (Luzidität), d. h. die Gesamtheit der kognitiven Entäußerungen.

### 21.1.2 Einteilung, Ursachen und klinische Symptomatik

Klinisch lassen sich *quantitative* (Vigilanz) und *qualitative* (Luzidität) Bewusstseinstörungen unterscheiden, denen unterschiedliche pathologische Mechanismen zugrunde liegen und die oftmals in Kombination, z. B. als Bild einer schweren Enzephalopathie, vorliegen. Wegen der unterschiedlichsten therapeutischen Konsequenzen müssen dabei vordringlich Intoxikationen – insbesondere durch Medikamente – Stoffwechselstörungen, neurochirurgische Krankheiten (Hydrocephalus, intrakranielle/zerebrale Hämmorrhagie, Tumoren) sowie neurologische Krankheiten (Meningoenzephalitis, zerebrale Ischämie) ausgeschlossen werden.

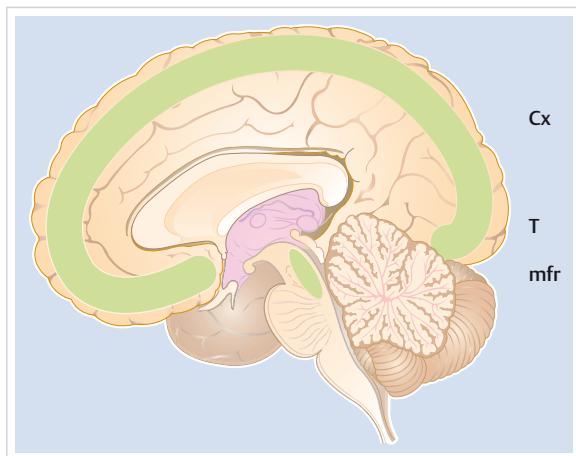
#### Quantitative Bewusstseinstörungen

Die quantitativen Bewusstseinstörungen erfassen verschiedene Grade der Vigilanzminderung (*Sommolenz*, *Sopor*) bis zur Bewusstlosigkeit, die als *Koma* über Stunden bis Jahre andauern kann, und können im Wesentlichen die gleichen Ursachen haben, die zu einer diffusen kortikalen, bilateralen diencephalen (Thalamus) oder bilateralen paramedianen mesenzephalen Läsion führen (► Abb. 21.1).

- Bei der *Sommolenz* handelt es sich um eine pathologische Schläfrigkeit (die im EEG dokumentiert werden kann), aus der die Patienten durch Stimulation kurzzeitig in einen normalen Bewusstseinszustand geweckt werden können.
- Beim *Sopor* sind die Patienten ebenfalls pathologisch schläfrig, können nun aber auch durch stärkste Reize nicht in einen normalen Bewusstseinszustand geweckt werden.
- Das *Koma* ist definiert als Zustand mit geschlossenen Augen ohne Reaktion auf innere (vegetative, emotionale, kognitive) oder äußere (schmerzhafte) Reize.

► **Differenzialdiagnosen.** Wegen der erheblichen therapeutischen und prognostischen Bedeutung müssen beim Vorliegen eines Komas differenzialdiagnostisch folgende Zustände sorgfältig ausgeschlossen werden

- Der *persistierende vegetative Zustand* (PVS, vormals auch Wachkoma, Coma vigil, apallisches Syndrom, Alpha-Koma). Die Patienten zeigen eine erhaltene Vigilanz (mit erhaltenem Schlaf-Wach-Rhythmus) ohne Anzeichen von kognitiven Entäußerungen. Nicht selten kommt es zu träge orientierenden, aber nicht zielgerichteten Augen- und Kopfbewegungen auf visuelle und/oder auditive Reize, die durch die Funktion der Colliculus superior und inferior generiert werden, sowie pathologischem Lachen und Weinen (einfache motorische Hirnstammprogramme ohne emotionalen Inhalt). Dem PVS liegt in aller Regel ein diffuser kortikaler Schaden (z. B. *hypoxische Enzephalopathie*) zugrunde.



**Abb. 21.1 Lokalisationen und Ursachen, die zu einem koma-tösen Zustandsbild führen können.** Cx: diffuse kortikale Läsion beider Hemisphären (Trauma, hypoxische Enzephalopathie, Meningitis, Enzephalitis, toxisch/medikamentös oder toxisch/metabolische Enzephalopathie). T: bilaterale thalamische Läsionen (Hämorrhagie, bilateraler ischämischer Infarkt, Thrombose der tiefen Hirnvenen, akuter Okklusivhydrozephalus). mfr: bilaterale Läsionen der mesenzephalen Formatio reticularis (bilateraler hämorrhagischer oder ischämischer Infarkt, Basilaristhrombose, supra- oder infratentorieller raumfordernder Prozess, Medikamente).

- Beim *akinetischen Mutismus* sind die Patienten spontan massiv bewegungsverarmt, apathisch und willenlos (Abulie) und können nur durch intensive Reize zum Sprechen und zu gezielten Bewegungen gebracht werden. Ihm liegt häufig eine frontobasale (inkl. Area septalis), seltener eine zerebelläre oder thalamomesenzephale Läsion zugrunde.
- Beim *Locked-in-Syndrom* sind die Patienten aufgrund einer bilateralen pontinen Läsion (Basilaristhrombose, Trauma, Tumor) bei normalem Bewusstsein vollständig bewegungs- und sprechunfähig; die Kommunikation erfolgt über Lid- und vertikale Augenbewegungen (N. oculomotorius und N. trochlearis). In aller Regel sind auch das EEG sowie visuell evozierte Potenziale (VEP) normal.

## Qualitative Bewusstseinsstörungen

Eine Störung der Luzidität (Gesamtheit aller kognitiven Entäußerungen) muss in Betracht gezogen werden, wenn sich die Patienten präsentieren mit

- Desorientiertheit,
- gestörter Aufmerksamkeit und
- Halluzinationen (typischerweise unimodal, visuell und mit angstregendem Inhalt).

Häufig wird dabei zusätzlich eine (leichte) Vigilanzstörung beobachtet.

- Beim *deliranten Zustandsbild* besteht neben der Desorientiertheit und Aufmerksamkeitsstörung oft ein inkohärentes Denken und – als Folge der quälenden Halluzi-

nationen – eine z. T. wechselhafte psychomotorische Auffälligkeit, die von einer massiven Antriebsteigerung (erethisch) bis zur Bewegungsverarmung (torpid) reichen kann. Es handelt sich in aller Regel um eine Spielform einer Enzephalopathie, die rasch auch in andere Formen der Bewusstseinsstörung übergehen kann.

- Beim *akuten Korsakow-Syndrom* steht die Störung der Merkfähigkeit bei erhaltenem Langzeitgedächtnis im Vordergrund. Als Folge kommt es typischerweise zu Konfabulationen. Die Therapie mit Thiamin ( $B_1$ ) muss, wie bei der Wernicke-Enzephalopathie, sofort eingeleitet werden, da es sich ursächlich fast immer um eine akute Dysbalance zwischen hoher Glukose (z. B. rasche Gabe von Glukose bei verschütteten Patienten) und Thiamin (Vitamin  $B_1$ ) handelt.

► **Differenzialdiagnosen.** Bei Störungen der Luzidität müssen differenzialdiagnostisch stets in Betracht gezogen werden:

- (*Symptomatische Enzephalopathie* (s. ► Tab. 21.1)), wie sie sehr häufig in der Akutmedizin angetroffen wird. Sie präsentiert sich typischerweise mit einer rasch wechselnden Symptomatologie mit unterschiedlichen Kombinationen von Störungen der Vigilanz (bis zum Koma) und Luzidität (bis zum deliranten Zustandsbild oder Korsakow-Syndrom). Ursächlich liegt der Enzephalopathie eine Dysbalance von Neurotransmittern – insbesondere zwischen Acetylcholin, Dopamin und Serotonin – zugrunde. Neben iatrogenen Ursachen (z. B. anticholinerge Medikamente!) spielen hierbei auch die Astrozyten eine wesentliche Rolle, da sie aktiv die synaptische Neurotransmission sowie die Blut-Hirn-Schranke modulieren. Astrozyten werden durch viele Faktoren (z. B. TNF- $\alpha$  bei Sepsis und Trauma, Ammoniak, Elektrolytentgleisungen) ungünstig beeinflusst, was rasch zum klinisch bunten Bild der oftmals multifaktoriellen Enzephalopathie des Akutkranken führt, die in der Regel reversibel ist, sofern nicht zusätzliche Schäden der Neurone (z. B. Hypoxie bei Herzstillstand, vorbestehende Demenzkrankheit) vorliegen. Im EEG zeigen sich häufig typische Veränderungen (z. B. triphasische Graphoelemente).
- *Nicht konvulsiver Status epilepticus* (NCSE): Hier können oft (diskrete) Automatismen beobachtet werden. Die Diagnose wird im EEG gestellt.
- *Transiente globale Amnesie* (TGA): Sie ist charakterisiert durch ein akut aufgehobenes anterogrades Gedächtnis mit retrograder Amnesie von Wochen bis Monaten bei normaler Aufmerksamkeit (Sofortgedächtnis). Die Erholung setzt innerhalb Stunden ein, wobei sich die retrograde Amnesie von den frühesten Gedächtnisinhalten her erholt.
- *Demenzkrankheit*: Hier ist der Beginn schleichend, der Verlauf nicht fluktuiert und die Vigilanz normal.
- *Wernicke-Aphasia*: Hier kann es wegen der pathologischen Sprache zu einer Fehlinterpretation des Zustandsbildes kommen.



## Bewusstseinsstörung, Koma

Tab. 21.1 Wichtigste Ursachen von Bewusstseinsstörungen.

primär zerebrale Ursachen	primär nicht zerebrale Ursachen
diffus/multifokal	Enzephalopathie
Subarachnoidalblutung Sinusvenenthrombose infektiöse Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>Meningoenzephalitis</li> </ul> immunologische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>ADEM</li> <li>Bickerstaff-Enzephalitis</li> <li>primäre Angitis des ZNS</li> </ul> Epilepsie Migräne	toxisch-medikamentös <ul style="list-style-type: none"> <li>Sedativa</li> <li>andere psychotrope Medikamente: ZAS, Serotonin-Syndrom, malignes Neuroleptika-Syndrom</li> <li>andere Medikamente: Anticholinergika, Kalzineurinhibitoren, Neuroleptika, Mefenaminsäure</li> <li>Drogen</li> <li>Alkohol</li> </ul> toxisch-metabolisch <ul style="list-style-type: none"> <li>hepatisch: Ammoniak</li> <li>urämisches</li> <li>Hypo-/Hyperglykämie</li> <li>Hyper-/Hypoosmolalität: pontine/extrapontine Myelinolyse</li> <li>endokrinologisch: Nebenniere, Schilddrüse, Hypophyse</li> <li>Porphyrie</li> </ul> septisch <ul style="list-style-type: none"> <li>nicht zerebraler systemischer/fokaler Infekt: Endokarditis, Pneumonie, Urosepsis, SIRS, ARDS</li> </ul> traumatisch <ul style="list-style-type: none"> <li>Shearing Injuries</li> </ul> hypoxisch <ul style="list-style-type: none"> <li>Herz-Kreislauf-Stillstand</li> <li>CO<sub>2</sub>-Intoxikation</li> <li>CO-Intoxikation</li> <li>schwere Hyperammoniämie</li> </ul> hypertensiv <ul style="list-style-type: none"> <li>PRES: Prä-/Eklampsie, hypertensive Krise, nach Organtransplantation (insbesondere Lunge, Knochenmark)</li> </ul> immunologisch <ul style="list-style-type: none"> <li>systemische Vaskulitis: Antiphospholipid-Syndrom</li> </ul> hämatologisch <ul style="list-style-type: none"> <li>idiopathische/symptomatische thrombozytopenic Purpura</li> <li>Hyperviskositätssyndrom</li> </ul> nutritiv <ul style="list-style-type: none"> <li>Vitamin-B<sub>1</sub>-Mangel: Wernicke-Enzephalopathie</li> <li>Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel: funikuläre Myelose mit Enzephalopathie</li> </ul> multifaktoriell <ul style="list-style-type: none"> <li>beim älteren Menschen die Regel: Medikamente und Sepsis</li> </ul>
fokal	Enzephalopathie
ischämischer/hämorrhagischer Infarkt <ul style="list-style-type: none"> <li>septische Hirnembolie</li> <li>intrakranielle Hämorragie</li> </ul> infektiöse Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>basale Meningitis bei Tuberkulose</li> <li>Rhombenzephalitis bei Listeriose</li> </ul> immunologische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>paraneoplastische limbische Enzephalitis</li> <li>NMDA-Enzephalitis (insbesondere bei einem Teratom)</li> </ul> Trauma <ul style="list-style-type: none"> <li>Comminio cerebri</li> <li>Contusio cerebri</li> <li>Subduralhämatom</li> <li>Epiduralhämatom</li> <li>Fettembolie</li> <li>Cholesterinembolie (beachte Hyper-eosinophilie)</li> </ul> Raumforderung <ul style="list-style-type: none"> <li>hirneigener Tumor</li> <li>Metastase</li> <li>Abszess</li> <li>Lymphom</li> <li>Neurosarkoidose</li> <li>ADEM</li> </ul>	

ADEM: akute disseminierte Enzephalomyelitis, ARDS: Acute respiratory Distress Syndrome, NMDA: N-Methyl-D-Aspartat, PRES: posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom, SIRS: Systemic inflammatory Response Syndrome, ZAS: zentrales anticholinerges Syndrom, ZNS: Zentralnervensystem

**Merke**

Die (symptomatische) Enzephalopathie ist die häufigste Ursache für Bewusstseinsstörungen, die sich durch rasch wechselnde Kombinationen von Vigilanz- und Luiditätsstörungen manifestieren.

**Ursachen**

Als Ursache einer Bewusstseinsstörung müssen intra- und extrazerebrale Krankheiten in Betracht gezogen werden (► Tab. 21.1). ► Tab. 21.2 zeigt die im klinischen Alltag am häufigsten vorkommenden Bewusstseinsstörungen/komatösen Zustände und einige seltene Ursachen, die u.U. diagnostische Probleme bereiten können.

Tab. 21.2 Häufigste und seltene Ursachen (Auswahl) von Bewusstseinsstörungen/komatösen Zuständen.

häufigste Ursachen	seltene Ursachen (diagnostisches Problem)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Drogen- und Alkoholintoxikationen, Sedativa</li> <li>ischämischer Hirninfarkt</li> <li>hypoglykämisches Koma</li> <li>Coma diabeticum</li> <li>hepatisches Koma</li> <li>Hirntrauma</li> <li>Enzephalitis, Meningoenzephalitis</li> <li>Hirnmetastasen, Hirntumor, Raumforderung</li> <li>Epilepsie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Basilarismigräne (buntes klinisches Bild, Ausschlussdiagnose)</li> <li>Nebennierenkoma, Addison-Krise, Hypophyseninsuffizienz (meist infolge einer Stresssituation: febriler Infekt, Brechdurchfall, Operation → Gefahr der Verkennung)</li> <li>chronisches Subduralhämatom (nach „Bagatell“-Schädel-Hirn-Trauma, fluktuierender Verlauf, ältere Patienten)</li> <li>Myxödemkomma (ausgelöst durch sedierende Medikamente, Narkose, Infekte, Traumen, Stress)</li> <li>Sinusvenenthrombose (führt oft auch zu epileptischen Anfällen)</li> </ul>

## 21.2 Differenzialdiagnostische Management

U. Schwarz, M. Weller

### 21.2.1 Klinische Untersuchung

Die Untersuchung des Patienten mit Bewusstseinsstörungen umfasst die Prüfung der *vitalen Funktionen* (Atmung inkl. Blutgasanalyse mit Sauerstoffsättigung, Temperatur, Blutdruck und Puls) und die Erfassung der *aktuellen Medikation* (psychotrope Medikamente, Muskelrelaxanzien).

Anschließend wird die *Vigilanz* geprüft. Abschließend erfolgt eine gezielte neurologische Untersuchung, wobei im Besonderen meningeale Reizzeichen, Pupillo- und Optomotorik (s. Kap. 19.3.2), Kornealreflexe, spontane Motorik, Babinski-Zeichen und das Atemmuster beachtet werden müssen (► Tab. 21.3).

#### Merke



Die neurologische Untersuchung ist für die topische Diagnostik und das weitere Prozedere von größter Bedeutung.

### Vigilanz, Aufmerksamkeit und Mentalstatus

Die *Vigilanz* wird mittels Verhaltensreaktionen auf akustische und schmerzhafte Reize unterschiedlicher Art und Intensität erfasst. Die am häufigsten benutzte Skalierung ist die Glasgow Coma Scale (► Tab. 21.4), die aber speziell für die Beurteilung der Prognose von traumatischen Bewusstseinsstörungen geschaffen wurde und für Patienten mit vorbestehenden neurologischen Leiden mit zerebralen Läsionen nicht kritiklos eingesetzt werden sollte.

Die *Aufmerksamkeit* kann nur bei normaler Vigilanz geprüft werden und wird z.B. mit Zahlen- oder Wortumkehr erfasst.

Die Untersuchung der *kognitiven Funktionen* setzt eine normale Vigilanz und Aufmerksamkeit voraus. Damit kann die Diagnose einer Demenz bei einem bewusstseinstörten Patienten niemals gestellt werden.

### Pupillomotorik und Optomotorik

Die Beurteilung der Optomotorik wird in Kap. 19.3.2 ausführlich beschrieben. Im Folgenden werden deshalb nur pupillomotorische Zeichen aufgelistet.

- **Bilateral areaktive Pupillen mit bilateraler Ptose:** bei Mittelhirnprozessen mit Okulomotoriusläsionen und Intoxikationen (Anticholinergika, Barbiturate, Sympathomimetika).
- **Unilateral weite und areaktive Pupille:** Verdacht auf eine transtentorielle Herniation bei supratentorieller Raumforderung (unkales Syndrom) (► Abb. 21.2).
- **Stecknadelkopfpupillen:** pontine Läsionen und Opiatin-toxikation.

Tab. 21.3 Untersuchung bei Bewusstseinsstörungen.

Untersuchungen im Einzelnen	
Anamnese und klinische Untersuchung	
Datum, Uhrzeit, Ort	
Anamnese mit Medikation und Substanzenabusus	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sedativa</li> <li>psychotrope Medikamente</li> <li>Muskelrelaxanzien</li> </ul>
Vitalzeichen und internistische Befunde	<ul style="list-style-type: none"> <li>Temperatur</li> <li>Blutdruck, Puls</li> <li>Atmung (Atemmuster)</li> <li>allgemeiner internistischer Status</li> </ul>
Inspektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>Körperlage</li> <li>Lid-, Augen-, Extremitätenbewegungen</li> </ul>
Glasgow-Koma-Skala	(s. ► Tab. 21.4)
meningeale Reizzeichen	
Hirnstammfunktionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Augenbewegungen (s. Kap. 19.3.2)</li> <li>Pupillenreflexe</li> <li>Kornealreflex</li> <li>Reflexe beim Absaugen</li> </ul>
Lateralisierungszeichen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Muskeltonus</li> <li>Muskeleigenreflexe</li> <li>Pyramidenzeichen (Babinski-Zeichen)</li> </ul>
Aufmerksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zahlen- und Wortumkehr (z. B. 32 415 zu 51 423)</li> <li>Fixationssakkaden</li> </ul>
Mentalstatus (nur bei guter Aufmerksamkeit)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Orientierung (Zeit, Ort, autopsychisch)</li> <li>Gedächtnis (Abruf von 4–10 Wörtern nach 10 min)</li> <li>Sprache (Fluenz, Verständnis, Paraphasien, Wiederholung, Schreiben, Lesen)</li> <li>Neglekt</li> <li>Kopie eines gezeichneten Würfels</li> </ul>
Zusatzuntersuchungen	
Laborbasisuntersuchungen	Blutbild, Blutzucker, Elektrolyte, Ammoniak, Nieren- und Leberwerte, Urinstatus, Blutgase
weiterführende Laborwerte	je nach Verdacht: toxisologisches Screening im Blut und/oder Urin inkl. Suche nach „unbekannten Substanzen“, Medikamentenserumspiegel, Schilddrüsenparameter, Vitaminspiegel, Antikörper
apparative Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>EKG, Thoraxröntgenbild</li> <li>ggf. kraniales CT oder MRT, Liquoranalyse, EEG-Ableitung (30 min)</li> </ul>
CT: Computertomografie, EEG: Elektroenzephalografie, EKG: Elektrokardiografie, MRT: Magnetresonanztomografie,	

### Motorik

In ► Abb. 21.3 sind die 3 typischen motorischen Verhaltensmuster dargestellt.

### Atemmuster

Das Muster der Atmung kann wichtige topografische Hinweise geben.

- **Normale Atmung:** supratentorielle oder psychogene Ursache des Komas
- **Hypoventilation:** Verdacht auf eine Opiatintoxikation
- **Cheyne-Stokes-Atmung:** bei supra- als auch infratentoriellen sowie nicht primär neurologischen (z. B. kardiales Low-Output-Syndrom) Prozessen





**Abb. 21.2 Beginnende transtentorielle Herniation.** Nach einem großen ischämischen Infarkt im Versorgungsgebiet der A. cerebri media rechts (Schädel-CT). Klinisch bestand ein unkales Syndrom mit kompletter Okulomotoriusparese rechts (vgl. Kap. 19). Beim unkalen Syndrom kann es zusätzlich zu einer ipsilateralen Kompression der A. cerebri posterior mit homonymer kontralateraler Hemianopsie oder einer Kompression des kontralateralen Crus cerebri mit ipsilateraler Hemiparese (Kernohan's Notch, ein False localizing Sign) kommen.

**Tab. 21.4 Glasgow-Koma-Skala.**

Score	Augen öffnen	beste verbale Antwort	beste motorische Reaktion
6			führt Befehle aus
5		orientiert	gezielte Schmerzabwehr
4	spontan	verwirrt	ungezielte Flexion auf Schmerzreize
3	nur auf Anruf	inadäquate Worte	stereotypie Flexion auf Schmerz
2	nur auf Schmerzreize	unverständliche Laute	Strecken auf Schmerz
1	nie	keine Phonation	keine motorische Reaktion

Ein *toxikologisches Screening* im Blut und/oder Urin, Medikamentenserumspiegel (insbesondere psychotrope Substanzen wie Antiepileptika, Antidepressiva, Neuroleptika), Blutgase, Schilddrüsenparameter, Serologien und Vitaminspiegel werden bei entsprechendem Verdacht ebenfalls untersucht.



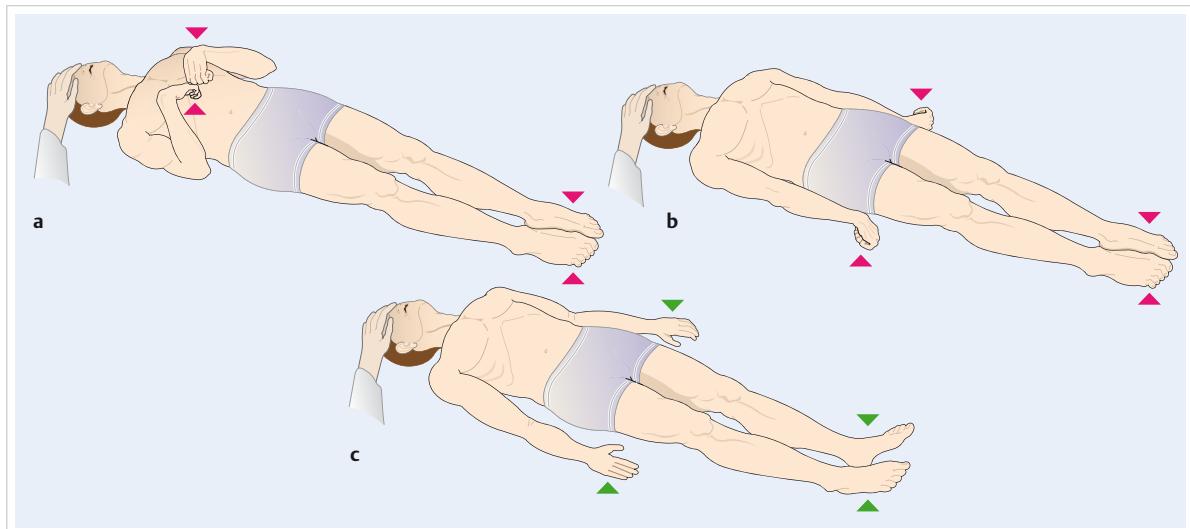
### Merke

Eine neuroradiologische Untersuchung (kraniale CT oder MRT) ist bei Bewusstseinsstörungen mit fokal-neurologischen Zeichen und/oder epileptischen Anfällen rasch erforderlich.

## 21.2.2 Zusatzdiagnostik

Sie umfasst ein *Laborprogramm* mit Blutbild, Blutzucker, Elektrolyten, Ammoniak, Nieren- und Leberwerten, einen Urinstatus, ein EKG und ein Thoraxröntgenbild (► Tab. 21.3).

Bei Fieber und meningealen Reizzeichen (können bei einem komatösen Patienten fehlen!) ist die *Liquoranalyse* vordergründig und soll in Abwesenheit von fokal-neurologischen Zeichen vor der Bildgebung erfolgen.



**Abb. 21.3 Motorische Antworten auf schmerzhafte Reize.**

- a Flexion der Arme und Extension der Beine bei einer subkortikalen (z. B. dienzephalen) Läsion (Dekortikationszeichen).
- b Extension der Arme und Beine (Streckdystonie) bei einer mesenzephalen oder pontomesenzephalen Läsion (Dezerebrationszeichen). Diese Lage kann auch spontan eingenommen werden.
- c Unauffällige Haltung bei einer pontomedullären Läsion.

Eine längere EEG-Ableitung (30 min) ist hilfreich zum Ausschluss eines (nicht konvulsiven) Status epilepticus und kann auf eine (Herpes-1-)Enzephalitis oder eine toxisch/metabolische Enzephalopathie hinweisen.

► Abb. 21.4 fasst das Vorgehen bei der Abklärung von Bewusstseinsstörungen und komatösen Zuständen zusammen. ► Abb. 21.5 zeigt eine Synopse der Differenzialdiagnosen bei Bewusstseinsstörungen und Koma mit den wegweisenden Untersuchungen bzw. Befunden.

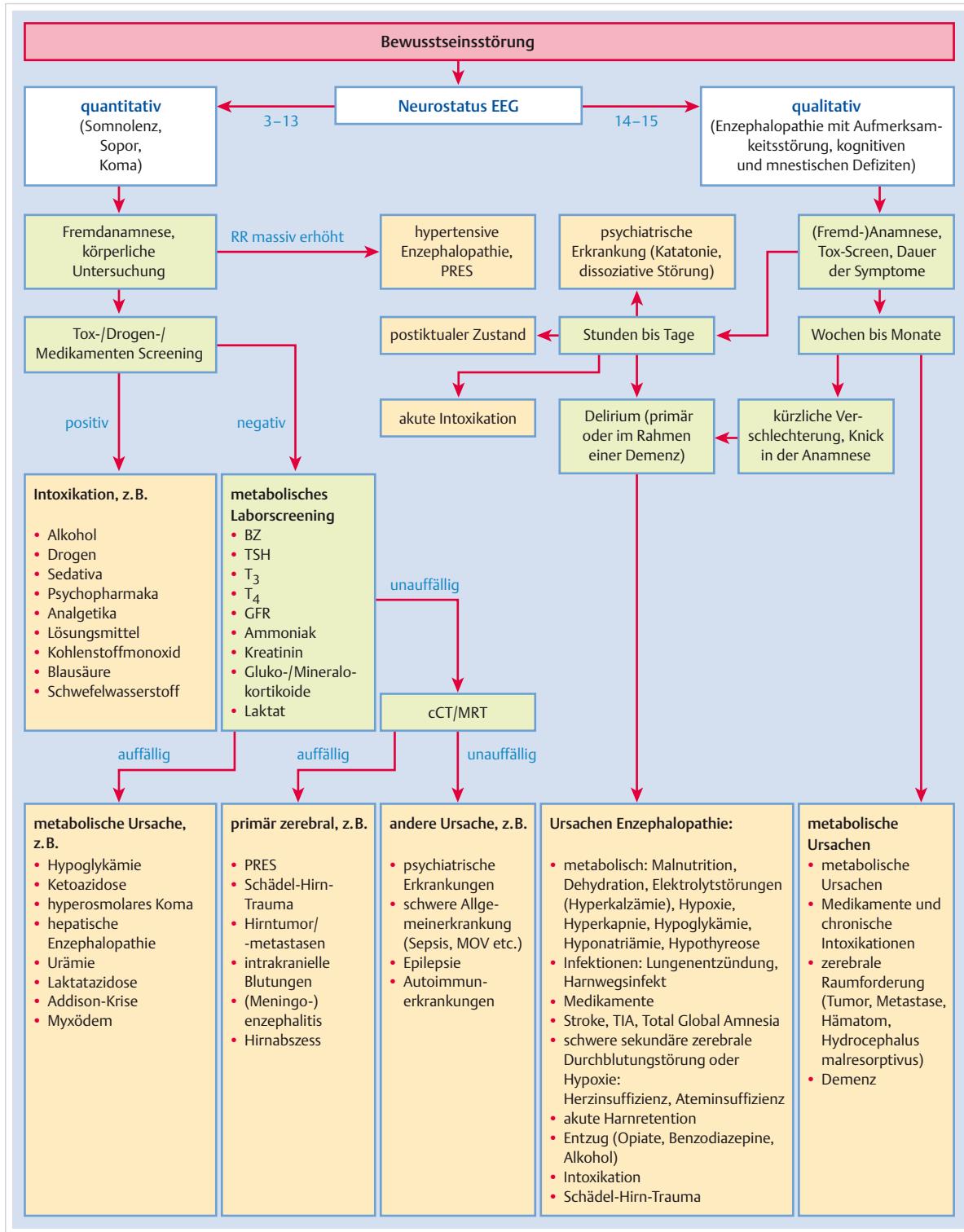


Abb. 21.4 Clinical Pathway zur Diagnose des Komas. BZ: Blutzucker, cCT: kraniale Computertomografie, EEG: Elektroenzephalografie, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, MOV: Multiorganversagen, MRT: Magnetresonanztomografie, PRES: posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom, T<sub>3</sub>: Trijodthyronin, T<sub>4</sub>: Thyroxin, TIA: transitorische ischämische Attacke, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon.



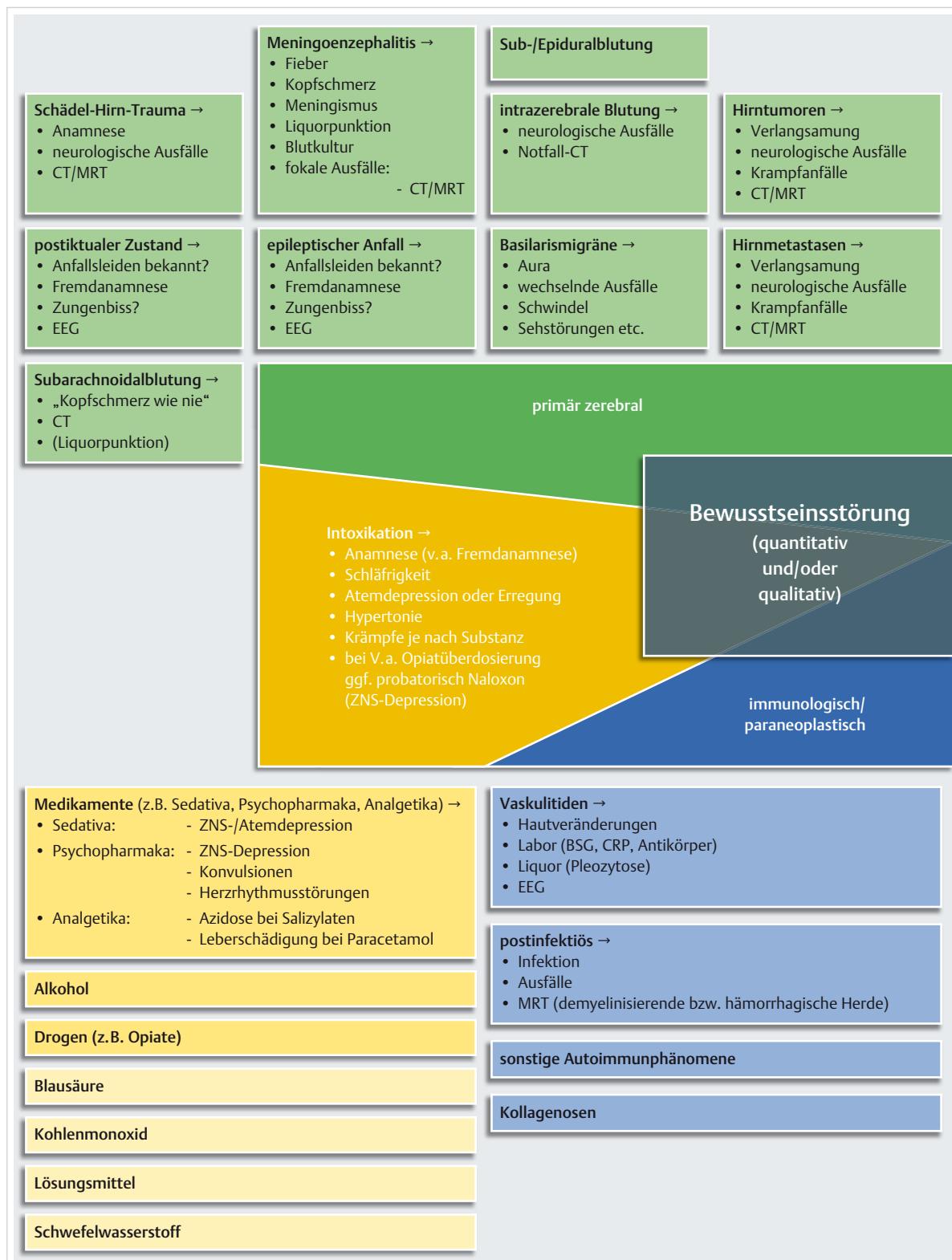


Abb. 21.5 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Bewusstseinsstörungen und komatösen Zuständen. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen. ACTH: adrenokortikotropes Hormon, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, CT: Computertomografie, EEG: Elektroenzephalografie, MRT: Magnetresonanztomografie, PRES: posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom, RR: Blutdruck, T<sub>3</sub>: Trijodthyronin, T<sub>4</sub>: Thyroxin, TIA: transitorische ischämische Attacke, TSH: Thyreоidea-stimulierendes Hormon.

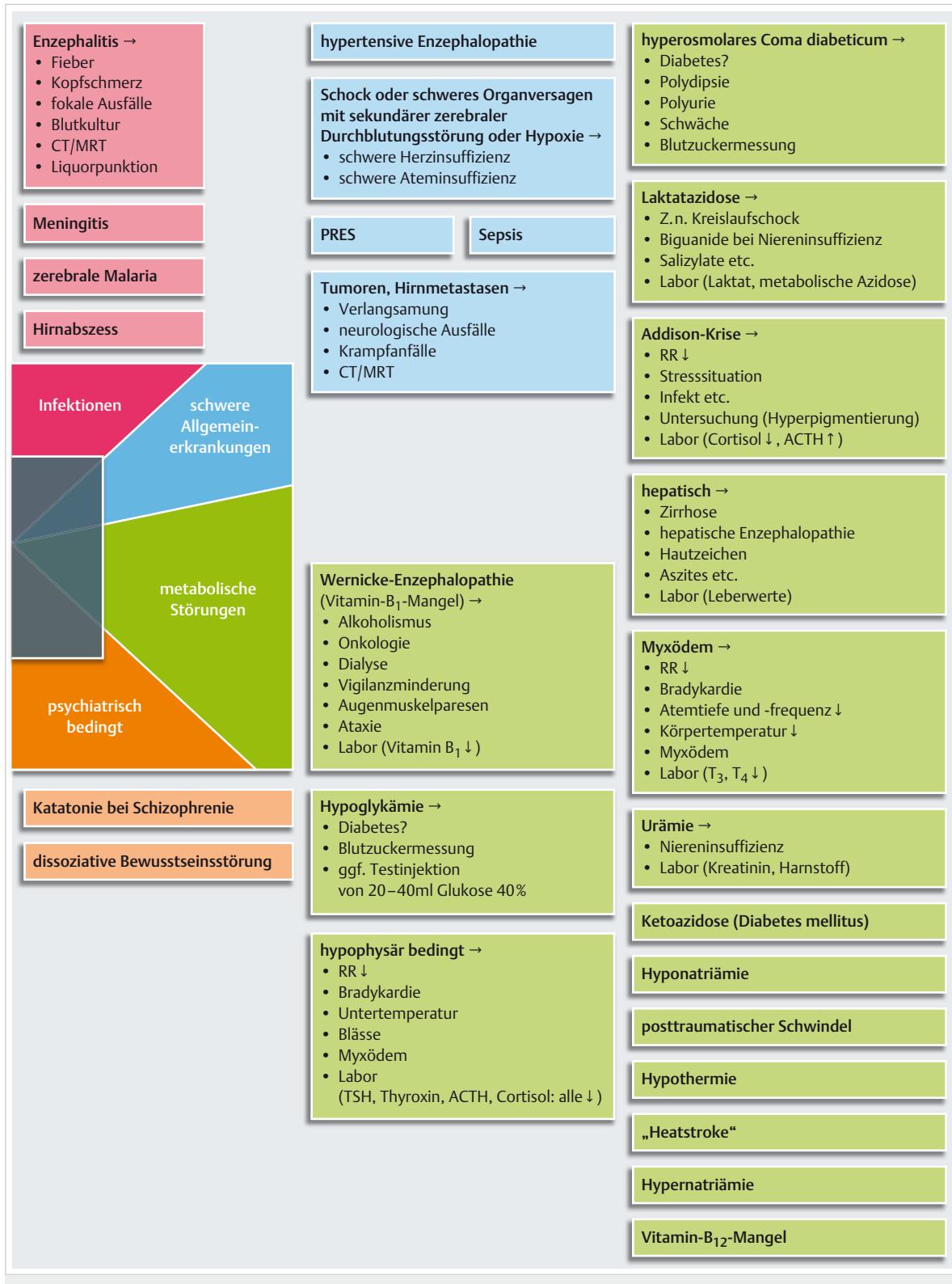


Abb. 21.5 Fortsetzung.



## 21.3 Bewusstseinsstörungen bei primär zerebralen Ursachen

U. Schwarz, M. Weller

Bei den primär zerebralen Ursachen von Bewusstseinsstörungen muss zwischen diffusen und fokalen Erkrankungen des Zentralnervensystems unterschieden werden.

### 21.3.1 Diffuse Erkrankungen/Läsionen des Zentralnervensystems

Diese Gruppe ist charakterisiert durch:

- häufig subakuten Verlauf
- oft fehlende fokal-neurologischen Zeichen
- meist normale Hirnstammreflexe
- positive oder negative neuroradiologische Befunde

#### Erkrankungen mit neuroradiologischen Befunden

► **Hypertensive Enzephalopathie.** Kopfschmerzen, Visusstörungen und qualitative Bewusstseinsstörungen bei hypertensiven Blutdruckwerten müssen an eine hypertensive Enzephalopathie denken lassen.

► **Subarachnoidalblutung.** Perakut auftretende, heftigste einschießende Kopfschmerzen, die in den Hinterkopf und Nacken ausstrahlen, sind typisch für eine Subarachnoidal-

dalblutung infolge Ruptur eines kongenitalen arteriellen oder eines mykotischen Aneurysmas. Rasch entwickelt sich ein Meningismus. Ca. 50% der Patienten verlieren initial das Bewusstsein.

Quantitative und/oder qualitative Bewusstseinsstörungen sind nicht selten im Gegensatz zum Koma oder fokal-neurologischen Ausfällen.

► **Sinusvenenthrombose (SVT).** Kopfschmerzen (90%), epileptische Anfälle (50%) und Bewusstseinsstörungen (bei oberflächlichen 25–50%, bei tiefen Zerebralvenen 100%) sind charakteristisch für eine seltene SVT. Fokale neurologische Ausfälle (Hirnnerven) sind selten und können im Verlauf fluktuieren.

Als Ursache kommen Koagulopathien, eine fortgeleitete Infektion im Gesichtsbereich und ein Morbus Behçet in Frage.

#### Erkrankungen mit (meist) negativen neuroradiologischen Befunden

► **Infektiöse ZNS-Erkrankungen.** Fieber, Kopfschmerzen, Verhaltensänderungen, Bewusstseinsstörungen sowie fokal-neurologische Reiz- und/oder Ausfallsymptome sind die Leitsymptome einer *Enzephalitis*.

Die *Herpesenzephalitis* ist dabei die häufigste sporadische Enzephalitis. Eine lymphozytäre Pleozytose mit erhöhtem Eiweiß, asymmetrische Veränderungen in den Temporal- und Frontallappen in der MRT (► Abb. 21.6) und Epilepsiepotenziale im EEG sind typische assoziierte Befunde.

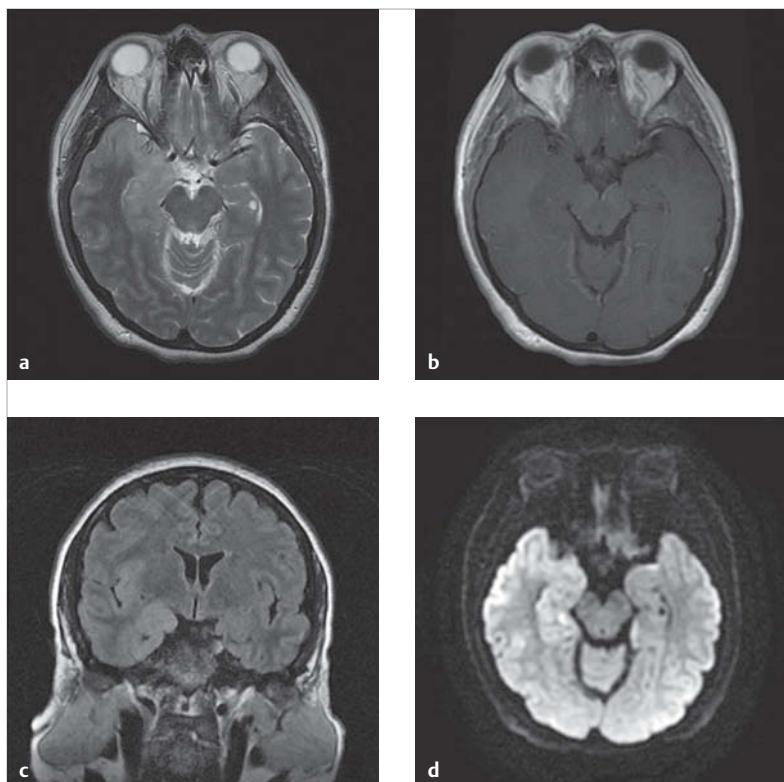


Abb. 21.6 Herpesenzephalitis (HSV-1). Typische Veränderungen in der MRT.

- a T2-gewichtet, axial. Multiple Hyperdensitäten temporopolar, hippocampal und frontobasal rechts.
- b T1-gewichtet mit Kontrastmittel, axial. Hypodensitäten v. a. hippocampal rechts und diskrete leptomeningeale Kontrastmittelanreicherungen.
- c FLAIR, koronar. Multiple Hyperdensitäten im Temporallappen rechts und subinsular rechts.
- d DWI, axial. Diffusionsrestriktionen im Temporallappen rechts.

Andere nicht virale, infektiöse ZNS-Erkrankungen wie *bakterielle Meningitiden* und *Meningoenzephalitiden* können das Bild einer Enzephalitis vortäuschen. Klinik, Liquorbefund und Schädel-MRT sind hierbei für die richtige Diagnose entscheidend. Bei bakteriellen Meningitiden kann sich die Bewusstseinsstörung sehr rasch entwickeln, sodass differenzialdiagnostisch eine Subarachnoidalblutung oft erst durch den Liquor ausgeschlossen werden kann.

► **Postinfektiöse ZNS-Erkrankungen.** Anamnese und Klinik sind bei diesen Krankheiten (z. B. akute demyelinisierende Enzephalomyelitis [ADEM], Bickerstaff-Enzephalitis, hämorrhagische Enzephalitis von Weston-Hurst) ähnlich wie bei den infektiösen ZNS-Erkrankungen.

Diagnostisch wegweisend ist die Schädel-MRT-Untersuchung mit Nachweis von demyelinisierenden bzw. hämorrhagischen Herden.

► **Paraneoplastische ZNS-Erkrankungen.** Bewusstseinsstörungen, Gedächtnissstörungen, Verhaltensauffälligkeiten und (seltener) epileptische Anfälle sind charakteristisch für diese meist subakut verlaufende Krankheitsgruppe (z. B. paraneoplastische limbische Enzephalitis). Oftmals finden sich eine Liquorpleozytose und symmetrische Signaländerungen in limbischen Arealen im Schädel-MRT. Der Nachweis einer Neoplasie mit assoziierten antineuronalen Antikörpern ist hierbei diagnostisch.

► **Nicht infektiöse entzündliche ZNS-Erkrankungen.** Bewusstseinsstörungen mit Liquorpleozytose können bei Neurosarkoidosen, Morbus Behçet, Neurolupus und ZNS-Vaskulitiden (u. a. bei Wegener-Granulomatose, Panarteriitis nodosa und Morbus Sjögren) auftreten.

► **Migräne.** Quantitative (bis zum Koma) und/oder qualitative Bewusstseinsstörungen kommen bei der Basilarismigräne vor und können über Stunden bis Tage(!) persistieren. Bei den Betroffenen kommt es zu einem bunten klinischen Bild mit:

- bilateralen/die Seiten wechselnden/gekreuzten sensorischen Beschwerden und/oder Ausfällen
- Gesichtsfeldeinschränkungen
- Schwindel
- Sturzattacken („Drop Attacks“)
- Hör-, Sprech- und Schluckstörungen

Im Liquor findet sich zudem oft eine leichte Pleozytose. Die Basilarismigräne ist nicht selten familiär (autosomal-dominant).

## 21.3.2 Fokale Erkrankungen/Läsionen des Zentralnervensystems

Diese Gruppe ist charakterisiert durch:

- oft akuten Beginn
- häufig prominente fokal-neurologische Zeichen
- meist positive neuroradiologische Befunde

## Ischämischer zerebraler Infarkt

### Qualitative Bewusstseinsstörungen

Qualitative Bewusstseinsstörungen (vor allem schwere delirante Zustandsbilder) treten bei 10–20% aller Patienten mit einem Infarkt auf. Höheres Alter, größere Insulte, temporoparietookzipitale, thalamomesenzephale und rechtshemisphärische Insulte stellen Risikofaktoren für eine solche Komplikation dar.

Zusätzliche metabolische Entgleisungen, Fieber, schlafassozierte Atemstörungen und epileptische Anfälle können ebenfalls eine Rolle spielen.

### Quantitative Bewusstseinsstörungen

► **Somnolenz bis Sopor.** Anfänglich Sopor oder Somnolenz und nachfolgende Hypersomnie und Apathie können bei nicht raumfordernden kortikalen und subkortikalen Hemisphäreninsulten auftreten. Nach bilateralen paramedianen Thalamusinsulten kommt es am ausgeprägtesten zu der Trias

- Hypersomnie,
- Amnesie und
- vertikale Blickparese.

► **Sopor bis Koma.** Bei 20–30% der Patienten werden sopore bis komatöse Zustände beobachtet. Meist liegen große, raumfordernde Hemisphäreninfarkte oder bilaterale zerebrale Infarkte in Thalamus, Mesenzephalon oder oberem Pons vor, selten auch akut simultan aufgetretene bilaterale Hemisphäreninfarkte.

Bei raumfordernden *Hemisphäreninsulten* tritt der Komazustand progressiv meist innerhalb von 1–2 Tagen ab Symptombeginn über die Entwicklung eines sog. unkalen Syndroms auf (► Abb. 21.2 und ► Abb. 21.7). Bei *Hirnstamminsulten* treten quantitative Bewusstseinsstörungen

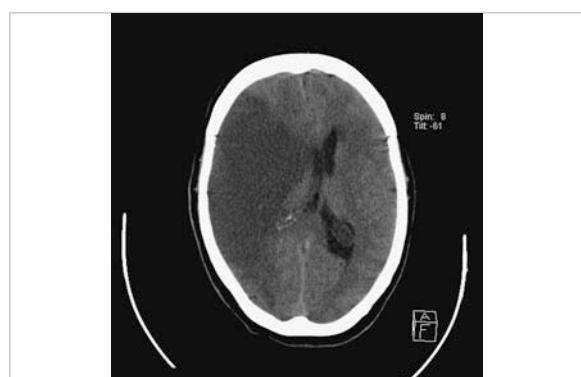


Abb. 21.7 Ischämischer Hirninfarkt. Maligner ischämischer Infarkt nach einer Dissektion der A. carotis interna rechts mit akutem Verschluss der A. cerebri media rechts (Schädel-CT). 6 Stunden nach dem Ereignis komatoses Zustandsbild, Deviation conjugée nach rechts (vgl. Kap. 19), Hemiplegie links sowie Mittellinienverlagerung nach links mit Kompression des linken Seitenventrikels und subfalxialer Herniation in der Schädel-CT.

gen hingegen oft schon initial auf. Patienten mit einer *Basilaristhrombose* bzw. -verschluss weisen typischerweise bilaterale oder gekreuzte sensomotorische Ausfälle, Sprech- und Schluckstörungen sowie Störungen der Optomotorik auf.

## Intrazerebrale Blutung

Wie bei den ischämischen zerebralen Infarkten treten die Störungen meist plötzlich auf, womit die Unterscheidung rein klinisch nicht mit Sicherheit möglich ist. Der Schweregrad der Bewusstseinsstörung (in 50 % Sopor bis Koma) und der begleitenden klinischen Befunde wird durch die Ausdehnung und Topografie der Blutung bestimmt. Bei diesen Patienten sind bei der Aufnahme Körpertemperatur und Blutdruck zudem deutlich erhöht.

*Hypertensive Blutungen* (ca. 50–60 % aller Blutungen) gehen bevorzugt von der A. cerebri media aus, verursachen daher eine Läsion im Bereich der inneren Kapsel und der Stammganglien, was die dabei häufig durchgehende Hemiplegie erklärt. Seltener sind Blutungen ins Zerebellum, in den Thalamus und in den Pons.

Bei *nicht hypertensiven Blutungen* (z. B. bei Gefäßmissbildungen, Amyloidangiopathien, Antikoagulation, Vaskulitis, Drogenkonsum usw.) sind auch andere Topografien nicht selten.

Ein protrahierter Verlauf mit fokal-neurologischen Ausfällen ist auch bei kleineren intrazerebralen Blutungen durch Entwicklung eines perifokalen Ödems möglich. Ein *Ventrikeleinbruch* führt zu einer Verschlechterung des klinischen Zustandes mit ansteigender Körpertemperatur, pathologischem Atemmuster, evtl. Areflexie oder Streckdystonien.

## Hirntrauma

Hirnschädigungen nach Hirntrauma werden entsprechend ihrer Topografie (diffus, lokal, multifokal), ihrem Verlauf (sofort, verzögert) und ihrem Schweregrad (initialer Wert der Glasgow Coma Scale, Dauer der Bewusstlosigkeit, Dauer der Amnesie) klassifiziert.

► **Commotio cerebri (Hirnerschütterung).** Die unkomplizierte Hirnerschütterung ist durch eine kurze Bewusstlosigkeit (Sekunden bis Stunden) mit kurzer retrograder Amnesie (Minuten, sehr selten wenige Stunden) mit anschließendem Erbrechen charakterisiert. Die initiale Bewusstlosigkeit wird auf eine transiente Dysfunktion des ARAS zurückgeführt. Die Commotio cerebri hinterlässt keine neurologischen Ausfälle und keine Veränderungen in der Bildgebung.

► **Contusio cerebri (Hirnquetschung).** Kommt es nach einem Schädel-Hirn-Trauma zu epileptischen Anfällen und/oder fokalen neurologischen Ausfällen, oder lassen sich neuroradiologisch zerebrale Läsionen (im Sinne von diffusen axonalen Schädigungen, Shearing Injuries) dar-

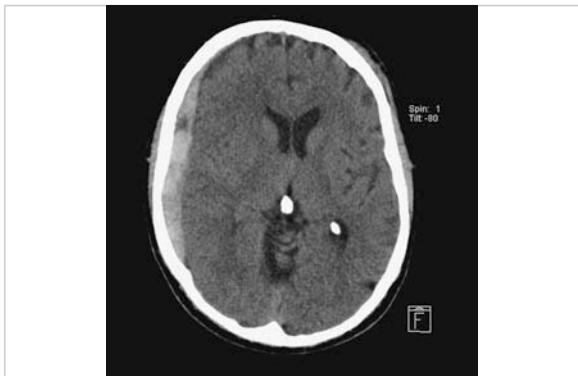


Abb. 21.8 Akutes traumatisches Subduralhämatom. Rechts-hemisphärisch lokalisiert bei einem 87-jährigen Patienten nach Stolpersturz (Schädel-CT). Seit vielen Jahren Antikoagulation wegen eines Vorhofflimmerns. Klinisch initial komatoses, nach 12 h somnolentes Zustandsbild mit leichter Hemiparese links. In der Schädel-CT diskrete Mittellinienverlagerung nach links, leichte Kompression des rechten Seitenventrikels und verstrichene kortikomedulläre Differenzierung im Bereich des Subduralhämatoms.

stellen, liegt eine Contusio cerebri vor. Die Contusio cerebri kann sich mit oder ohne Bewusstseinsstörungen manifestieren und asymptomatisch ablaufen, wenn sich die Läsionen in klinisch stummen Hirnarealen befinden. Verdächtig sind mehrstündige Bewusstlosigkeit und/oder Amnesien; als diagnosesichernd gelten Tage dauernde Störungen.

► **Epidurales und akutes subdurales Hämatom.** Kommt es nach einem Schädel-Hirn-Trauma zu einer zunehmenden quantitativen und/oder qualitativen Bewusstseinsstörung oder tritt die Bewusstseinsstörung nach einem freien Intervall (bis Tage) erneut auf, muss differenzialdiagnostisch gedacht werden an

- ein epidurales Hämatom (Riss der A. meningea) und/oder
- ein perakutes subdurales Hämatom (aus Gefäßen der Hirnoberfläche) und/oder
- ein akutes subdurales Hämatom (Abriss von Brückenvenen) (► Abb. 21.8).

► **Chronisches Subduralhämatom.** Fluktuierende, leichte Bewusstseinsstörungen, Verhaltensauffälligkeiten und meist lokalisierte Kopfschmerzen sind charakteristisch für das chronische Subduralhämatom, das auch nach einem einfachen Schädel-Hirn-Trauma, vor allem bei älteren Patienten (Antikoagulation), auftreten kann (► Abb. 21.9). Die Lokalisation – und damit klinische Manifestation – der subduralen Hämatome variiert von ein- oder beidseitigen Konvexitätsblutungen bis zu zerebellären Hämatomen mit tumorähnlichen Manifestationen. Häufig kommt es zu Stauungspapillen und epileptischen Anfällen.



**Abb. 21.9 Bilaterales chronisches Subdurahämatom.** 82-jähriger Patient nach Treppensturz vor ca. 2 Wochen (Schädel-CT). Anamnestisch anhaltende bifrontale Kopfschmerzen und auffälliges Verhalten. Weder Antianggregation noch Antikoagulation. Klinisch psychomotorisch verlangsamt bis torpid, zeitweise delirantes Zustandsbild, apraktisches Gangbild. Praktisch isodense frontale Subdurahämatome in der Schädel-CT.

## Neoplasie

Tumoreinblutungen können gelegentlich durch akut einsetzende Beschwerden einen ischämischen zerebralen Infarkt bzw. eine intrazerebrale Blutung vortäuschen. In der Regel kommt es aber bei intrakraniellen Raumforderungen über eine langsam zunehmende Bewusstseinseintrübung nach vorausgehenden Hirndrucksymptomen (z.B. psychomotorische Verlangsamung und affektive Nivellierung, Stauungspapillen, Kopfschmerzen, Erbrechen) und progressiv neurologischen Ausfällen bzw. auch fokalen oder generalisierten Krampfanfällen zum Koma. Der Übergang ins Koma kann bei Mittelhirneinklemmungen akut erfolgen.

Als *Cerebellar Fits* werden kurz dauernde Episoden mit Kopfschmerzen, Bewusstseinsverlust und Extensionshaltung von Kopf und Extremitäten bezeichnet, die bei der Einklemmung von Kleinhirntumoren durch das Foramen magnum gesehen werden.

## Hirnabszess

Eine Herdenzephalitis und ein Hirnabszess können mit einer ähnlichen Symptomatik wie ein Hirntumor einhergehen und sind differenzialdiagnostisch klinisch oft kaum abzugrenzen, da bei weniger als 50% der Patienten die klassische Trias beobachtet wird aus:

- Kopfschmerzen
- Fieber
- fokalen neurologischen Ausfällen

Hirnabszesse sind vor allem bei Patienten mit HIV, Bronchietasen, Herzvitien und Morbus Osler gehäuft.

Bewusstseinsstörungen und die erwähnte Trias sind häufiger bei subduralen oder epiduralen Eiteransammungen (subdurales Empyem, epiduraler Abszess), die oft otogen bzw. per continuitatem entstehen.

## 21.4 Psychogene quantitative Bewusstseinsstörungen

U. Schwarz, M. Weller

Psychogene Bewusstseinsstörungen können sich u.a. als kurz dauernde synkopenähnliche Episoden, als automatische Handlungen, als katatoner Stupor oder als anhaltender Sopor/Koma manifestieren (s. auch Kap. 20).

Ein normales EEG, normale motorisch-evozierte Potentiale und normale kalorische Reizantworten (VOR, s. auch Kap. 19) können zur Erkennung eines psychogenen Komas mit fehlenden motorischen Reizantworten beitragen.

## 21.5 Hypersomnie

U. Schwarz, M. Weller

Bei der Hypersomnie zentralen Ursprungs (keine zirkadiane Rhythmusstörung oder schlafbezogene Atmungsstörung) handelt es sich nicht um eine Bewusstseinsstörung, sondern um eine Störung der normalen Schlafarchitektur, die in jedem Fall fachneurologisch abgeklärt werden soll. Auf das Krankheitsbild der Narkolepsie wird in Kap. 29 eingegangen.

## 21.6 Koma bei Stoffwechselstörungen

G. A. Spinas

### 21.6.1 Hypoglykämisches Koma

Die Glukose im Blut stellt für den Hirnstoffwechsel praktisch dessen einzige Energiequelle dar. Bei Gesunden mit konstanter Nahrungszufuhr wird der Blutzucker in engen Grenzen (3,3–5,6 mmol/l, 60–100 mg/dl) gehalten. Wenn die Blutzuckerkonzentration unter einen bestimmten Schwellenwert fällt und Hypoglykämesymptome auftreten, werden gegenregulatorische Hormone freigesetzt.

► **Klinik.** Die Hypoglykämesymptome werden eingeteilt in:

- *adrenerge Symptome* (Aktivierung des sympathischen Nervensystems), die sich als Schwitzen, Zittern, Heißhunger, Herzklopfen, Angst, Blässe, Übelkeit äußern, sowie
- *neuroglykopenische Symptome* (Zeichen einer ungenügenden Versorgung des Gehirns mit Glukose) mit Störung kortikaler und subkortikaler Funktionen. Diese Symptome sind: Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen, Doppelbilder, Schwäche, Schwindel, Verwirrtheit, auffälliges Verhalten, Aggressivität, transiente Hemiparesen, Aphasien, Parästhesien bis zu Epilepsien, Krampfanfälle und Koma.

Tab. 21.5 Differenzialdiagnose der Hypoglykämie.

Ursache	Mechanismus der Hypoglykämie
<b>pankreatisch</b>	
Insulinome: benigne, maligne	Hyperinsulinismus
Nesidioblastose (Persistent hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy, PHHI)	Mutation des SUR (defekter K-Kanal der Betazelle) → Depolarisation der Zellmembran → Kalziumeinstrom
<b>extrapankreatische Tumoren</b>	
mesenchymale Tumoren, Hämangioperizytome, Leberzellkarzinome	Sekretion von IGF-II durch Tumor
<b>autoimmun</b>	
Autoimmun-Insulin-Syndrom (AIS), Antikörper gegen Insulinrezeptor	Insulin wird durch Autoantikörper gebunden und plötzlich freigesetzt
<b>medikamentös-toxisch</b>	
Insulin, Sulfonylharnstoffe, Glinide, Insulin-Sekretagoga	Stimulation der Insulinsekretion
Pentamidin	Insulinfreisetzung durch Zytolyse
Salizylate	Hemmung der hepatischen Glukoneogenese
Chinin, Chinidin, Chloroquin	Hemmung der hepatischen Insulindegradation
Alkohol in großen Mengen	Hemmung der hepatischen Glukoneogenese
Akee-Frucht	Hypoglyzin A hemmt hepatische Glukoneogenese
<b>reakтив</b>	
nach Gastrektomie, nach Magen-Bypass-Operationen, nach Alkohol, postprandial (funktionell)	rasche Magenentleerung mit konsekutivem Hyperinsulinismus und Hypoglykämie
<b>Leber- und Nierenkrankheiten</b>	
hepatozelluläre Krankheiten, terminale Niereninsuffizienz	Hemmung der Glukoneogenese, verminderte Insulindegradation
<b>Endokrinopathien</b>	
Hypophyseninsuffizienz (partiell/total)	ACTH-Mangel, GH-Mangel
Nebennierenrindeninsuffizienz	Cortisolmangel
<b>angeborene Stoffwechselkrankheiten</b>	
Glykogenosen	Defekt glykogenolytischer Enzyme
hereditäre Fruktoseintoleranz	Fructose-1,6-Diphosphatase-Mangel (schwere Hypoglykämie!) → defekte Glukoneogenese
<b>verschiedene Ursachen</b>	
Sepsis, Anorexie, längeres Fasten, exzessive körperliche Aktivität	Substratmangel, gesteigerter Glukoseverbrauch
ACTH: adrenokortikotropes Hormon, GH: Wachstumshormon, IGF: Insulin-like Growth Factor, SUR: Sulfonylharnstoffrezeptor	

Eine Hypoglykämie kann *spontan* bzw. im *Nüchternzustand* als Folge einer organischen Grunderkrankung oder *reakтив* nach Nahrungszufuhr auftreten oder *exogen* induziert werden (► Tab. 21.5). Zudem gilt es bei Nachweis und Abklärung einer Hypoglykämie zwischen Patienten mit und solchen ohne Diabetes mellitus zu unterscheiden.

### Patienten mit Diabetes mellitus

Bei Diabetikern wird das hypoglykämische Koma vorwiegend bei insulinbehandelten Patienten gesehen. Es handelt sich vorwiegend um Typ-1-Diabetiker, die zu viel Insulin im Verhältnis zu den eingenommenen Kohlenhydraten injiziert haben oder die Insulindosis bei vermehrter körperlicher Aktivität, Krankheit etc. nicht entsprechend reduziert haben. Seltener sind es insulinbehandelte Typ-2-Diabetiker oder Typ-2-Diabetiker, die mit Sulfo-

nylharnstoffen, Gliniden bzw. mit oralen Antidiabetika und GLP-1-Rezeptoragonisten in Kombination mit Insulin behandelt werden. Hypoglykämien können besonders bei älteren Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen mit langer Halbwertszeit therapiert werden, prothriert und fatal verlaufen.



#### Merke

Beim Vorliegen neurologischer Symptome bei Patienten mit Diabetes muss differenzialdiagnostisch immer an eine Hypoglykämie gedacht werden.

► **Differenzialdiagnose.** Bei einem komatösen Diabetiker müssen neben dem hypoglykämischen immer auch das *hyperglykämische* und das *ketoazidotische diabetische Koma* erwogen werden. In der Regel kann das hypoglykä-

mische Koma vom hyperglykämischen bzw. ketoazidotischen Coma diabetum durch das Fehlen der ketoazidotischen Hyperpnoe und der Exsikkose (Haut, Schleimhäute, Bulbi) klinisch leicht differenziert werden. Nach Injektion von 20–40 ml hochprozentiger Glukoselösung tritt beim Vorliegen einer Hypoglykämie meist eine rasche, mitunter allerdings nur vorübergehende Besserung ein, während das hyperglykämische bzw. ketoazidotische Koma nicht beeinflusst wird.

## Patienten ohne Diabetes mellitus

Hypoglykämien bei Patienten ohne Diabetes werden prinzipiell in reaktive, postprandial auftretende Hypoglykämien und organisch bedingte Nüchternhypoglykämien eingeteilt.

### Reaktive Hypoglykämien

Bei den reaktiven, postprandial auftretenden Hypoglykämien stehen die sympathikotonen vegetativen Symptome ganz im Vordergrund, während Bewusstseinstrübungen oder andere zerebrale Störungen nicht vorkommen. Betroffen sind einerseits vegetativ labile, asthenische Personen, andererseits Patienten mit Sturzneurosen des Magens nach Gastrektomie, Gastroenterostomie, Magen-Bypass-Operationen oder Vagotomie (sog. Spät-Dumping). Die Hypoglykämie tritt 1–3 h nach kohlenhydratreichen Mahlzeiten auf und ist mittels Glukosebelastung (Glukosetoleranztest) reproduzierbar, d.h. es kommt zu einer ausgeprägten reaktiven hypoglykämischen Phase mit Blutzuckerwerten unter 3,3 mmol/l (60 mg/dl) 2 h nach oraler Gabe von Glukose, während im Fastentest (s. unten) kein signifikantes Absinken des Blutzuckers erfolgt.

### Organisch bedingte Hypoglykämien

Die organisch bedingten Formen der Hypoglykämie treten in der Regel im Nüchternzustand und damit am Morgen oder bei verlängerter Nahrungskarenz sowie bei körperlicher Aktivität (z.B. Sport) auf.

Pathogenetisch spielen eine Rolle:

- beim *Insulinom* der endogene Insulinüberschuss
- bei *extrapankreatischen Tumoren* insulinähnliche Substanzen (IGF-II) oder eine vermehrte Glukoseutilisation
- beim *Hypokortizismus* die verminderte Glukoneogenese
- bei den *Leber- und Nierenerkrankungen* die eingeschränkte Glykogenreserve bzw. Glukoneogenese
- bei *Enzymdefekten* die Blockierung der Glukoneogenese oder der Glykolyse

► **Insulinom.** Beim organischen Hyperinsulinismus liegt bei 70–80 % der Fälle ein einzelnes insulinsezernierendes Betazelladenom (Insulinom des Pankreas) vor. In den restlichen Fällen handelt es sich um multiple Adenome,

Karzinome oder ganz selten um eine diffuse Hyperplasie der Betazellen (Nesidioblastose, Persistent hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy). Die hypoglykämischen Anfälle treten vor allem nüchtern (beim Fasten) oder nach körperlicher Anstrengung auf und haben die Tendenz, im Laufe der Krankheit an Schwere und Häufigkeit zuzunehmen.

### Merke

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Insulinoms bzw. eines organischen Hyperinsulinismus soll unter klinischen Bedingungen ein Fastentest durchgeführt werden.



Dabei wird in mindestens 6-stündlichen Abständen sowie beim Auftreten von hypoglykämieverdächtigen Symptomen eine Blutentnahme zur gleichzeitigen Bestimmung von Glukose, Insulin und C-Peptid im Plasma vorgenommen. Der Test soll, falls nicht vorher eine Hypoglykämie auftritt, über 72 h durchgeführt werden. Beim Vorliegen eines organischen Hyperinsulinismus wird während des Fastentests die endokrine Insulinproduktion nicht supprimiert; die Plasmainsulinkonzentration bleibt im Vergleich zum Blutzucker inadäquat hoch. Die simultane Bestimmung des C-Peptids gibt Aufschluss über die endogene Insulinproduktion und ist somit wichtig, wenn es darum geht, einen endogenen Hyperinsulinismus von exogen appliziertem Insulin (z.B. Hypoglycaemia factitia) abzugrenzen.

Wenn ein organischer Hyperinsulinismus biochemisch nachgewiesen ist, können zur *Lokalisationsdiagnostik* verschiedene Methoden angewendet werden, die sich oft gegenseitig ergänzen müssen:

- Die Methode mit der besten Treffsicherheit ist das ASVS (Arterial Stimulation and venous Sampling), wobei Calciumgluconat in die A. pancreaticum injiziert und das sezernierte Insulin in den Venen, die die verschiedenen Regionen des Pankreas drainieren, bestimmt wird. Eine erhöhte Insulinkonzentration in einer bestimmten abführenden Vene lässt den Schluss auf eine entsprechende Lokalisation des Tumors zu.
- *Ultraschall* und *MRT* werden häufig als erste Methode eingesetzt, wobei die Sensitivität und Spezifität wegen der häufig kleinen Tumoren (< 1 cm Durchmesser) unter 50 % liegen. Die *endoskopische Sonografie* kann in geübten Händen eine Treffsicherheit von 70 % erreichen.

► **Extrapankreatische Tumoren.** Selten können extrapankreatische Tumoren zu Hypoglykämien führen, indem sie das insulinähnliche IGF-II sezernieren oder Glukose in großen Mengen metabolisieren oder die Glukosefreisetzung aus der Leber hemmen. Die Tumoren sind wegen ihrer Größe (Gewicht von mehreren Kilogramm) leicht aufzufinden, sind meist mesenchymalen Ursprungs (Fibro-

me, Fibrosarkome, Sarkome) oder Hepatome und befinden sich mehrheitlich im Retroperitonealraum bzw. in der Leber.

► **NNR-Insuffizienz.** Die auf Cortisolmangel beruhende Hypoglykämie bei der primären oder sekundären (hypophysären) Nebennierenrindeninsuffizienz ist in der Regel dank des charakteristischen Aussehens der Patienten bzw. der spezifischen Klinik leicht von anderen Formen der Hypoglykämie abzugrenzen. Eine latente Nebennierenrindeninsuffizienz kann gelegentlich nach Absetzen einer längeren Behandlung mit pharmakologischen Dosen von Glukokortikoiden vorliegen. Unter zusätzlichem Stress kann es zu einem akuten Versagen mit Hypoglykämie kommen. Dasselbe gilt für Patienten mit Status nach Adrenalektomie unter einer Basissubstitution mit Kortison.

► **Fruktoseintoleranz.** Bei der familiären, autosomal-rezessiv vererbten Fruktoseintoleranz ist die Hypoglykämie ein Hauptsymptom. Betroffene Personen meiden in der Regel alle fruktosehaltigen Speisen.

### Andere Ursachen von Hypoglykämien

- Auch ein *Mangel an Wachstumshormon* kann zu einer Störung der Glukosehomöostase mit Hypoglykämie führen.
- Eine seltene Ursache für Hypoglykämien stellen *Insulin (auto)antikörper* dar, die im Rahmen eines Insulinautoimmunsyndroms vorkommen oder von Lymphomen produziert werden.
- Zahlenmäßig mehr ins Gewicht fallen *exogen medikamentös-toxisch* induzierte Hypoglykämien. Neben der bereits erwähnten Überdosierung/Fehldosierung von Insulin oder Sulfonylharnstoffen und Gliniden (bzw. Kombination dieser Substanzen mit anderen Antidiabetika) spielt die Alkoholintoxikation bei ungenügend ernährten Patienten eine wichtige Rolle. Die Ursache dafür ist eine Hemmung der hepatischen Glukoneogenese durch den Alkohol. Vereinzelt sind auch unter Salizylaten, Pentamidin, Chinin, Chloroquin und anderen Medikamenten (Mechanismus, s. ► Tab. 21.5) sowie nach dem Genuss der Akee-Frucht, die Hypoglyzin A enthält, das die hepatische Glukoneogenese hemmt, Hypoglykämien beschrieben worden.

### 21.6.2 Diabetisches Koma

Beim diabetischen Koma handelt es sich um eine akute, unbehandelt letal verlaufende Stoffwechseldekompensation infolge eines Insulinmangels. Man unterscheidet grundsätzlich zwischen dem ketoazidotischen Coma diabeticum und dem hyperosmolaren (nicht azidotischen) Koma.

### Ketoazidotisches Koma

► **Pathogenese.** Die ketoazidotische Entgleisung ist die Folge eines akuten (absoluten) Insulinmangels und der Sekretion von gegenregulatorischen Hormonen. Bei akutem Insulinmangel stellt der Körper auf eine unkontrollierbare katabole Stoffwechselleage um. Als Folge davon treten eine Hyperglykämie mit osmotischer Diurese, Exsikkose und Elektrolytverlust sowie eine Hyperketonämie mit metabolischer Azidose auf. Wegen der extrazellulären Hyperosmolarität treten zerebrale Funktionsstörungen (bis zum Koma) auf. Das ketoazidotische Koma wird vorwiegend bei Typ-1-Diabetikern beobachtet und entwickelt sich über Stunden oder Tage als Folge einer ungenügenden Insulinfuhr (vergessene Injektion, Insulinpumpendefekt), von gastrointestinalen Erkrankungen (Erbrechen, Diarröhö), Stressereignissen mit Anstieg kataboler Hormone, akuten Infekten etc.

► **Klinik.** Die Klinik zeichnet sich aus durch Polyurie mit Durst, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme und körperliche Schwäche. Gelegentlich klagen die Patienten über heftige Schmerzen im Oberbauch, (Pseudoperitonismus), was zusammen mit dem häufigen Erbrechen zu Verwechslungen mit einem akuten Abdomen Anlass geben kann.

#### Merke



Leitsymptome des ketoazidotischen Komas sind die tiefe, rasche Atmung (Kussmaul-Atmung) als Kompensation der Azidose sowie die Exsikkose mit trockener, schlaffer Haut, weichen Bulbi und leeren Halsvenen.

► **Labordiagnostik.** Im Urin ist Glukose (++) positiv, die Plasmaglukosekonzentration beträgt typischerweise zwischen 20 und 30 mmol/l (360–540 mg/dl), kann jedoch Werte bis über 50 mmol/l (über 900 mg/dl) erreichen, insbesondere wenn der Durst durch gesüßte Getränke gelöscht wurde. Der arterielle pH ist typischerweise < 7,3, und es besteht eine Anionenlücke von > 12 mmol/l (► Tab. 21.6). Als Folge der Exsikkose liegen eine Hämokonzentration sowie eine mäßige prärenale Niereninsuffizienz vor. Der renale Kaliumverlust wird oft durch die Azidose maskiert, die eine Verschiebung des Kaliums aus dem Intra- in den Extrazellulärraum bewirkt. Die Höhe des Blutzuckerspiegels sagt nichts über die Schwere des Komas aus, hingegen besteht eine positive Korrelation zwischen Ketoazidose und Ausmaß der Bewusstseinsstörung.

► **Differenzialdiagnose.** Das ketoazidotische Koma muss differenzialdiagnostisch vom hyperosmolaren (nicht azidotischen) Koma sowie von der Laktatazidose (s. Kap. 21.6.3) abgegrenzt werden.

**Tab. 21.6** Differenzialdiagnose ketoazidotisches/hyperosmolares Koma.

Kriterien	ketoazidotisches Koma	hyperosmolares Koma
Alter	jedes	meist > 50. Lebensjahr
Patienten	Diabetes mellitus Typ 1	Diabetes mellitus Typ 2
Beginn	1–24 h	1 Tag bis 2 Wochen
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polyurie, Polydipsie</li> <li>• Erbrechen</li> <li>• Gewichtsverlust</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polyurie, inadäquate Flüssigkeitsaufnahme</li> <li>• Steroide, Diuretika</li> </ul>
Symptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somnolenz bis Koma</li> <li>• Kussmaul-Atmung</li> <li>• Acetongeruch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exsikkose</li> <li>• Somnolenz bis Koma</li> <li>• Atmung normal</li> </ul>
Vollbild	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koma</li> <li>• Hyporeflexie</li> <li>• Pseudoperitonismus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koma</li> <li>• Hyporeflexie</li> <li>• Krampfneigung</li> </ul>
Plasmaglukose (mmol/l; mg/dl)	> 14 (> 250)	> 33,3 (> 600)
arterieller pH	< 7,30	> 7,30
Serumbikarbonat (mmol/l)	< 15	> 15
Serumosmolarität (mmol/kg)	< 320	> 320
Anionenlücke (mmol/l)	> 12	variabel
Ketonkörper im Serum	moderat bis hoch	–/Spur
Ketonkörper im Urin	moderat bis hoch	–/Spur

## Hyperosmolares (nicht azidotisches) Koma

► **Pathogenese.** Beim hyperosmolaren diabetischen Koma ist eine gewisse Insulinsekretion und -wirkung noch vorhanden, womit eine überschließende Lipolyse bzw. Ketogenese (und Azidose) verhindert wird. Das hyperosmolare Koma betrifft mehrheitlich Patienten mit Typ-2-Diabetes, der gelegentlich bisher nicht bekannt war (Erstmanifestation). Auslöser der Stoffwechseldekompensation sind in der Regel Infektionskrankheiten, Myokardinfarkte, zerebrovaskuläre Insulte, Mesenterialinfarkte, gastrointestinale Blutungen, akute Pankreatitiden sowie der therapeutische Einsatz von Glukokortikoiden, Thiaziddiuretika, Kalziumantagonisten, Betablockern, Proteasehemmern etc.

► **Klinik.** Das Koma entwickelt sich bei den meist älteren Patienten über mehrere Tage bis Wochen und kann von neurologischen Symptomen (Krämpfe, transitorische Hemiparese) begleitet sein. Wegen der fehlenden Ketoazidose zeigen die Patienten keine Kussmaul-Atmung, während die Polyurie, die ausgeprägte Dehydratation, die Hyperosmolarität mit Hämokonzentration und Hypernatriämie, die mäßige Azotämie sowie die meist erhebliche Hyperglykämie mit Werten über 30 mmol/l (540 mg/dl) den beiden diabetischen Komaformen gemeinsam sind. In der Regel findet sich kein oder nur Spuren von Aceton (+) im Urin.

## 21.6.3 Laktatazidotisches Koma

► **Pathogenese.** Die Laktatazidose tritt einerseits bei einer verminderten Gewebsperfusion (z. B. infolge Herzversagens, Hypovolämie oder Sepsis) auf. Daneben wird sie aber auch als Begleiterscheinung bei Erkrankungen ohne systemische Gewebshypoxie beobachtet. Somit umfasst die Differenzialdiagnose:

- Gewebshypoxie infolge Kreislaufschock
- angeborene Enzymdefekte
- Begleiterscheinung bei schwerer Leberinsuffizienz und bei Malignomen
- schlecht eingestellter Diabetes mellitus
- Therapie mit Metformin (insbesondere bei Nierenfunktionsstörung)
- Salizylatintoxikation
- Alkoholintoxikation

### Merke



Insbesondere die Diabetestherapie mit Biguaniden stellt bei gleichzeitig bestehender Nierenfunktionseinschränkung ein hohes Risiko dar.

► **Klinik.** Die Patienten klagen über Appetitlosigkeit, Abdominalbeschwerden, Brechreiz und Erbrechen und können schließlich komatos werden. Die metabolische Azidose führt zur Hyperventilation. Mittels Bestimmung des Laktats im Blut wird die Diagnose gestellt.

## 21.6.4 Andere stoffwechselbedingte Komafomren

### Hepatisches Koma

Das hepatische Koma stellt das höchste Ausmaß der hepatischen Enzephalopathie dar, die sich zunächst in Verwirrtheitszuständen und Verlangsamung der intellektuellen Fähigkeiten äußert, später in delirante Zustandsbilder und letztlich ins Koma übergehen kann.

**Differenzialdiagnostisch** bietet am ehesten die ethylische Enzephalopathie Schwierigkeiten, insbesondere, da beide Krankheiten oft beim gleichen Patienten vergesellschaftet sind. Zudem gilt es in diesen Fällen, ein Subduralhämatom nicht zu übersehen. Pathogenese und klinisches Bild der hepatischen Enzephalopathie werden ausführlich in Kap. 13 besprochen.

### Urämisches Koma

Dank Nierenersatzverfahren bei der terminalen Niereninsuffizienz ist das urämische Koma heute zu einer Seltenheit geworden. In der Regel manifestiert sich die Nierenkrankung durch eine Vielzahl anderer Symptome (s. Kap. 14), bevor die urämische Enzephalopathie zum Koma führt, das sich meist langsam aus einer zunehmenden Bewusstseinstrübung heraus entwickelt. Die Diagnosestellung bietet bei Nachweis eines stark erhöhten Kreatinins im Serum somit kaum besondere Probleme.

► **Differenzialdiagnose.** Die hypertensive Enzephalopathie, die Wasserintoxikation sowie Azidosen anderer Genese (Ketoazidose, Laktatazidose, exogene Noxen) sind differenzialdiagnostisch abzugrenzen. Während die beiden Letzteren durch geeignete Laboruntersuchungen erkannt werden können, bietet die hypertensive Enzephalopathie wesentlich mehr Schwierigkeiten. Das Ausmaß der Kreatininerhöhung und der Blutdrucksteigerung kann Hinweise geben.

### Nebennierenkoma

► **Klinik.** Die primäre Nebennierenrindeninsuffizienz ist selten einmal Ursache für einen komatösen Zustand, sei es im Rahmen einer hypoglykämischen Episode, sei es als eigentliche Addison-Krise. Diese kündigt sich durch Nausea, Erbrechen, Durchfall sowie krampfartige Bauchschmerzen an. Der schon vorbestehend tiefe Blutdruck sinkt weiter ab, die Patienten werden zunehmend lethargisch, später komatos, was neben der typischen Hyperpigmentierung der Haut (Handlinien, Mamillen, Narben) und auch der Schleimhäute differenzialdiagnostisch weiterhelfen kann. Das Krankheitsbild tritt meist infolge einer Stresssituation mit akuter Überforderung der insuffizienten Nebennierenrinden (febriler Infekt, Brechdurchfall, Operation, Hitzeexposition, Überanstrengung) auf. Die Patienten sind dehydriert mit Oligurie und leichter Azotämie.

► **Diagnostik.** Das Serumnatrium kann wegen der Hämakonzentration noch im Normalbereich liegen. Als Ausdruck des Cortisolmangels findet man eine erniedrigte Plasmaglukose und eine Eosinophilie.

Letztlich beweisend für die Diagnose einer Addison-Krise ist das stark erniedrigte Cortisol im Plasma bei erhöhtem ACTH. Allerdings muss bereits aufgrund der klinischen Symptome an die richtige Diagnose gedacht werden, da zur Einleitung der notwendigen therapeutischen Maßnahmen keinesfalls das Resultat der Cortisolbestimmung abgewartet werden darf.

### Hypophysäres Koma

Die „Lethargia pituitaria“ ist eine äußerst seltene Ursache für ein Koma und kommt durch einen kombinierten TSH-/Thyroxin- und ACTH-/Cortisol-Mangel zustande. Entsprechend finden sich nach gastrointestinalen Prodromalsymptomen eine zunehmend hypodynamie Kreislaufsituation mit Bradykardie und Hypotonie sowie die Tendenz zu deutlicher Untertemperatur. Die Plasmaglukose ist oft erniedrigt. Das Koma tritt meistens nach lange vorbestehender Hypophysenvorderlappeninsuffizienz auf; entsprechend zeigen die Patienten eine wächserne Blässe, myxödematóse Hautveränderungen, den Verlust der sekundären Geschlechtsbehaarung sowie Zeichen eines endokrinen Psychosyndroms.

Als Ursache kommen Hypophysentumoren, Nekrosen des Hypophysenvorderlappens (Sheehan-Syndrom, Hypophysenapoplexie) oder Absetzen der Substitutionstherapie bei Panhypopituitarismus infrage. Die Diagnose wird aufgrund erniedriger Konzentrationen der peripheren Hormone bei gleichzeitig erniedrigten Hypophysenvorderlappenhormonwerten gestellt.

### Myxödemkoma

Das klinische Bild des Myxödemkomas, das heute kaum mehr angetroffen wird, entspricht einer (endogenen) Hibernation und kann als Scheintod imponieren: herabgesetzte Atemtiefe und -frequenz, Kreislaufkollaps mit Hypotonie und Bradykardie sowie bei Abwesenheit infektiöser Komplikationen (Pneumonie häufig) tiefe Körpertemperatur. Auslösend wirken sedierende Medikamente (Barbiturate, Phenothiazide, Morphin usw.), eine Narkose, Infekte, Traumen, Stress. Der ausgeprägte myxödematóse Aspekt von Haut und Zunge, eine Strumektomienarbe oder u.U. eine viele Jahre zurückliegende Radiojodbehandlung, das große Herz, die Bradykardie, die stark verlangsamten bis scheinbar fehlenden Muskeleigenreflexe und die deutlich erniedrigten Schilddrüsenhormonkonzentrationen erhärten die Diagnose.

## Koma bei Vitamin-B<sub>1</sub>-Mangel (Wernicke-Enzephalopathie)

Die sog. *Pseudoencephalitis haemorrhagica superior* mit perivaskulären Blutungen und Hyperplasien des Gefäßbindegewebes, vor allem in Mittelhirn, Hypothalamus und in den Corpora mamillaria, wird durch Vitamin-B<sub>1</sub>-Mangel bedingt. Ein solcher Mangel kann im Rahmen eines Alkoholismus, aber auch bei chronischer Dialyse, Hyperemesis gravidarum und konsumierenden Erkrankungen beobachtet werden. Das Syndrom geht mit Augenmuskelparesen, Ataxie und Somnolenz sowie häufig auch mit einer Verwirrtheit mit amnestischen Störungen (Korsakow-Syndrom) einher. Nur in seltenen Fällen liegt die klassische Trias vor:

- Verwirrtheit
- Ataxie
- optomotorische Störungen (s. Kap. 19.3.2)

## Koma bei Hyperviskositätssyndrom (Coma paraproteinaemicum)

Diese Komaform kann bei Patienten mit einer IgM-Paraproteinämie (Morbus Waldenström) beobachtet werden. Die klinischen Symptome sind auf Mikrozirkulationsstörungen infolge der stark erhöhten Serumviskosität zurückzuführen. Meist stehen die neurologischen Störungen mit Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Koma und Krämpfen im Vordergrund.

## Koma bei schweren Allgemeinerkrankungen

Bei vielen schweren Allgemeinerkrankungen wird im Verlauf oder terminal ein Koma beobachtet, so bei Infektionskrankheiten, insbesondere bei Septikämien, und bei Tumoren. Bei diesen Fällen gilt es, hinzutretende Komplikationen (Meningitis, Coma diabeticum oder hypoglycaemicum) nicht zu übersehen.

## Koma bei Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Base-Haushalts

Diese Störungen werden in Kap. 16 abgehandelt.

# 21.7 Koma bei exogenen Intoxikationen

H. Kupferschmidt

Bewusstseinsstörungen sind bei exogenen Vergiftungen häufig. Von 63 065 Giftexpositionen mit dokumentiertem Verlauf, die Tox Info Suisse 1998–2010 registrierte, wiesen 9,2% ein Koma auf.

Toxische Wirkungen auf das zentrale Nervensystem umfassen quantitative und qualitative Veränderungen der ZNS-Funktion. Die Tiefe der Bewusstseinsverminderung wird durch die Grade Somnolenz, Sopor und Koma angegeben. Qualitative Veränderungen der ZNS-Funktion treten meistens als Agitation, Halluzinationen, Verwirrung oder Delirium auf. Damit verbundene, häufig auftretende Symptome sind Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Atemdepression und Störungen des Wärmehaushaltes (Hyperthermie oder Hypothermie). Toxisch bedingte ZNS-Veränderungen unterscheiden sich von nicht toxisch bedingten nicht grundsätzlich, jedoch weisen Bewusstseinsverminderung, Agitation, Delir mit fluktuierendem Verlauf eher auf eine toxische Genese hin.

► Ursachen. Unter den verschiedenen Noxen, die zu einem Koma führen können, spielen Drogen und Medikamente die wichtigste Rolle. Die Umstände, unter denen der Patient gefunden wird, geben wichtige Hinweise auf die zugrunde liegende Noxe. Da der Patient selbst keine anamnestischen Angaben machen kann, sind Auskünfte von Drittpersonen besonders hilfreich.

Die wichtigsten Ursachen für ein exogenes Koma sind [16]:

- generalisierte ZNS-Depression (Anticholinergika, Antihistaminika, Barbiturate, Meprobamat, Methaqualon, Benzodiazepine, Carbamazepin, Alkohole, Gammahydroxybutyrat, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Valproinsäure)
- sympatholytische Wirkung (Clonidin, Imidazoline, Methyldopa, Opiate)
- zelluläre Hypoxie (Kohlenmonoxid, Zyanide, Schwefelwasserstoff, Methämoglobinbildner, Natriumazid)
- weitere (Bromide, Diquat, Disulfiram, Antidiabetika, Lithium, Phencyclidin, Phenylbutazon und andere Enolsäurederivate, Salizylate, Mefenaminsäure, Cholinesterasehemmer)

► Klinik und Diagnostik. Die klinischen Symptome (► Tab. 21.7), die auf die Art der Vergiftung hinweisen, treten häufig als typische Komplexe auf (sog. „Toxidrome“). Wenn aber, wie es oft geschieht, verschiedene Substanzen gleichzeitig beteiligt sind, wird das klinische Bild verwischt, und die Diagnose kann nur durch toxikologische Analysen von Körperflüssigkeiten erhärtet werden. Die ersten klinischen Entscheidungen müssen somit bei akuten Vergiftungen allein aufgrund unsicherer anamnestischer Angaben getroffen werden, und die ersten Maßnahmen müssen symptomorientiert durchgeführt werden. Während die Identität der Noxe durch analytische Untersuchungen im Verlauf meistens geklärt werden kann, bleibt die Dosis praktisch immer unsicher.

Tab. 21.7 Wichtigste Symptome und Befunde bei Drogenintoxikation.

	ZNS	Pupillen	Atmung	Kreislauf
Opiate	Somnolenz, Koma	Miosis	Atemdepression, Lungenödem	Kreislaufdepression, Rechtsherzschwäche
Kokain	Euphorie, evtl. Delirium	Mydriasis	Atemfrequenzanstieg	Puls- und Blutdruckanstieg, Koronarspasmen
Amphetamine, synthetische Cathinone („Bath Salts“)	Erregung	Mydriasis	Atemfrequenzanstieg	Puls- und Blutdruckanstieg
Barbiturate	Somnolenz, Koma	wechselnde Reaktion	Atemdepression	Blutdruckabfall
Gammahydroxybutyrat	Koma, evtl. Agitation		nur selten Atemdepression	Bradykardie
Anticholinergika	Koma, Delirium, Agitation, Halluzinationen, Krampfanfälle	Mydriasis	unverändert	Tachykardie
Halluzinogene	Halluzinationen	Mydriasis	unverändert	Puls- und Blutdruckanstieg
Cannabis, synthetische Cannabinoidrezeptoragonisten („Spice“)	Euphorie	Mydriasis	bronchiale Hyperreagibilität	

## 21.7.1 Intoxikationen mit illegalen Drogen

Während Narkotika mit steigender Dosis zu einer zunehmenden ZNS-Depression führen, kommt es bei den Stimulanzien zunächst zu einer ZNS-Exzitation, die erst in hohen Dosen ins Koma umschlägt.

Die Vergiftung mit *Opiaten* und *Barbiturataten* ist typischerweise von einer Atemdepression begleitet. *Cannabinole* führen neben Schläfrigkeit gelegentlich zu psychotischen Reaktionen (vor allem in höheren Dosen und nach oraler Einnahme). *Stimulanzien* und *Sympathomimetika* führen zur ZNS-Exzitation mit Erregung, Agitation, Hypertonie und Tachykardie, in höheren Dosen zusätzlich zu Delir, Halluzinationen, Krampfanfällen und Hyperthermie.

*Gammahydroxybutyrat* (GHB; ▶ Abb. 21.10) und seine chemischen Verwandten Gammabutyrolacton (GBL) und 1,4-Butandiol (1,4-BD), die seit den 2000er Jahren in der Partyszene und bei den Bodybuildern missbraucht werden, führen aufgrund ihrer Wirkung als Analoga des inhibitorischen Neurotransmitters  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) zum Koma ohne nennenswerte Beeinträchtigung der Atmung. Typischerweise kommt es nach 3–4 h zum fast schlagartigen Erwachen ohne Rebound oder Hangover. *Kokain* verursacht Vasospasmen mit Erhöhung des Blutdruckes, was zu Ischämien (Gehirn, Herz, Splanchnium) und Blutungen führen kann. Bei *Heroin* können ein Lungenödem und ein akutes Abdomen beobachtet werden. Die wichtigsten Symptome und Befunde sind in ▶ Tab. 21.7 zusammengefasst.



Abb. 21.10 Gammahydroxybutyrat (GHB). GHB wird teils in Kapseln, meist aber als eingefärbte Flüssigkeit in verschiedensten Farben in Kunststoffröhrchen mit 5 ml Inhalt verkauft.



### Merke

Das Ansprechen auf die diagnostische Gabe eines Opiatantagonisten (Naloxon) stellt ein hilfreiches differenzialdiagnostisches Mittel bei der Abklärung eines unklaren komatösen Zustandes dar. Vor der probatorischen Gabe des Benzodiazepinantagonisten Flumazenil muss hingegen gewarnt werden, weil der Wegfall der Benzodiazepinwirkung zu einer Senkung der Krampfschwelle führt.

Bei erhöhter Krampfneigung, wie z.B. durch die Einnahme krampferzeugender Gifte (wie trizyklische Antidepressiva), können so Konvulsionen ausgelöst werden.

## 21.7.2 Intoxikationen mit Medikamenten

### Intoxikationen mit Sedativa und Hypnotika

Die Vergiftung mit *Benzodiazepinen* und den sog. *Z-Drugs* (Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon) führt neben der typischen ZNS-Depression zu leichtem Blutdruckabfall mit Bradykardie und muskulärer Hypotonie. Leichtere Vergiftungen sind durch Schwindel, Ataxie und Dysarthrie gekennzeichnet. Während eine Atemdepression bei reiner Benzodiazepinintoxikation ohne kardiopulmonale Vorerkrankungen selten ist, kommt es bei der *Barbituratvergiftung* neben dem Blutdruckabfall regelmäßig zu Atemdepression. Bei Vergiftungen mit Chloralhydrat und Methaqualon treten Hyperreflexie, Myoklonien und Krampfanfälle auf.

### Psychopharmakaintoxikation

Sowohl *Antidepressiva* als auch *Neuroleptika* haben in hohen Dosen eine dämpfende Wirkung auf das Zentralnervensystem, die mindestens teilweise die Folge ihrer zentralen anticholinergen Eigenschaften ist. Diese sind auch die Ursache für tonisch-klonische Krämpfe. Die trizyklischen Antidepressiva mehr als die Neuroleptika führen durch ihre chinidinartige Wirkung auf das Myokard zur Hemmung des Natriumeinstroms mit QRS-Verbreiterung, Verminderung der Kontraktilität (arterielle Hypotonie) und ventrikulären Rhythmusstörungen. Häufig besteht auch eine Verlängerung des QT-Intervalls im EKG.

### Intoxikationen mit Anticholinergika

Ausgeprägte anticholinerge Eigenschaften haben trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika (v. a. Diphenhydramin), Antiparkinsonmittel, Scopolamin und Atropin (auch in Pflanzendrogen wie Tollkirsche, Datura).

Die anticholinerge Wirkung führt neben der ZNS-Depression zu Agitation, Halluzinationen, Krampfanfällen und zu peripheren anticholinergen Zeichen (Mundtrockenheit, Mydriasis, Tachykardie, warme, gerötete, trockene Haut, Harnverhalten, Darmatonie). Das Delirium mit stark motorischer Unruhe geht bei tödlich verlaufenden Vergiftungen rasch in ein tiefes Koma über.

### Intoxikationen mit Analgetika und Antipyretika

Die Medikamente aus der Analgetika-/Antipyretika-Gruppe sind sehr oft als Kombinationspräparate im Handel. Die wichtigsten Wirkstoffe sind die *Azetylsalizylsäure*, das *Paracetamol*, die *Mefenaminsäure* sowie die *Pyrazolderivate*. Bei der Einnahme entsprechend großer Mengen kann jede dieser Substanzen zum Koma führen.

► **Salizylate.** Die leichte Salizylatvergiftung führt zu Nausea und Erbrechen, Tinnitus, Abdominalschmerz, Temperaturerhöhung und Lethargie. Mit zunehmender Schwere treten zusätzlich zunächst Hörverlust, Agitation, Verwirrung, Fieber, dann Koma, Konvulsionen, Lungenödem, Koagulopathie und Elektrolytstörungen auf. Typischerweise liegt eine verstärkte tiefe Atmung infolge einer Reizung des Atemzentrums vor. In der Blutgasanalyse wird bei leichten Salizylatvergiftungen und bei schweren Formen im Initialstadium eine charakteristische Kombination von metabolischer Azidose (mit negativem Basenüberschuss) mit respiratorischer Alkalose (pH leicht im alkalischen Bereich) gesehen. Bei der fortgeschrittenen schweren Salizylatvergiftung überwiegt dann die dekompensierte metabolische Azidose, die ein prognostisch schlechtes Zeichen ist. Müssen Patienten in diesem Stadium intubiert werden, kann es wegen akuter Verschlechterung der Azidose zum plötzlichen Exitus kommen.

► **Paracetamol.** Beim Paracetamol ist als wichtigste-toxische Wirkung eine schwere Leberzellenschädigung beschrieben, die zu einem *Leberzerrfallcoma* führen kann. In diesem Stadium sind jedoch immer auch andere klinische Zeichen der Leberinsuffizienz feststellbar.



#### Merke

Im Frühstadium, wenn die antidotale Gabe von N-Acetylcystein bei Paracetamolintoxikation noch wirksam ist, sind die Patienten oft asymptomatisch.

► **Pyrazolderivate.** Die Pyrazolderivate können epileptische Krämpfe auslösen.

► **Mefenaminsäure.** Sie ist eine toxikologische Ausnahme unter den nichtsteroidalen Antirheumatika. Mefenaminsäure führt bereits in sehr niedrigen Dosen (>3,5 g) zu Koma, Krampfanfällen und metabolischer Azidose.

## 21.7.3 Alkoholintoxikation

► **Ethanol.** Die akute Ethanolintoxikation führt nur selten zu einem tiefen Koma. Auffallend sind das stark gerötete Gesicht, der schnelle Puls mit tiefem Blutdruck und die kühle, feuchte Haut. Die Bewusstseinslage ist oft stark fluktuierend. Die Kombination mit Tranquillizern oder Schlafmitteln ist häufig und führt durch Potenzierung der Wirkung rasch zum Koma. Es besteht eine Neigung zur Hypoglykämie, und es kann zur alkoholischen Ketoazidose kommen.

**Merke****M!**

Differenzialdiagnostisch ist beim Alkoholiker mit Bewusstseinstrübung an ein chronisches Subduralhämatom, an eine traumatische Hirnschädigung oder an ein Wernicke-Syndrom zu denken.

► **Methanol und Ethylenglykol.** Gefährlicher als die Ethanolvergiftung sind Intoxikationen mit Methanol und Ethylenglykol. Beide Substanzen werden als technische Lösungsmittel bzw. als Frostschutz verwendet und führen akut zunächst zu Trunkenheit und Bewusstlosigkeit, im Labor zu erhöhter Osmolücke. Mit fortschreitender Metabolisierung wird dieser Zustand durch die Bildung von Ameisensäure bzw. Oxalsäure abgelöst von einer schweren metabolischen Azidose mit erhöhter Anionenlücke. Bei der Ethylenglykolvergiftung können im Urinsediment Oxalatkristalle nachgewiesen werden.

## 21.7.4 Kohlenmonoxid-(CO-)Intoxikation

**Merke****M!**

Das rosige Aussehen gilt zwar als klassisches Zeichen der akuten schweren CO-Vergiftung, ist aber meistens nicht sichtbar.

Mit zunehmender Dauer und Schocktiefe kommt es eher zu einer zyanotisch-lividnen Verfärbung der Haut. Die Häufigkeit der CO-Vergiftung hat dank der Entgiftung des Leuchtgases gegenüber früheren Jahren stark abgenommen; wichtige Quellen sind heute defekte Heizungen sowie Rauchgase und Abgase von Fahrzeugen mit Verbrennungsmotoren. Neuere Quellen sind mit glühenden Kohlen betriebene Wasserpfeifen („Shishas“) und Holzkohlegrills, die in Innenräumen verwendet werden („Indoor-Grills“), sowie Holzpellets, die zu Heizzwecken gelagert werden.

*Klinisch* kommt es zunächst zu Kopfweh, Müdigkeit, Schwindel und Nausea, bei fortgesetzter Exposition zu Bewusstseins- und Konzentrationsstörungen, Atemnot, SynCOPE, Koma, Krampfanfällen und Herzrhythmusstörungen. Der Labornachweis ist einfach durch eine Blutgasanalyse zu führen, wenn das Gerät über CO-Oxymetrie verfügt. In schweren Fällen besteht eine Laktatazidose, die aber bei der Rauchvergiftung auch durch Blausäure bedingt sein kann.

## 21.7.5 Lösungsmittelintoxikation

Lösungsmittel zeichnen sich durch ihre niedrige Viskosität und hohe Flüchtigkeit aus. Alkohole, Ether und Ester sind hydrophiler und deutlich weniger toxisch als aliphatische, aromatische und halogenierte niedermolekulare Kohlenwasserstoffe. Die aliphatischen Kohlenwasserstoffe weisen die geringste, die halogenierten Kohlenwasserstoffe die höchste Toxizität auf. Die toxischen Wirkungen hängen zudem stark von den Expositionsumständen ab: Beim Verschlucken niedrigvisköser Kohlenwasserstoffe (Benzin, Petrol, Lampenöl) steht die tracheobronchiale Aspiration mit der daraus folgenden chemischen Pneumonitis im Vordergrund. Nach der oralen Einnahme größerer Mengen niedrigvisköser Kohlenwasserstoffe sowie nach deren Inhalation können ZNS-Depression und Herzrhythmusstörungen auftreten.

Aufgrund ihrer zentralnervösen Wirkungen werden (v. a. aromatische) Kohlenwasserstoffe als *Schnüffelstoffe* missbraucht. Einige halogenierte Kohlenwasserstoffe sind hepatotoxisch (z. B. Tetrachlorkohlenstoff). Nicht halogenierte Kohlenwasserstoffe riechen nach Benzin, halogenierte (v. a. chlorierte) nach Chloroform.

## 21.7.6 Intoxikation mit Zyankali (Blausäure) und Schwefelwasserstoff

Die wichtigsten Quellen der *Blausäurevergiftung* sind die Rauchvergiftung und die industrielle berufliche Exposition (z. B. bei der Galvanisierung). Suizidversuche und kriminelle Vergiftungen sind weniger häufig. Vergiftungen mit Blausäure (HCN) oder einfachen Zyanidsalzen (z. B. Kaliumzyanid) verlaufen schneller als mit komplexen Salzen (z. B. Silberzyanid). Noch langsamer kommt es nach Ingestion von zyanogenen Glykosiden (z. B. aus Steinobstsaften) oder organischen Zyanidverbindungen (Nitrile) zu Symptomen.

► **Klinik.** Typische Symptome bei leichten, nicht tödlichen Vergiftungen sind Kratzen im Hals, Atemnot, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Schwindel, Herzklopfen, Erbrechen, Stuhldrang, Angst, Krämpfe, Lähmungen, Schwäche, Ohnmacht, gerötetes Gesicht, Erstickung. Im Labor findet man eine ausgeprägte Laktatazidose. Schwere Fälle führen rasch zur Bewusstlosigkeit, Tachykardie, Konvulsionen, maximaler Pupillenerweiterung und zum Tod, der u. U. auch ganz plötzlich auftreten kann.

Vergiftungen mit *Schwefelwasserstoff* (z. B. aus Jauchegasen) führen zu einem der Zyanidvergiftung vergleichbaren Zustand.

## Literatur

- [1] Bruno MA, Laureys S, Demertzi A. Coma and disorders of consciousness. *Handb Clin Neurol* 2013; 118: 205–213
- [2] Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* 2003; 168: 859
- [3] Dart RC, ed. *Medical Toxicology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1997
- [4] Doppman JL, Chang R, Fraker DL et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium. *Ann Int Med* 1995; 123: 269
- [5] Doppman JL, Shawker TH, Miller DL. Localization of islet cell tumors. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 793
- [6] Edlow JA, Rabinstein A, Traub SJ et al. Diagnosis of reversible causes of coma. *Lancet* (London, England) 2014; 384: 2064–2076
- [7] Fisher CM. The neurological examination of the comatose patient. *Acta Neurol Scand* 1969; 45 (Suppl. 36): 1–56
- [8] Gardner DG, Shoback D, eds. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011
- [9] Gossseries O, Zasler ND, Laureys S. Recent advances in disorders of consciousness: focus on the diagnosis. *Brain Inj* 2014; 28: 1141–1150
- [10] Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 10th. ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2015
- [11] Kupferschmidt H, Fättinger K. Medizinische Probleme beim Konsum illegaler Drogen. In: Schweizerische Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Hrsg. *Grundlagen der Arzneimitteltherapie*. 16. Aufl. Basel: Documed AG; 2005: 274–283
- [12] Kupferschmidt H, Meier-Abt PJ, Scholer A et al. Intoxikationen mit Arzneimitteln. In: Schweizerische Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Hrsg. *Grundlagen der Arzneimitteltherapie*. 16. Aufl. Basel: Documed AG; 2005: 164–176
- [13] McClenathan BM, Thakor NV, Hoesch RE. Pathophysiology of acute coma and disorders of consciousness: considerations for diagnosis and management. *Semin Neurol* 2013; 33: 91–109
- [14] Moore SA, Wijdicks EF. The acutely comatose patient: clinical approach and diagnosis. *Semin Neurol* 2013; 33: 110–120
- [15] Morganstein DL, Lewis DH, Jackson J et al. The role of arterial stimulation and simultaneous venous sampling in addition to cross-sectional imaging for localisation of biochemically proven insulinoma. *Eur Radiol* 2009; 19: 2467–2473
- [16] Olson KR, ed. *Poisoning and Drug Overdose*. 6th. ed. New York: McGraw-Hill/Lange; 2012
- [17] Posner JB, Saper CB, Schiff ND, Plum F, eds. *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma (Contemporary Neurology Series. 71.)* 4th. ed. New York: Oxford University Press; 2007
- [18] Vaidakis D, Karoubalis J, Pappa T et al. Pancreatic insulinoma: current issues and trends. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9: 234–241

# Kapitel 22

## Status febrilis und systemische Entzündung bei Infektionen und immunologischen Krankheiten

22.1	Überblick und Einteilung	652
22.2	Differenzialdiagnostisches Management	657
22.3	Status febrilis und/oder systemische Entzündung ohne lokalisierte Symptome	662
22.4	Status febrilis mit assoziierten Leitsymptomen	664
22.5	Status febrilis mit multiplen Organmanifestationen	708
22.6	Status febrilis bei autoimmunologisch bedingten Krankheiten	730
22.7	Periodisches Fieber und autoinflammatorische Syndrome	740
22.8	Status febrilis bei Immundefekten	741
22.9	Status febrilis bei verschiedenen nicht infektiösen Zuständen	748
22.10	Bedeutung einzelner Befunde für die Differenzierung febriler Zustände	750



# 22 Status febrilis und systemische Entzündung bei Infektionen und immunologischen Krankheiten

R. Weber, A. Fontana, D. Schaeer

## 22.1 Überblick und Einteilung

### Kernpunkte



- Fieber ist definiert als eine Erhöhung der Körpertemperatur  $\geq 38,3^\circ\text{C}$ .
- Die Dauer des Fieberzustandes ist ein wichtiges differenzialdiagnostisches Merkmal. Fieber von länger als 1–2 Wochen Dauer erfordert eine sorgfältige Abklärung.
- Die Differenzialdiagnose von Fieber umfasst Infektionen, Malignome, nicht infektiöse entzündliche Erkrankungen und verschiedenste weitere Ursachen.
- Die häufigsten Ursachen eines kurz dauernden (weniger als eine Woche) Status febrilis sind bei ambulanten Patienten virale oder bakterielle Infektionen der oberen und unteren Luftwege oder Harnwegsinfektionen.
- Bei hospitalisierten Patienten liegt ein anderes Spektrum der potenziellen Erreger („Krankenhauskeime“) vor und iatrogene Faktoren (Verweilkülen, operative Eingriffe etc.) oder Komplikationen der Grundkrankheit (Infektionen bei Neutropenie, Lungenembolie etc.) sind zu berücksichtigen.
- Unter „Fieber unbekannter Ursache“ (fever of unknown origin, FUO, prolonged FUO) versteht man einen Status febrilis (mit mehrmals gemessenen Temperaturen  $\geq 38,3^\circ\text{C}$ ) von mindestens 3 Wochen Dauer bei Personen ohne Immunsuppression, die einer umfassenden, aber erfolglosen ambulanten oder stationären Abklärung unterzogen wurden.
- Bei vielen, insbesondere nicht infektiösen Ursachen einer Entzündungsreaktion wird anstatt eines Status febrilis einzig eine Erhöhung von Entzündungsparametern im Labor gefunden, wie z. B. eine erhöhte Blutsenkungsreaktion oder ein erhöhtes C-reaktives Protein, oft in Kombination mit Nachtschweiß oder einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit. In Analogie zu einem FUO kann in diesen Situationen von einer Entzündung unbekannter Ursache gesprochen werden. Das differenzialdiagnostische Spektrum ist weitgehend identisch zum FUO.

### Definitionen und Pathogenese



#### Fieber

Fieber ist eine Erhöhung der Körpertemperatur  $\geq 38,3^\circ\text{C}$ . Früher wurden verschiedene Normwerte der Körpertemperatur für unterschiedliche Messmethoden angenommen ( $37,2^\circ\text{C}$  bei axillärer;  $37,8^\circ\text{C}$  bei oraler und  $38,2^\circ\text{C}$  bei rektaler oder tympanischer Messung). Die normale axilläre Temperatur ist oftmals tiefer als die Resultate der anderen Messmethoden. In systematischen Vergleichen

konnten aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messmethoden gefunden werden.

Endogene und exogene Pyrogene können den Sollwert der Körpertemperatur, die im Hypothalamus reguliert wird, erhöhen. Frösteln, Kältezittern oder Schüttelfrost führen über eine vermehrte Muskelarbeit zu einer Zunahme der Wärmeproduktion, eine gleichzeitige Vasokonstriktion vermindert den Wärmeverlust über die Haut. Die wichtigsten endogenen Pyrogene sind Interleukin-1, Tumornekrosefaktor und Interferone. Bakterielle Endo- und Exotoxine von gramnegativen bzw. grampositiven Bakterien sind typische exogene Pyrogene, die Monozyten und Makrophagen zur Produktion von endogenen Pyrogenen stimulieren.

#### Hyperthermie

Eine Hyperthermie (Temperatur  $> 41,2^\circ\text{C}$ ) tritt als Folge einer Überhitzung auf, und es erfolgt keine Sollwertverstellung im Wärmeregulationszentrum wie beim Fieber. Die Ursachen einer Hyperthermie sind exogen (z. B. Heizkissen, Sauna, Bad) oder endogen (Muskelarbeit). Dabei kann die Körpertemperatur unkontrolliert ansteigen, während die Wärmeabgabe z. B. infolge ungeeigneter Kleidung oder hoher Lufttemperaturen mit hoher Luftfeuchtigkeit gestört ist. Unter derartigen Bedingungen kann ein Hitzschlag auftreten. Die *maligne Hyperthermie* ist eine seltene autosomal-dominant vererbte Komplikation einer Allgemeinnarkose. Am häufigsten wird sie durch Succinylcholin und Halothan verursacht.

#### Normvarianten der Körpertemperatur

Bei der Beurteilung eines Status febrilis sind verschiedene Normvarianten in Erwägung zu ziehen. Eine körperliche Anstrengung oder ein opulentes Mahl sind physiologische Ursachen einer Temperaturerhöhung, wobei diese im Allgemeinen  $37,9^\circ\text{C}$  nicht überschreitet. Dasselbe gilt für Temperaturen, die bei Frauen in der zweiten Zyklushälfte (Ovulation bis Menstruation) auftreten können. Die physiologische tägliche Temperaturschwankung kann bis gut  $1^\circ\text{C}$  ausmachen.

#### Fieber bei älteren Personen

Die normale Körpertemperatur sowie die physiologische Tagesschwankung der Temperatur können bei gebrechlichen, nicht aber notwendigerweise bei gesunden älteren Personen vermindert sein. Eine wiederholte Erhöhung der oralen (über  $37,2^\circ\text{C}$ ) oder der rektalen Temperatur (über  $37,5^\circ\text{C}$ ) bedeutet deshalb bei dieser Personengruppe Fieber. Zudem ist die Fieberreaktion bei einer schweren Infektion bei 20–30 % der älteren Personen nicht oder nur abgeschwächt vorhanden.

## 22.1.1 Einteilung und Ursachen

Fieberzustände werden durch Infektionskrankheiten oder nicht infektiöse Erkrankungen verursacht (► Abb. 22.2). Wird nach umfassender Abklärung keine Diagnose gestellt, wird von einem Fieber unbekannter Ursache (S. 654) gesprochen. Für differenzialdiagnostische Überlegungen werden folgende klinischen Situationen unterschieden:

- Fieber ohne lokalisierte Symptome,
- Fieber mit assoziierten Leitsymptomen und
- Fieber mit multiplen Organmanifestationen.

## Ursachen des Status febrilis oder einer systemischen Entzündung

Neben infektiösen Ursachen sind bei fieberhaften Zuständen ätiologisch sehr unterschiedliche Krankheiten in Betracht zu ziehen (► Tab. 22.1).

Die Dauer des Fieberzustandes ist ein wichtiges differenzialdiagnostisches Merkmal. Bei ambulanten Patienten sind virale oder bakterielle Infektionen der oberen und unteren Luftwege oder Harnwegsinfektionen die häufigsten Ursachen eines kurz dauernden (weniger als eine Woche) Status febrilis.

### Merke

Fieber von über 1–2 Wochen Dauer verlangt nach einer sorgfältigen Abklärung.



► Tab. 22.2 zeigt die häufigsten und einige seltene, aber folgenreichen Ursachen eines Status febrilis.

► **Besondere Patientengruppen.** Die differenzialdiagnostischen Überlegungen sind auch davon abhängig, ob ein Status febrilis zu Hause oder im Verlauf eines Klinik-aufenthaltes (*nosokomiale* Infektion) aufgetreten ist. Bei

Tab. 22.1 Ursachen des Status febrilis.

Kategorie	Erkrankungen
Infektionskrankheiten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lokalisiert (z. B. Abszess, Pneumonie)</li> <li>• generalisiert (z. B. Septikämie, Typhus)</li> <li>• ausgehend von infiziertem „Fremdmaterial“ (Endoprothese, Graft, Herzschrittmacher, intravasaler Katheter, Stent, Blasenkatheter etc.)</li> <li>• rezidivierend (z. B. kongenitale und erworbene Immundefekte)</li> </ul>
Tumoren und hämatologische Malignome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• maligne Lymphome</li> <li>• Leukämien</li> <li>• angioimmunoblastische Lymphadenopathie</li> <li>• myeloproliferative Syndrome (Polycythaemia vera, Osteomyelofibrose, primäre Thrombozythämie)</li> <li>• solide Tumoren (Nieren- und Leberzellkarzinom, andere intraabdominelle Tumoren, seltener extraabdominelle Tumoren)</li> <li>• Vorhofmyxom</li> </ul>
nicht infektiöse Vaskulitiden, inkl. Kollagenosen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (s. ► Tab. 22.29)</li> </ul>
rheumatologische Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (s. Kap. 35)</li> </ul>
Granulomatosen und organbezogene Autoimmunerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarkoidose</li> <li>• Morbus Crohn</li> <li>• Colitis ulcerosa</li> <li>• chronisch aktive Hepatitis</li> <li>• granulomatöse Hepatitis</li> <li>• primär biliäre Zirrhose</li> <li>• Malakoplakie</li> <li>• subakute Thyreoiditis</li> <li>• Postkardiotomiesyndrom</li> </ul>
endokrine und metabolische Störungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• thyreotoxische Krise</li> <li>• Addison-Krise</li> <li>• Phäochromozytom (hypertensive Phase)</li> <li>• akuter Hyperparathyreoidismus</li> <li>• Porphyrie</li> <li>• Fabry-Erkrankung</li> </ul>
primär neurologische Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hypothalamische Läsion</li> <li>• intrakranielle Blutung, zerebrovaskulärer Insult, Epilepsie</li> <li>• Hitzschlag, maligne Hyperthermie</li> <li>• malignes neuroleptisches Syndrom</li> <li>• periphere autonome Dysfunktion</li> <li>• Rückenmarkverletzung</li> </ul>



**Tab. 22.1** Fortsetzung

Kategorie	Erkrankungen
andere Ursachen (in alphabetischer Reihenfolge)	<ul style="list-style-type: none"> <li>alkoholische Hepatitis</li> <li>allergische Reaktionen, Arzneimittelfieber</li> <li>autoinflammatorische Syndrome (periodische Fieber, Morbus Still etc.)</li> <li>berufliche Exposition (z. B. Metalldämpfe)</li> <li>Castleman-Erkrankung</li> <li>Cholesterinembolien</li> <li>Chronic-Fatigue-Syndrom</li> <li>eosinophile Syndrome (hypereosinophiles Syndrom, eosinophile Pneumonie, DRESS-Syndrom)</li> <li>Factitia (vorgetäusches Fieber)</li> <li>Gewebsnekrosen (Hämatome, Dissektion eines Aortenaneurysmas, Infarkte)</li> <li>Graft-versus-Host-Krankheit</li> <li>habituelle Hyperthermie</li> <li>Hämolyse</li> <li>Hämophagozytose-Syndrom</li> <li>Histiozytose X</li> <li>Hyper-IgD-Syndrom</li> <li>IgG4-assoziierte Erkrankungen*</li> <li>Kikuchi-Erkrankung</li> <li>Lungenembolien, Thrombophlebitis, Thrombose</li> <li>Mittelmeerfieber</li> <li>Pankreatitis</li> <li>PFAPA-Syndrom (periodisches Fieber, Adenitis, Pharyngitis und aphthöse Stomatitis)</li> <li>retroperitoneale Fibrose</li> <li>Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie</li> <li>Sweet-Syndrom</li> <li>Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Fieber (TRAPS)</li> <li>zyklische Neutropenie</li> </ul>

\* Die folgenden Krankheitsbilder werden heutzutage den IgG4-assoziierten Krankheiten zugeordnet: autoimmune Pankreatitis, fibrosierende Mediastinitis, inflammatorischer Pseudotumor, Periaortitis, inflammatorisches Aortenaneurysma, retroperitoneale Fibrose (Ormond-Erkrankung), Riedel-Thyreoiditis, hypertrophe Pachymeningitis

**Tab. 22.2** Häufigste und seltene, folgenreiche infektiöse Ursachen eines Status febrilis (Auswahl).

häufige Formen	seltene, folgenreiche Ursachen (Problem)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Erkältungskrankheiten</li> <li>Pneumonie</li> <li>Virusinfektionen (Windpocken, Röteln, Masern etc.)</li> <li>Harnwegsinfekte</li> <li>infektiöse Diarröhö</li> <li>Hautinfektionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>akute Epiglottitis (lebensbedrohliche Verlegung der Atemwege)</li> <li>Kawasaki-Syndrom (Myokarditis, aneurysmatische Erweiterungen der Koronararterien)</li> <li>Lemierre-Syndrom oder Postangina-Septikämie (septische Jugularvenenthrombose, Bakteriämie und septische Embolien)</li> <li>virales hämorrhagisches Fieber (hämorrhagische Diathese, pulmonales Syndrom)</li> <li>Legionärskrankheit (akute Ateminsuffizienz)</li> <li>nekrotisierende Fasziitis (rasch progrediente Weichteilinfektion mit massiver Gewebsnekrose und Sepsis)</li> </ul>

stationären Patienten ändert sich nicht nur das Spektrum der potenziellen Erreger, auch andere Risiken und iatogene Faktoren sind zu berücksichtigen (► Tab. 22.3): postoperative Infekte, pulmonale Erkrankungen (Atelektasen, Lungenembolie, Pneumonie), Harnwegsinfekte (Blasenkatheter!), Infektionen von intravasalen Kathetern sowie Phlebitis nach parenteraler Ernährung oder Therapie.

Bei Trägern von Endoprothesen, künstlichen Herzklappen oder intravaskulären Grafts kann es perioperativ oder später im Rahmen von Bakteriämien zu Infektionen dieser *Fremdmaterialien* kommen, deren Abklärung besonders schwierig sein kann.

Die Differenzialdiagnose von Fieber bei HIV-Infizierten oder anderweitig *immunsupprimierten Patienten* (nach Or-

gantransplantation oder Neutropenie bei Chemotherapie) umfasst zudem opportunistische Infektionen und Tumoren.

### Fieber oder systemischer Entzündungszustand unbekannter Ursache

► **Definition.** Die Diagnose „Fieber unbekannter Ursache“ (fever of unknown origin, FUO, prolonged FUO) wird verwendet für einen Status febrilis (mit mehrmals gemessenen Temperaturen  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ) von mindestens 3 Wochen Dauer bei Personen ohne Immunsuppression, bei denen eine umfassende, aber erfolglose ambulante oder stationäre Abklärung erfolgt ist. Während früher für die Definition eine minimale Hospitalisationsdauer oder eine ge-



Tab. 22.3 Häufige Ursachen von Fieber bei hospitalisierten Personen.

Risiko	infektiöse Komplikationen	nicht infektiöse Komplikationen
Krankenhausaufenthalt (ohne andere Risiken)	<ul style="list-style-type: none"> <li>mit Fremdmaterial (intravasale Katheter, Blasenkatheter, Herzschrittmacher, Endoprothesen, Endografts, Stents etc.) assoziierte Infektionen</li> <li>mit Eingriffen assoziierte Infektionen</li> <li>nosokomiale Infektionen</li> <li>Clostridium-difficile-Infektion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>unerwünschte Arzneimittelwirkungen</li> <li>tiefe Venenthrombose</li> <li>Lungenembolie</li> </ul>
Operation	<p>wie oben +</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>infektiöse Komplikationen der Anästhesie</li> <li>Wundinfektionen, Sternalinfektion</li> <li>Anastomosenleck</li> <li>Infektionen bei Status nach Splenektomie</li> </ul>	<p>wie oben +</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trauma</li> <li>postoperatives Fieber</li> <li>Postkardiotomiesyndrom</li> <li>Blutung, Hämatom</li> <li>Aspiration</li> <li>Fieber nach Transfusionen</li> <li>Alkohol-, Drogenentzugssyndrom, Delir</li> <li>Kristallarthropathie</li> <li>Nebenniereninsuffizienz wegen Auslassens einer Dauersteroidtherapie</li> </ul>
Organtransplantation	<p>postoperativ, &lt;4 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>infektiöse Operationskomplikationen</li> <li>infektiöse Komplikationen der Transfusionen</li> <li>mit Spenderorgan übertragene Infektionen</li> <li>nosokomiale Infektionen</li> </ul> <p>1–6 Monate posttransplantär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>opportunistische Infektionen</li> <li>mit Fremdmaterial assoziierte Infektionen (z. B. liegender Ureter-Stent)</li> </ul> <p>&gt;6 Monate posttransplantär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zytomegalievirusinfektion</li> <li>andere opportunistische Infektionen</li> </ul>	<p>postoperativ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wie oben</li> </ul> <p>Langzeitverlauf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Organabstoßung</li> <li>Graft-versus-Host-Reaktion</li> <li>Neoplasien als Folge der Immunsuppression</li> <li>unerwünschte Arzneimittelwirkungen</li> </ul>
Neutropenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bakterämie, Sepsis durch Normalflora der Haut, der Mundhöhle, des Gastrointestinaltrakts und der Atemwege</li> <li>nosokomiale und katherassozierte Infektionen</li> <li>bakterielle Pneumonie</li> <li>neutropenische Kolitis</li> <li>Herpes-simplex-Virus-Infektion</li> <li>pulmonale oder disseminierte Aspergillose</li> <li>Candida-Infektionen, hepatosplenische Candidiasis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lungenembolie</li> <li>unerwünschte Arzneimittelwirkungen</li> <li>Tumorlyse</li> </ul>
Intensivpflegestation	<ul style="list-style-type: none"> <li>mit Fremdmaterial (intravasale Katheter, Blasenkatheter, Herzschrittmacher, Endografts, Stents, Hirndruckmessonde, Ventrikel- oder Liquorshunts, Thoraxdrainage, Magensonde etc.) assoziierte Infektionen (Bakterämie, Sinusitis, Urosepsis etc.)</li> <li>mit Eingriffen assoziierte Infektionen</li> <li>nosokomiale Endokarditis, Meningitis, Mediastinitis, Peritonitis, Cholangitis, Cholezystitis, Arthritis, Osteomyelitis</li> <li>ventilatorassozierte Pneumonie</li> <li>Clostridium-difficile-Infektion</li> <li>Wundinfektionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>unerwünschte Arzneimittelwirkungen</li> <li>zentrales Fieber, Epilepsie, zerebrale Blutung oder ischämischer Insult</li> <li>Myokardinfarkt, Ballonpumpensyndrom, Postkardiotomiesyndrom</li> <li>Lungenembolie, ARDS, Atelektasen</li> <li>Pankreatitis, akalkuläre Cholezystitis, Darmschämie, Darmblutung, ischämische Kolitis</li> <li>Nebenniereninsuffizienz</li> <li>tiefe Venenthrombose, Lungenembolie</li> <li>Alkohol-, Drogenentzugssyndrom, Delir</li> <li>Cholesterinembolie</li> <li>Kristallarthropathie</li> </ul>
ältere Person in Pflegestation	<ul style="list-style-type: none"> <li>blasenkatherassozierte Infektionen</li> <li>aerosolübertragene Atemwegsinfektionen (Influenza, Respiratory-Syncytial-Virus-Infektion)</li> <li>Pneumonie</li> <li>Herpes zoster</li> <li>Haut- und Weichteilinfektionen, Wundinfektionen, Dekubitus</li> <li>Clostridium-difficile-Infektion</li> <li>Konjunktivitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>tiefe Venenthrombose</li> <li>Lungenembolie</li> <li>unerwünschte Arzneimittelwirkungen</li> </ul>

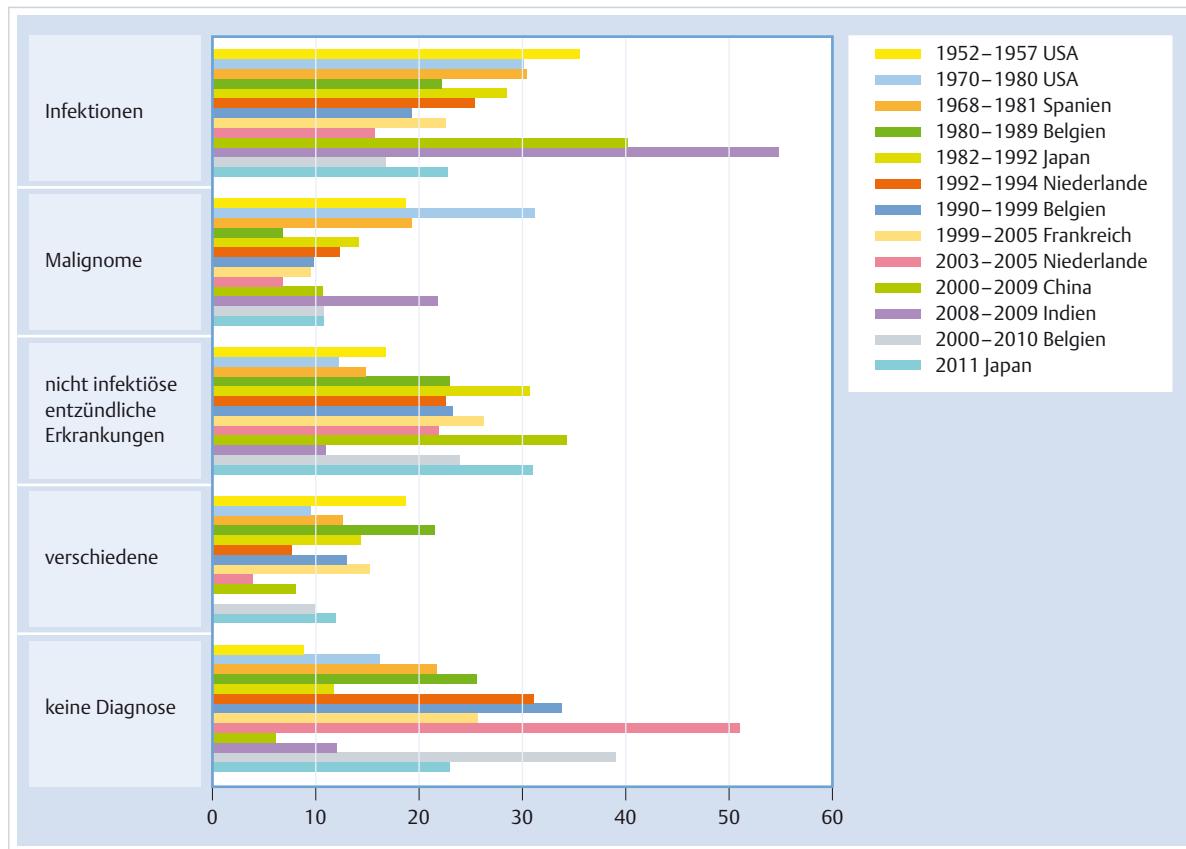


Abb. 22.1 Abschließende Diagnosen bei Patienten mit vorerst ungeklärtem Status febrilis. Zeitperioden: 1952–1957 [58], 1970–1980 [47], 1968–1981 [5], 1980–1989 [44], [45], 1982–1992 [38], 1992–1994 [19], [20], 1990–1999 [73], 1999–2005 [79], 2003–2005 [7], 2000–2009 [42], 2008–2009 [4], 2000–2010 [72] und 2011 [53].

wisse Anzahl ambulanter Untersuchungen gefordert wurde, wird nun ein *minimales Abklärungsprogramm* vorgeschlagen, bevor von einem FUO gesprochen werden soll [2], [51]:

- umfassende Anamnese
- wiederholte körperliche Untersuchung
- komplettes differenziertes Blutbild
- mikroskopische Untersuchung des Blutausstrichs
- chemische Blutuntersuchung (inkl. Laktat, Bilirubin, Leberenzyme)
- Blutsenkungsreaktion
- Urinuntersuchung und Mikroskopie
- Röntgenbild des Thorax
- Blut- und Urinkultur (ohne Antibiotika)
- antinukleäre Antikörper
- Antikörper gegen neutrophiles Zytoplasma-Antigen (ANCA)
- Rheumafaktor
- Serologien für Zytomegalie- und Epstein-Barr-Virus
- HIV-Antikörpertest (und HIV-p24-Antigen bei V. a. akute HIV-Infektion)
- Serologie für Hepatitis-B- und -C-Virus-Infektion bei erhöhten Leberenzymen

- CT des Thorax und des Abdomens
- Q-Fieber-Serologie bei möglicher Exposition
- Suche nach spezifischen Infektionskrankheiten bei Aufenthalt in oder Rückkehr aus Endemiegebieten (z. B. systemische Leishmaniose [Spanien, Indien etc.])
- Tuberkulintest
- Abklärung jeglicher abnormer Befunde bei obigen Untersuchungen

Analoge differenzialdiagnostische Überlegungen und Abklärungsstrategien gelten bei einer systemischen Entzündungsreaktion ohne Fieber. Ein solcher Zustand, oft verbunden mit unspezifischen Symptomen wie Nachtschweiß oder einer Leitungsintoleranz, wird insbesondere bei vielen nicht infektiösen systemischen Entzündungs-krankheiten beobachtet.

► **Ursachen.** Die Weiterentwicklung der Nachweismethoden von Infektionserregern und der bildgebenden Verfahren sowie die Möglichkeiten einer präzisen Feinnadelpunktion oder Biopsie haben das Spektrum der Ursachen eines FUO in den letzten 50 Jahren verändert (► Abb. 22.1). Infektionskrankheiten und maligne Tumo-



Tab. 22.4 Klassische Ursachen von Fieber unbekannter Ursache [16].

Infektion	Neoplasien	nicht infektiöse entzündliche Erkrankungen	verschiedene
<b>häufig</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endokarditis</li> <li>• Abszesse (intraabdominal, kleines Becken, renal, perinephritisch)</li> <li>• Typhus, Paratyphus</li> <li>• Miliartuberkulose</li> <li>• Tuberkulose (v. a. Niere, Meningen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphome</li> <li>• Hypernephrom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbus Still</li> <li>• Polymyalgia rheumatica</li> <li>• Arteriitis temporalis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamentenfieber</li> <li>• alkoholische Zirrhose</li> </ul>
<b>selten</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mononukleose</li> <li>• Zytomegalie</li> <li>• Katzenkratzkrankheit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatom</li> <li>• Lebermetastasen</li> <li>• myeloproliferative Erkrankungen</li> <li>• Kolonkarzinom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rheumatoide Arthritis</li> <li>• systemischer Lupus erythematoses</li> <li>• Periarteriits nodosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbus Crohn</li> <li>• subakute Thyreoiditis</li> </ul>
<b>ungewöhnlich</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxoplasmose</li> <li>• Bruzellose</li> <li>• Q-Fieber</li> <li>• Leptospirose</li> <li>• Histoplasmose</li> <li>• Kokzidiodomykose</li> <li>• Trichinose</li> <li>• Rückfallfieber</li> <li>• Rattenbissfieber</li> <li>• Lymphogranuloma venereum</li> <li>• chronische Sinusitis</li> <li>• Osteomyelitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhofmyxom</li> <li>• Hirntumor, primär oder metastatisch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Takayasu-Arteriitis</li> <li>• Kikuchi-Fujimoto-Erkrankung</li> <li>• Gicht</li> <li>• Chondrokalzinose</li> <li>• autoinflammatorische Syndrome (familiäres Mittelmeerfieber, u. a.)</li> <li>• Sarkoidose</li> <li>• IgG4-assozierte Erkrankungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tiefe Venenthrombose</li> <li>• Lungenembolie</li> <li>• hypothalamische Dysfunktion</li> <li>• Hyper-IgD-Syndrom</li> </ul>

ren als Ursache eines FUO sind seltener geworden, der Anteil nicht infektiöser entzündlicher Erkrankungen nahm zu. In bis zu einem Drittel der Fälle kann trotz intensiver Abklärungen keine Ursache gefunden werden. Der Langzeitverlauf ist bei diesen Patienten jedoch oftmals gutartig, sofern keine neuen Symptome (z. B. Gewichtsverlust) auftreten.

Die häufigsten Ursachen eines FUO sind in ▶ Tab. 22.4 zusammengefasst. Das differenzialdiagnostische Spektrum von Fieberursachen verändert sich bei Vorliegen einer Grunderkrankung (Neutropenie, HIV-Infektion, Endoprothesen) oder einer spezifischen epidemiologischen Situation (nosokomiale Infektion, Aufenthalt in oder Rückkehr von Endemiegebieten mit speziellen Infektionskrankheiten).

## 22.1.2 Symptomatik

Fieber ist meist von unspezifischen Symptomen wie Frösteln, Schweißausbrüchen und Müdigkeit begleitet, teilweise auch von Schüttelfröstern.

Manche febrile Krankheitsbilder zeigen einen charakteristischen Fieberverlauf (Kontinua, remittierender und intermittierender Fiebertypus, periodische Temperatursteigerungen mit regelmäßigem oder unregelmäßigem Intervall etc.). Diese Fiebertypen sind in Kap. 22.10 näher beschrieben.

► **Leitsymptome.** In vielen Fällen tritt bei Fieber ein zusätzliches Leitsymptom auf, das die Differenzialdiagnose erleichtert. Häufige Leitsymptome bei Status febrilis sind:

- Hautausschläge
- Gelenk- oder Knochenschmerzen
- Lymphknotenschwellungen
- Schwellung im Gesichts- oder Halsbereich
- Kopfschmerzen und Meningismus
- neurologische Defizite
- Erkältungssymptome
- Husten und Thoraxschmerzen
- Ikterus
- Splenomegalie
- Diarröh
- Abdominalschmerzen
- Dysurie und Pollakisurie
- Sepsis
- Herzfehler

## 22.2 Differenzialdiagnostisches Management

► **Anamnese.** Besondere Bedeutung kommt der Anamnese zu. Detaillierte Angaben über die Häufigkeit der Fieberschübe, die Begleitsymptomatik, Herkunft, Familienanamnese, berufliche Tätigkeiten, Hobbys, sportliche Beteiligung, (Tropen-)Reisen, Kontakte mit Tieren, Insekten-

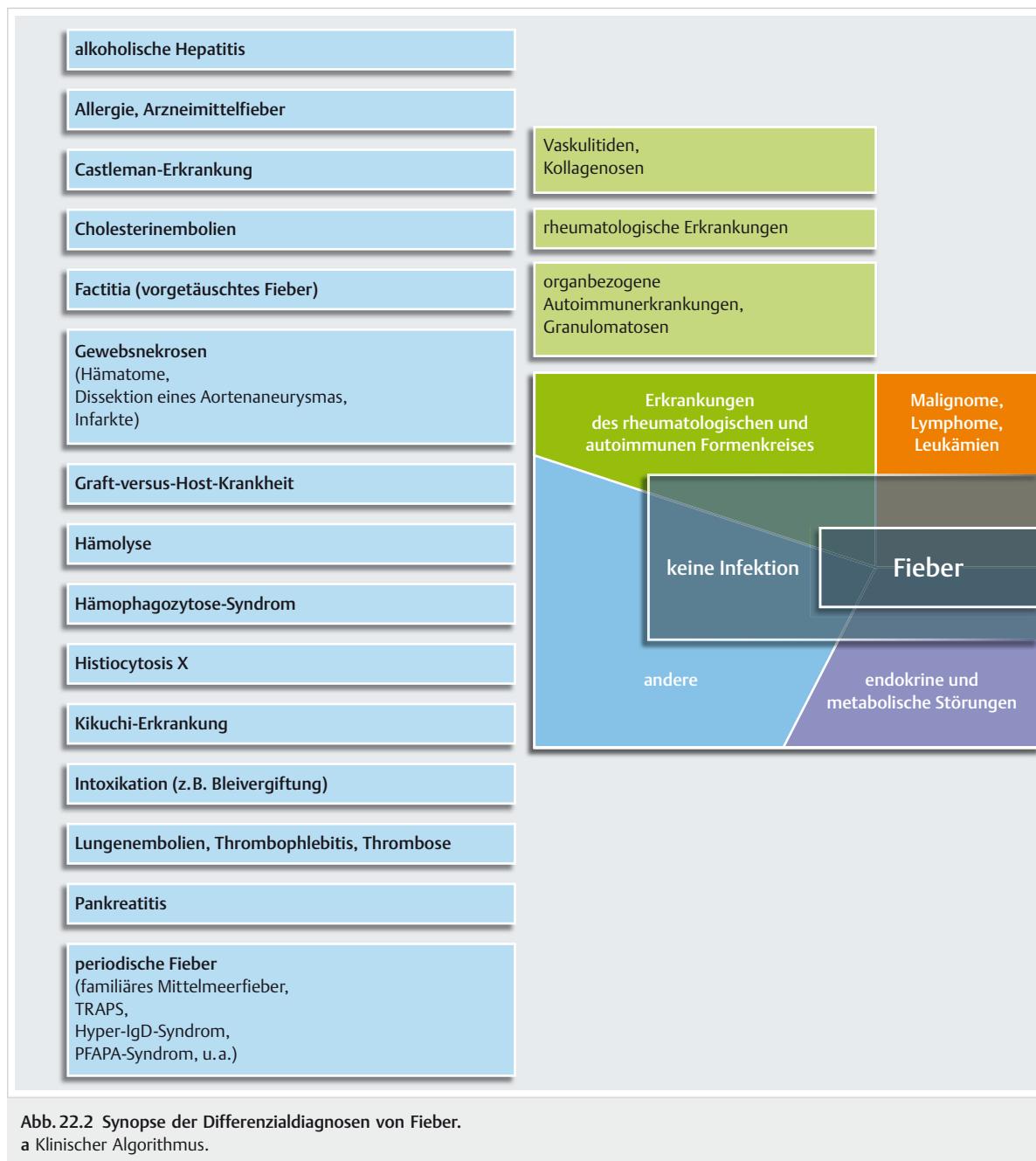


Abb. 22.2 Synopse der Differenzialdiagnosen von Fieber.  
a Klinischer Algorithmus.

stiche und andere Verletzungen, durchgemachte Krankheiten sowie diagnostische und therapeutische Eingriffe, Implantate (künstliche Gelenke, künstliche Herzkappen, Gefäßgrafts, Herzschrittmacher, Portkatheter etc.), Impfungen, Hautausschläge, Medikamenteneinnahme oder (intravenösen) Drogengebrauch können wichtige Hinweise liefern. Eine systematische Befragung über die Funktion der Organsysteme und ausführliche Angaben zum jetzigen Leiden sind ebenso wichtig. Auch das soziale Umfeld des Patienten und seine sexuellen Präferenzen sollten besprochen werden.

► **Klinische Untersuchung.** Eine genaue klinische Untersuchung sollte im Zusammenhang mit den anamnestischen Angaben in den meisten Fällen eine fundierte Verdachtsdiagnose ergeben. Folgende Regionen werden bei einer internistischen Untersuchung gelegentlich vernachlässigt: Augenfundus, Temporalarterien, Nasennebenhöhlen, Schilddrüse, Nierenlogen, Wirbelsäule, Adnexe und Prostata. Affektionen dieser Organe sind gelegentlich klinisch stumm, sodass dann fälschlicherweise nach einer systemischen Ursache des Fiebers gesucht wird.

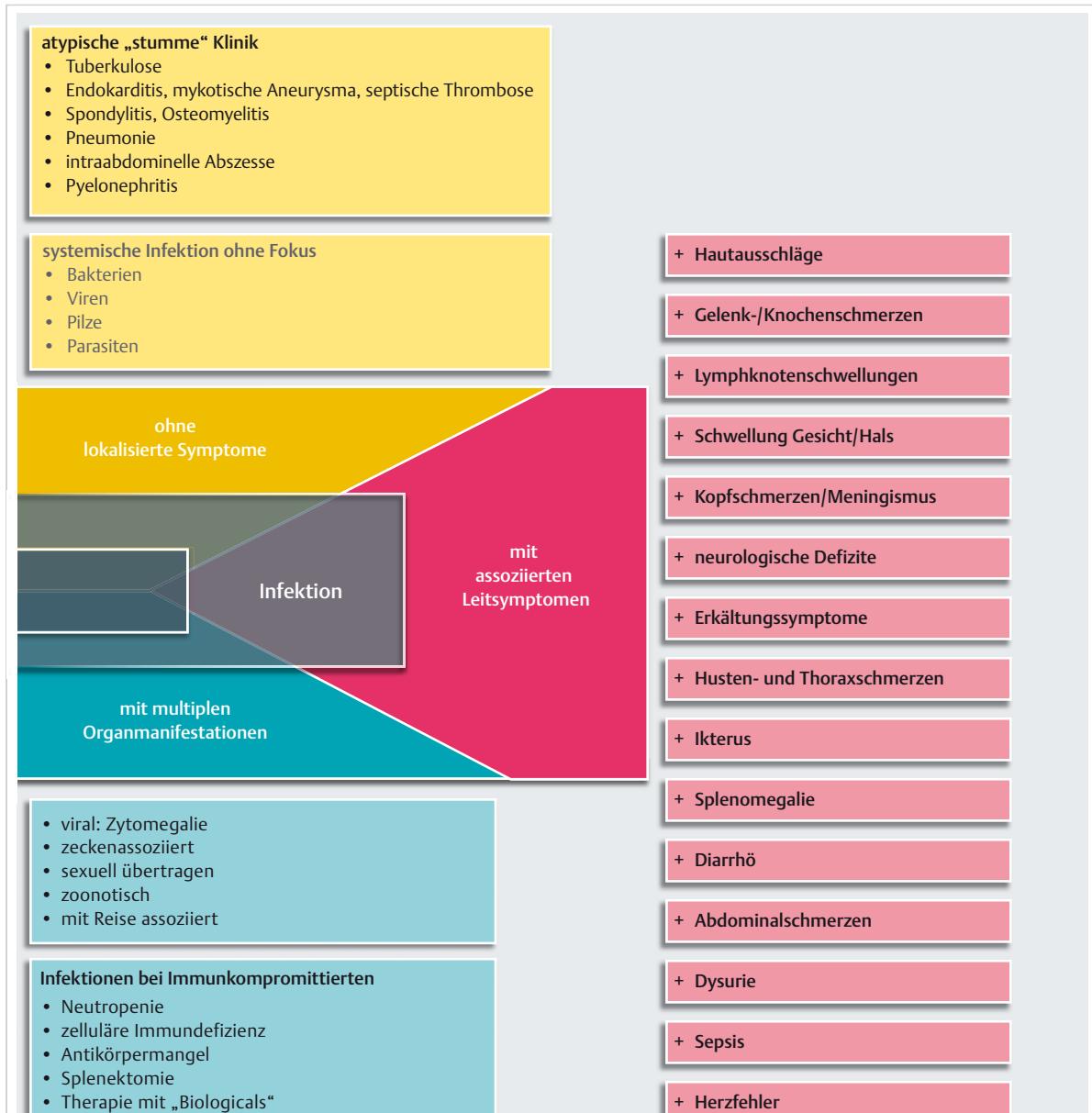


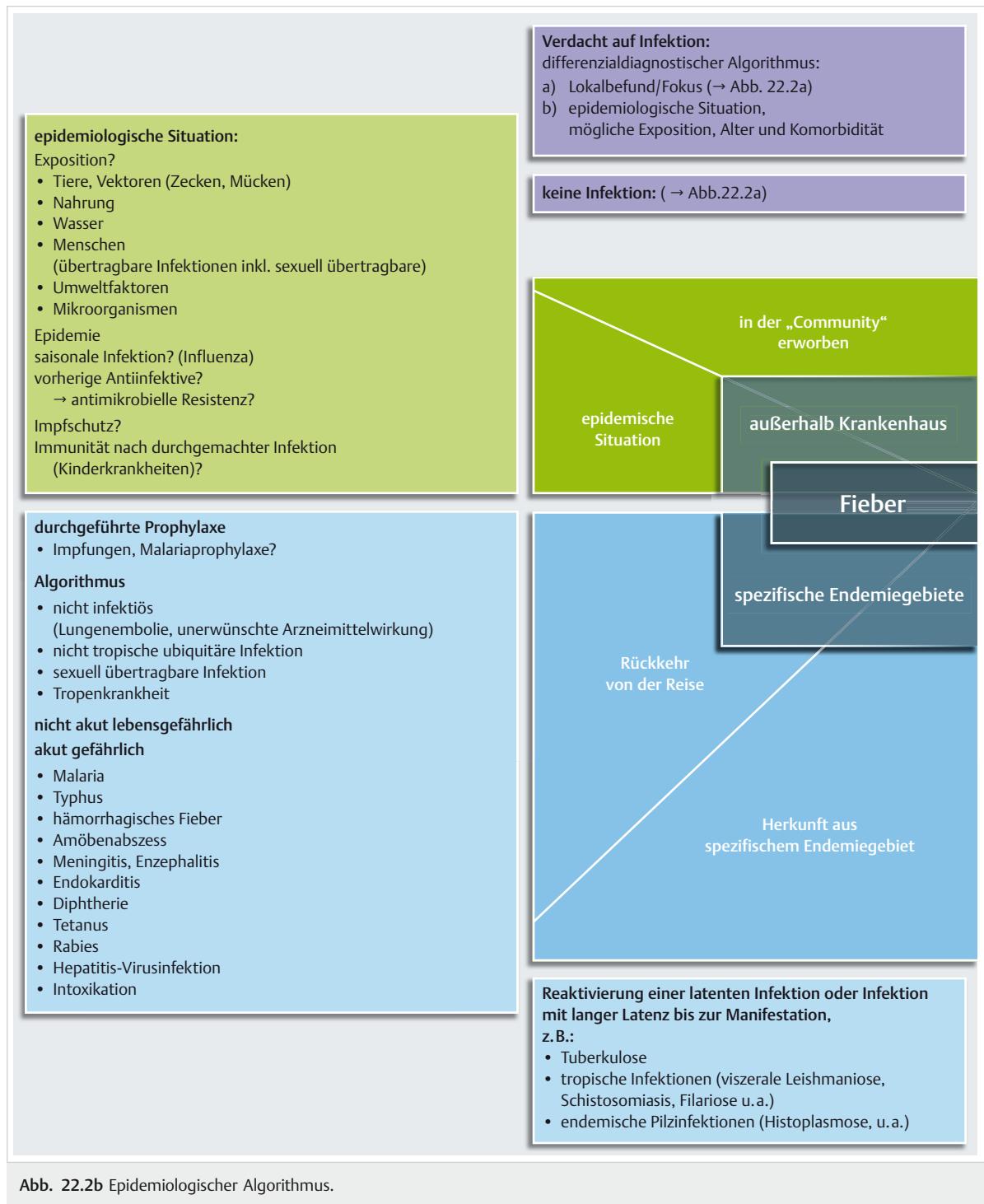
Abb. 22.2a Fortsetzung.

► **Weitere Abklärung.** Führen Anamnese und klinische Untersuchung zu keiner Verdachtsdiagnose oder Auffälligkeiten, hilft die Orientierung am Untersuchungsprogramm (S.654), das die Minimalanforderung darstellt, um einen febrilen Zustand als „Fieber unbekannter Ursache“ bezeichnen zu können.

► **Vorgehen.** ► Abb. 22.2 stellt den klinischen und ► Abb. den epidemiologischen Algorithmen bei der Differenzialdiagnose des Fiebers dar.

Die zeitgerechte Abklärung und die Wahl der Versorgungsumgebung erfolgen unter Berücksichtigung der Dauer und des Verlaufs der Symptomatik sowie der aktuellen klinischen Präsentation, insbesondere der Vitalparameter – Temperatur, Blutdruck, Puls und Atemfrequenz. ► Tab. 22.5 zeigt Beispiele für die Triage des Status febrilis.





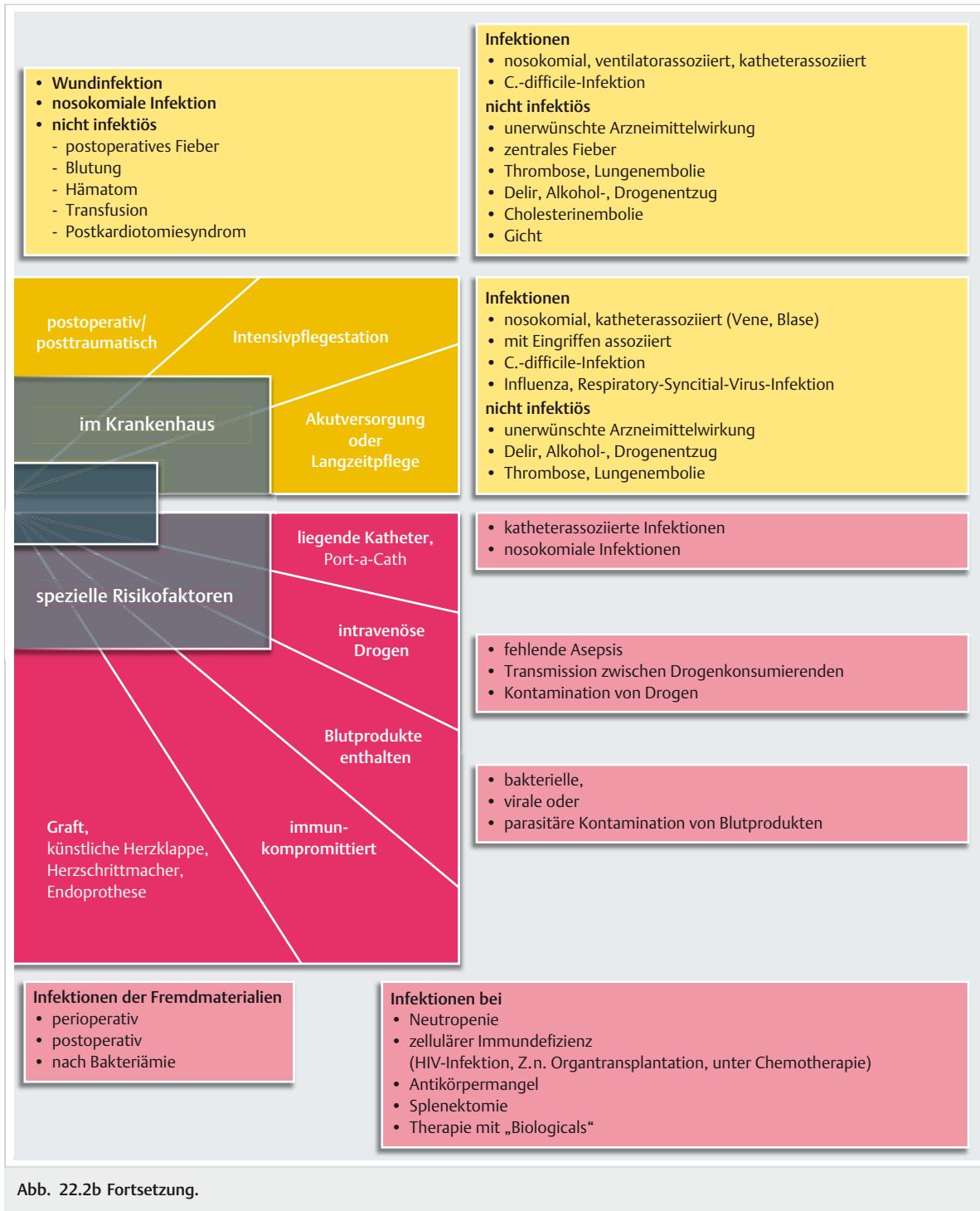


Abb. 22.2b Fortsetzung.



**Tab. 22.5** Triage des Status febrilis.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
intensivpflichtig	<ul style="list-style-type: none"> <li>massiv beeinträchtigter Patient mit Gefährdung der Vitalfunktionen</li> <li>Schock, Oligurie, Exsikkose, Elektrolytentgleisung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>schwere Sepsis, septischer Schock</li> <li>toxisches Schocksyndrom</li> <li>Waterhouse-Friderichsen-Syndrom</li> <li>nekrotisierende Fasziitis</li> </ul>
Hospitalisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>stark beeinträchtigter Patient ohne Gefährdung der Vitalfunktionen</li> <li>Komorbidität, die sich durch Status febrilis verschlechtern könnte oder die Ursache des Status febrilis verschlechtern könnte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meningitis</li> <li>Endokarditis</li> <li>Pyelonephritis bei Diabetiker (akute komplizierte Pyelonephritis)</li> <li>bilaterale schwerere Pneumonien und Pneumonien bei älteren Patienten</li> </ul>
ambulante Klärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fieber im Rahmen unkomplizierter Infekte</li> <li>gering beeinträchtigter Patient mit chronischer Symptomatik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erkältungskrankheiten</li> <li>unkomplizierte Harnwegsinfektion</li> <li>Vaskulitis</li> <li>Chronic-Fatigue-Syndrom</li> </ul>

## 22.3 Status febrilis und/oder systemische Entzündung ohne lokalisierte Symptome

### 22.3.1 Infektionskrankheiten

► **Ursachen.** Bei einem Teil der Patienten mit Status febrilis sind anamnestisch außer unspezifischen Symptomen wie Frösteln, Schweißausbrüchen, Nachtschweiß (► Tab. 22.6), Müdigkeit oder Gewichtsverlust keine Hinweise für einen bestimmten Organbefall zu eruieren und auch die klinische Untersuchung ergibt keine krankheitsspezifischen Befunde. In dieser Situation sind vor allem folgende Möglichkeiten in Betracht zu ziehen:

- Tuberkulose
- Endokarditis

- mykotisches Aneurysma
- septische Thrombophlebitis
- Spondylitis
- Osteomyelitis
- Pneumonie
- intraabdominelle Abszesse (Leber, Gallenwege)
- Pyelonephritis

Diese Krankheiten verlaufen gelegentlich anamnestisch und klinisch stumm. Seltener Ursachen sind: Katzenkratzkrankheit, Rickettsiosen (die ohne das klassische Exanthem auftreten können), Ehrlichiose, chronisches Q-Fieber, Brucellose, Leptospirose, Morbus Whipple, Typhus und Rattenbissfieber.

Die wichtigsten **Viruskrankheiten**, die ohne lokalisierte Symptome, aber mit gelegentlich hohem Fieber vorkommen, sind Zytomegalie, Mononukleose, HIV-Infektion und die viralen Hepatitis im Frühstadium. Je nach Reiseanam-

**Tab. 22.6** Nachtschweiß [61], [75].

Kategorie	Erkrankungen
Infektionskrankheiten	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tuberkulose, nicht tuberkulöse Mykobakteriosen</li> <li>bakterielle Infektionen: Endokarditis, Lungenabszess, Brucellose, Osteomyelitis</li> <li>Viruserkrankungen: HIV, EBV, Zytomegalievirus, Hepatitis-C-Virus-Infektion</li> <li>Pilzinfektionen: Histoplasmose, Kokzidioidomykose</li> </ul>
Neoplasien	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lymphome</li> <li>Leukämie</li> <li>solide Tumoren: Prostata-, Nierenzell-, Keimzell-, medulläres Schilddrüsenkarzinom</li> </ul>
endokrine Störungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hyperthyreose, Diabetes mellitus (Hypoglykämie), Menopause, Phäochromozytom, Karzinoidsyndrom, Orchiekтомie</li> </ul>
neurologische Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>autonome Neuropathie</li> </ul>
Vaskulitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Takayasu-Arteriitis, Arteriitis temporalis, Polyarteritis nodosa, akute ANCA-assoziierte Vaskulitis</li> </ul>
Medikamente	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antidepressiva: selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, trizyklische Antidepressiva</li> <li>Antipyretika: Paracetamol, Azetylsalizylsäure, nichtsteroidale Antirheumatika</li> <li>Hormonpräparate: Antidiabetika, selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren, Aromatasehemmer, Gonadotropin-releasing-Hormon-Agonisten</li> <li>Andere: Betablocker, Kalziumantagonisten, Opioide, Protonenpumpenhemmer, Tamoxifen, Theophyllin</li> </ul>
Substanzmissbrauch	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alkohol</li> <li>Opioide</li> </ul>
andere	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schwangerschaft, Panikstörungen, Schlafapnoe-Syndrom, Mastozytose, Chronic-Fatigue-Syndrom, gastroösophagealer Reflux</li> </ul>

ANCA: antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, EBV: Epstein-Barr-Virus, HIV: humanes Immundefizienz-Virus

nese oder Exposition sind das Dengue-Fieber, das „Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome“ (SFTS), eine neuartige Bunyavirusinfektion in China, oder fieberrhafte Arbovirus-(Arthropode-borne Viruses) Infektionen zu erwägen.

Systemische Mykosen (Kryptokokkose, Histoplasmose) sind überwiegend bei immunsupprimierten Patienten zu finden. Unter den *parasitären Erkrankungen* ist die Toxoplasmosse zu nennen, die gelegentlich auch ohne Lymphknotenschwellungen auftreten kann. Bei entsprechender Exposition ist auch eine Psittakose oder Malaria zu erwägen.

► **Diagnostik.** Für jede dieser Infektionskrankheiten steht eine Reihe von recht spezifischen Untersuchungs-

methoden zur Verfügung. Neben den kulturellen und serologischen Untersuchungen spielen die Echokardiografie (Endokarditis und Vorhofmyxom), Ultraschall- und CT-Untersuchung des Abdomens (intraabdominelle Abszesse, Lymphome) eine wichtige Rolle. Für die Frühdiagnostik der Spondylitis und Osteomyelitis sind die CT und MRT sensitiver als die konventionelle Röntgenuntersuchung. Die Positronenemissionstomografie (PET) mit  $^{18}\text{F}$ -Fluoro-deoxyglucose (FDG) kann bei Fieber unbekannter Ursache oder Fieber ohne lokalisierte Symptome wichtige zusätzliche Informationen liefern und okkultere Infektionsherde, Tumoren sowie nicht infektiöse entzündliche Krankheiten (vor allem Vaskulitiden) visualisieren (► Abb. 22.3).

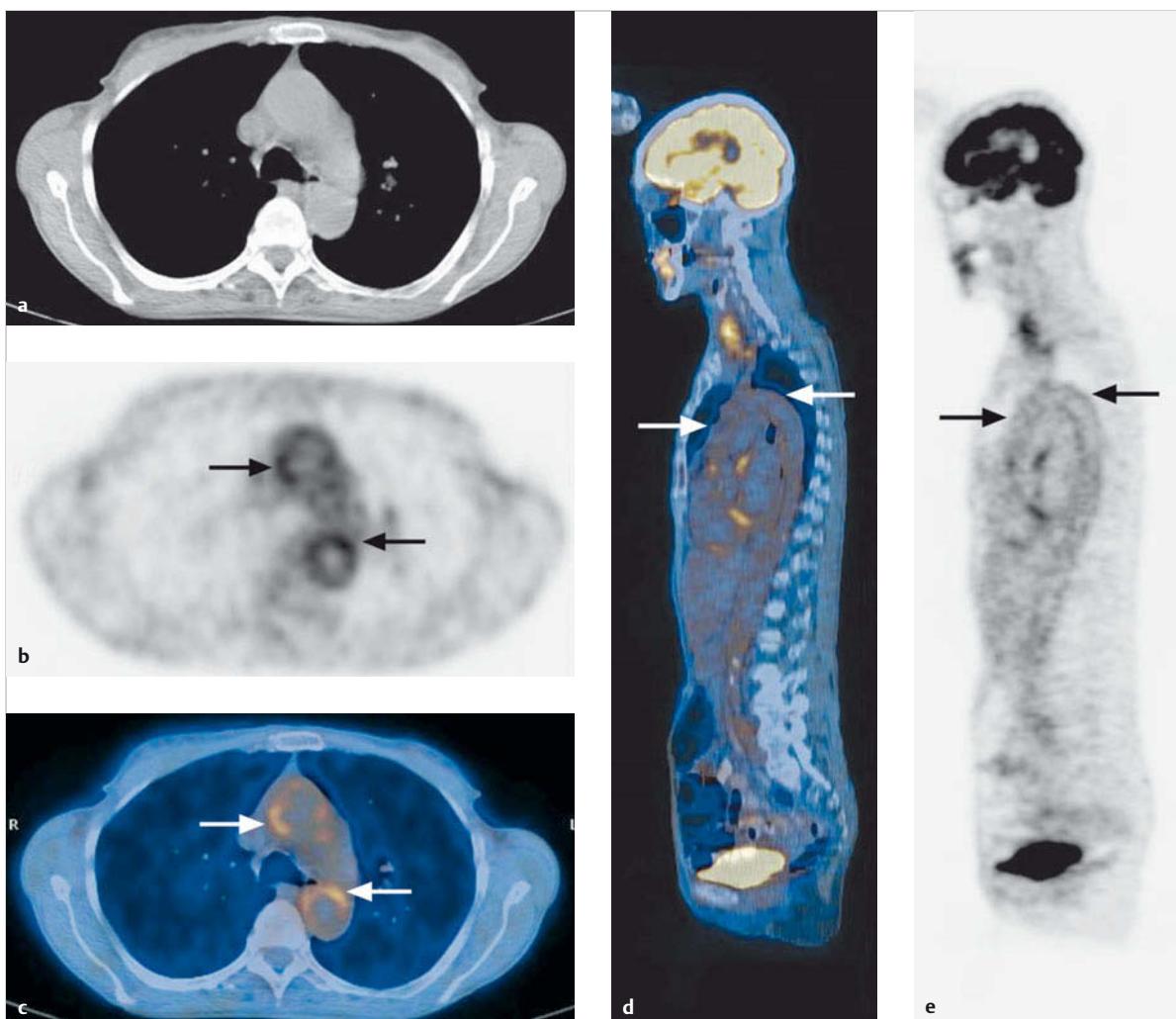


Abb. 22.3 Vaskulitis der großen Gefäße bei 78-jähriger Patientin.  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT (Positronenemissionstomografie mit integrierter Computertomografie). a-c zeigen eine axiale Schicht auf Höhe des aortopulmonalen Fensters mit zirkulär vermehrter FDG-Aufnahme in der Aorta ascendens und descendens (Pfeile in b und c) (mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. K. Stumpe, Nuklearmedizin, UniversitätsSpital Zürich).

- a Axiale CT-Schicht.
- b Axiale PET-Schicht.
- c Axiale PET/CT-Schicht.
- d Sagittale PET-Schicht.
- e Sagittale PET/CT-Schicht mit vermehrter FDG-Aufnahme im Verlauf der Aorta ascendens, descendens und abdominalis (Pfeile).

Die vermehrte FDG-Aufnahme in der Aorta visualisiert die entzündlichen Gefäßveränderungen.

## 22.3.2 Nicht infektiöse Ursachen

► **Maligne Erkrankungen.** Unter den nicht infektiösen Ursachen (► Tab. 22.1) sind an erster Stelle die *malignen Lymphome* und die *Leukämien* zu nennen. Sofern keine peripheren Lymphome einer zytologischen und histologischen Untersuchung zugänglich sind, kann häufig mithilfe der ultraschallgesteuerten Feinnadelpunktion eine Diagnose aus retroperitonealen Lymphomen gestellt werden. Für die Diagnose der Leukämien sind in erster Linie das periphere Blutbild und die Knochenmarkpunktion maßgebend. Unter den *soliden Tumoren*, die mit Fieber einhergehen können, sind hepatozelluläres Karzinom, Nierenzellkarzinom, Lebermetastasen, Bronchuskarzinom, Pankreaskarzinom und Vorhofmyxom zu nennen. Mithilfe der bildgebenden Verfahren lassen sich diese Tumoren im Allgemeinen mit großer Sicherheit erfassen.

► **Vaskulitiden und Kollagenosen.** Aus dem Formenkreis der Vaskulitiden und Kollagenosen (s. ► Tab. 22.29) sind in erster Linie die Arteritis temporalis, die Polymyalgia rheumatica, die Takayasu-Arteriitis, die Polyarteriitis nodosa, nicht klassifizierbare Kollagenosen (Frühform verschiedener Kollagenosen) und der systemische Lupus erythematoses zu erwähnen, die sich mindestens zu Beginn der Erkrankung ohne lokalisierte Symptome manifestieren können. Auch bei der adulten Form des Still-Syndroms kann das Fieber als einziges Symptom auftreten. Während beim Lupus erythematoses antinukleäre Antikörper in der Mehrzahl der Fälle positiv sind, existieren weder für die Arteritis temporalis, die Polymyalgie, die Takayasu-Arteriitis, die Polyarteriitis nodosa noch für das Still-Syndrom pathognomonische Laborbefunde.

► **Andere Ursachen.** Von großer praktischer Bedeutung ist das *Arzneimittelfieber*; das begleitende Exanthem kann gelegentlich nur passager vorhanden sein. *Rezidivierende Lungenembolien* können vor allem bei älteren Patienten febril verlaufen, ohne dass wesentliche pulmonale Symptome oder radiologische Veränderungen auftreten. Diagnostisch wertvoll sind kombinierte Perfusions- und Ventilationsszintigramme oder die CT. Diffuse Abdominalschmerzen und Status febrilis können ebenfalls bei älteren Patienten auf einen *Mesenterialinfarkt* hinweisen. Bei jüngeren Patienten kann ein *Morbus Crohn* ohne gastrointestinale Symptome auftreten. Die Koloskopie mit Intubation der Ileozäkalklappe erlaubt die Diagnosesicherung. *Leberzirrhose* und *granulomatöse Hepatitis* sind weitere Ursachen eines persistierenden Status febrilis. Fehlen beim *Mittelmeerfieber* initial Zeichen der Pleuritis oder Peritonitis, kann die Diagnose bei einer positiven Familienanamnese und entsprechender Herkunft wohl vermutet, aber nur mittels genetischer Untersuchungen gesichert werden.

Bei der *habituellen Hyperthermie*, die vor allem bei jüngeren Personen, häufiger bei Frauen, beschrieben wird,

ist der natürliche Tagesverlauf der Temperatur – mit höheren Temperaturen am Abend – erhalten und die Temperaturen bleiben unter 38,3 °C. Alle Untersuchungsbefunde und Entzündungsparameter sind im Normbereich. Die Vermutung, dass ein Fieberzustand nur *vorgetäuscht* wird (*Factitia*), ergibt sich in erster Linie aus der Diskrepanz zwischen Fieber und Pulskurve. Damit ist die Liste der Fieber erzeugenden Krankheiten, die sich primär ohne lokalisierte Symptome manifestieren können, keineswegs vollständig.

### Merke

Mögliche Ursachen eines Status febrilis können meistens aufgrund von Verlaufsbeobachtung und assoziierten Symptomen eruiert werden. Hier hat die wiederholte klinische Untersuchung einen unschätzbarer Wert.



## 22.3.3 Hospitalisierte Patienten

Tritt bei hospitalisierten Patienten neu ein Status febrilis auf, sind in erster Linie infektiöse Ursachen und Arzneimittelallergien auszuschließen (s. ► Tab. 22.3). Intravasale Katheter, implantierte Prothesen, Drainagen und Intubation erleichtern den Zugang für nosokomiale Erreger. Eine postoperative Cholezystitis oder Sinusitis nach Intubation kann initial ohne lokalisierte Symptome auftreten.

## 22.4 Status febrilis mit assoziierten Leitsymptomen

Im Zusammenhang mit einem Status febrilis tritt in vielen Fällen ein zusätzliches Leitsymptom auf, wodurch die Differenzialdiagnose wesentlich erleichtert wird. Obwohl sich in der Evolution einer febrilen Krankheit verschiedene Symptome überlappen und abwechseln können (z.B. Arthralgien und Hautausschlag beim Arthritis-Dermatitis-Syndrom), hat sich eine Klassifizierung nach verschiedenen Leitsymptomen klinisch bewährt (s. Kap. 22.1.2).

In den folgenden Abschnitten werden die differenzialdiagnostischen Möglichkeiten zusammengefasst, die im Rahmen eines derartigen Leitsymptoms auftreten können.

### 22.4.1 Status febrilis und Hautausschläge

#### Petechien und Purpura

► **Infektionen.** Petechien und Purpura können durch verschiedene Bakterien, Rickettsien und Viren verursacht werden (► Tab. 22.7). Unabhängig davon, ob eine Verbrauchskoagulopathie vorliegt, kann eine gramnegative Sepsis, seltener eine Sepsis mit grampositiven Erregern,

Tab. 22.7 Hautmanifestationen als Leitsymptome bei Infektionen.

Erreger/Krankheitsbilder	makulopapulöses Exanthem	Bläschen und Pusteln	Petechien und Purpura	Noduli	Erythem	Urtikaria	Ulzera
<b>Viren</b>							
Adenoviren	+		+				
Coxsackie-Viren	+	+	+		+	+	
Dengue-Virus	+		+				
ECHO-Viren	+	+	+				
Epstein-Barr-Virus	+		+			+	
Gelbfiebervirus			+				
hämorrhagische-Fieber-Viren			+				
Hepatitis-B-Virus	+					+	
Herpes-simplex-Virus		+					+
HIV	+					+	
humanes Herpesvirus 6	+						
Masernvirus	+		+				
Parvovirus B19	+					+	
Rötelnvirus	+						
Vakziniavirus		+					
Varicella-Zoster-Virus		+					
Zytomegalievirus	+						
zoonotische Pockenviren		+					
<b>Bakterien</b>							
Bacillus anthracis							+
Bartonellen	+				+		+
Borrelia burgdorferi	+ *						
Borrelia sp. (Rückfallfieber)	+		+				
Capnocytophaga spp.			+				
Chlamydia psittaci	+						
Corynebacterium diphtheriae							+
Ehrlichien	+		+				
Francisella tularensis	+						+
Leptospiren	+						
Listeria monocytogenes		+					
Mycobacterium leprae				+	+		+
Mycoplasma pneumoniae	+	+					+
Neisseria gonorrhoeae			+				
Neisseria meningitidis			+				
nicht tuberkulöse Mykobakterien	+				+		+
Nocardia				+			+
Pseudomonas aeruginosa	+						+
Rattenbissfieber	+		+				
Rickettsien	+	+	+				
Salmonella typhi	+						
Staphylococcus aureus	+	+	+		+		+
Streptokokken	+	+	+		+		
Treponema pallidum	+						+
Vibrio vulnificus		+					
Yersinia pestis							+

Tab. 22.7 Fortsetzung

Erreger/Krankheitsbilder	makulopapulöses Exanthem	Bläschen und Pusteln	Petechien und Purpura	Noduli	Erythem	Urtikaria	Ulzera
<b>Pilze</b>							
Blastomyces dermatitidis	+				+		
Candida	+				+		
Coccidioides immitis	+				+		
Histoplasma	+				+		+
Kryptokokken	+						
Sporotrichose					+		
<b>Protozoen</b>							
Leishmaniosen							+
Malaria				+			

\* ringförmig (Erythema migrans)

zu Petechien führen. Bei einer Endokarditis sind diese im Allgemeinen sehr diskret, bei der Meningokokkensepsis treten sie infolge Konfluenz deutlicher zutage. Auch Gonokokken, Streptokokken, Staphylokokken, *Pseudomonas aeruginosa*, *Capnocytophaga cuniculator* (nach Hundebiss) und *Streptobacillus moniliformis* (Rattenbissfieber) können in einer Frühphase der Bakterämie Petechien verursachen, diese treten aber im Vergleich zu den Bläschen und Pusteln zurück. Unter den Rickettsiosen sind das Fleckfieber und das Rocky-Mountains-Fleckfieber als seltene Ursachen zu erwähnen. Häufiger ist ein petechialer Hautausschlag bei Viruskrankheiten zu beobachten, so bei Masern, Röteln, Mononukleose, Hepatitis, Dengue-Fieber und anderen hämorrhagischen Fieberarten.

► **Nicht infektiöse Ursachen.** Unter diesen sind Arzneimittelreaktionen, Immunkomplexablagerungen wie beim rheumatischen Fieber, der Purpura Schoenlein-Henoch, dem Lupus erythematoses und Vaskulitiden, die mit Antikörpern gegen neutrophiles Zytosol-Antigen (ANCA) einhergehen (Panarteriitis nodosa, Churg-Strauss-Syndrom, Morbus Wegener), am wichtigsten. Bei der chronischen Hepatitis-C-Virus-Infektion ist die mit Kryoglobulinen einhergehende, als Purpura-Arthralgie-Nephritis-Syndrom bezeichnete Vaskulitis zu nennen. Histologisch liegt der Purpura bei den hier genannten Vaskulitiden meist eine leukozytoklastische Vaskulitis zugrunde.

## Makulopapulöses Exanthem

Auch wenn morphologische Übergänge von einer einen zur anderen Effloreszenz häufig sind, lassen sich vereinfacht makulopapulöse und vesikulopustulöse Ausschläge unterscheiden (► Tab. 22.7).

► **Virale Erkrankungen.** Ein makulopapulöses Exanthem ist die Regel bei Masern, Röteln und Dreitagefieber (Exanthema subitum, Roseola infantum [humanes Herpesvirus 6]). Bei Infektionen mit Coxsackie- und ECHO-Viren ist

der Ausschlag nur sehr kurz dauernd, bei der Mononukleose ist er selten und diskret.



### Merke

Erhalten Patienten mit einer Epstein-Barr-Virus-Infektion ein Aminopenicillin, tritt mit großer Regelmäßigkeit ein sehr deutliches makulopapulöses Arzneimittel-exanthem auf.

Beim Erythema infectiosum (Ringelröteln [Parvovirus B19]) imponiert in der akuten Phase ein Erythem der Wangen, das oftmals mit einem Exanthem am Stamm und den Extremitäten assoziiert ist und während 1–3 Wochen rezidivieren kann. Bei Erwachsenen ist der Hautausschlag oft atypisch oder fehlend.

► **Bakterielle Erkrankungen.** Streptokokken und Staphylokokken haben eine besondere Affinität zur Haut. Erysipel, Scharlach und Erythema marginatum (beim rheumatischen Fieber) werden durch Streptokokken verursacht. Das toxische Schocksyndrom kommt durch ein Staphylokokken-Exotoxin zustande. An der Haut manifestiert es sich mit einem Erythem, später erfolgt eine Schuppung an Händen und Fußsohlen. Auch Streptokokken der Gruppe A (*Streptococcus pyogenes*) können ein ähnliches Krankheitsbild verursachen. Ein makulopapulöses Exanthem, das am ganzen Körper, aber bevorzugt an Handflächen und Fußsohlen auftritt, findet man bei der Lues II. Beim Typhus können Roseolen am Ende der ersten Krankheitswoche auftreten (s. ► Abb. 22.13).

► **Seltene Erreger.** Seltene Ursachen eines makulopapulösen Exanthems sind eine akute HIV-Infektion, Infektionen mit Adenoviren, Dengue-Virus, Chlamydia psittaci, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bartonella henselae* (Katzenkratzkrankheit), Leptospiren, Rickettsien, *Streptobacillus moniliformis* oder *Spirillum minus* (Rattenbissfieber),

systemischen Mykosen (Candida, Histoplasma, Kryptokokken), Toxoplasma gondii sowie das Kawasaki-Syndrom.

► **Nicht infektiöse Ursachen.** Nicht infektiöse Ursachen für ein makulopapulöses Exanthem sind wiederum Arzneimittelreaktionen, die Serumkrankheit, der Lupus erythematoses, das Erythema exsudativum multiforme, das Sweet-Syndrom, die Graft-versus-Host-Krankheit und selten die Dermatomyositis.

► **Sweet-Syndrom.** Hierbei handelt es sich um eine akute febrile Erkrankung unklarer Ätiologie mit Leukozytose und histologisch aseptischer neutrophiler Dermatose mit schmerzhaften roten oder purpurroten Papeln oder Noduli. Die Läsionen können auch ein bläschenartiges oder pustulöses Aussehen haben. Dazu kommen Allgemeinbeschwerden wie Arthralgien, Malaise, Kopfschmerzen und Myalgien. Neutrophile Infiltrationen können im Rahmen einer systemischen neutrophilen Dermatose auch innere Organe betreffen. Auf die Therapie mit systemischen Steroiden tritt Besserung ein. Das Fieber kann den Hautläsionen Tage bis Wochen vorausgehen. Das Krankheitsbild kann assoziiert sein mit Infektionen (oberer Respirationstrakt, Intestinaltrakt), entzündlichen Darmerkrankungen, Schwangerschaft, Malignomen, rheumatologischen Erkrankungen, Vaskulitiden oder Medikamenten (vor allem Granulocyte Colony-stimulating Factor [G-CSF]).

Die klinisch-pathologische Klassifikation der *neutrophilen Dermatosen* umfasst 3 prototypische Syndrome:

- die oberflächliche epidermale pustuläre Form,
- die dermale Form (Sweet-Syndrom) und
- die tiefe Form, die sich als Pyoderma gangraenosum manifestiert.

## Bläschen und Pusteln

► **Bakterielle und virale Infektionen.** Bläschen und Pusteln sind die typischen Effloreszenzen, die als Folge einer Infektion mit dem Herpes-simplex- und Varicella-Zoster-Virus auftreten. Coxsackie-Viren der Gruppe A16 sind für das *Hand-Fuß-Mund-Exanthem* verantwortlich. Typischerweise treten an den genannten Orten die Bläschen auf einem deutlich geröteten Untergrund auf. Die Effloreszenzen beim *Arthritis-Dermatitis-Syndrom* bei einer Gonorrhö (► Abb. 22.4) sind so charakteristisch, dass sie in den meisten Fällen eine Blickdiagnose erlauben. Ein vesikulopustulöser Ausschlag kann auch bei einer Staphykokkensepsis auftreten. Die Verteilung der Effloreszenzen über den ganzen Körper erlaubt meistens eine Abgrenzung gegenüber der disseminierten Gonokokkeninfektion, bei der die Bläschen vor allem an den distalen Extremitäten lokalisiert sind. Seltene Ursachen für bläschenartige Effloreszenzen sind die Rickettsienpocken (Rickettsia akari), die Infektion mit Vibrio vulnificus und Erkrankungen durch Affenpocken- oder Kuhpockenviren.



Abb. 22.4 Effloreszenz bei Arthritis-Dermatitis-Syndrom durch eine Gonokokken-Sepsis.

► **Nicht infektiöse Ursachen.** Nicht infektiöser Natur sind Arzneimittelexantheme, Wiesengräserdermatitis, Erythema exsudativum multiforme und das Sweet-Syndrom.

## Noduläre Effloreszenzen

Nicht erythematöse noduläre Läsionen können auf eine Candida-Sepsis oder andere Pilzinfektionen (Blastomykose, Histoplasmose, Kokzidiodomykose, Sporotrichose) hinweisen. Nocardia oder nicht tuberkulöse Mykobakterien (*Mycobacterium marinum*) können papulöse oder gerötete noduläre Effloreszenzen verursachen. Bei HIV-Infizierten finden sich gelegentlich papulöse oder noduläre Effloreszenzen, die ebenfalls durch nicht tuberkulöse Mykobakterien (*Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium marinum*) oder durch *Bartonella henselae* (bazilläre Angiomatose) hervorgerufen werden. Die bazilläre Angiomatose kann morphologisch dem Kaposi-Sarkom gleichen. Das Erythema nodosum wird in Kap. 28.3.7 beschrieben.

## Erythema

Ein diffuses Erythema, evtl. mit späterer Desquamation der Haut, kann das Leitsymptom von akuten und foudroyant verlaufenden systemischen Infektionen mit hoher Sterblichkeit sein, wie dem *toxischen Schocksyndrom* durch Staphylokokken oder Streptokokken. Ein generalisiertes Erythema kann zudem bei Scharlach, Enterovirusinfektionen, Kawasaki-Syndrom und bei nicht infektiösen Erkrankungen (allergische Reaktionen, Lymphom, Sézary-Syndrom) im Vordergrund stehen.

## Urtikaria

Urtikarielle Effloreszenzen sind häufig und können mit Infektionen durch Mykoplasmen, Enteroviren, Adenoviren, Epstein-Barr-Virus, HIV und Hepatitisviren sowie febrilen nicht infektiösen systemischen Erkrankungen (Allergie, Vaskulitis, Malignom) assoziiert sein.

## Ulzera

► **Infektionen.** Ulzeröse Hautveränderungen können das Leitsymptom sein für die kutane Leishmaniose, verschiedene Geschlechtskrankheiten und weitere, seltene Infektionskrankheiten, wie Milzbrand (Anthrax), kutane Diphtherie, ulzeroglanduläre Tularämie, Bubonenpest, Lepra, Buruli-Ulzera (*Mycobacterium ulcerans*), Ecthyma gangraenosum (*Pseudomonas aeruginosa*) oder tropische Ulzera. Die Primärläsion nach Biss von Schildzecken, die verschiedene Rickettsien übertragen können, imponiert oftmals als kleine, ulzeröse, nicht eitrige Läsion mit dunklem Grund (Eschar oder Tâche noir genannt, s. ▷ Abb. 22.6).

► **Nicht infektiöse Ursachen.** Nicht infektiöser Genese sind Hautulzera bei peripheren vaskulären Erkrankungen, Morbus Behçet, Vaskulitis, Cholesterolembolien, entzündlichen Darmerkrankungen, Lymphomen, Erythema multiforme, primären dermatologischen Leiden und Tumoren oder toxischen Hautschädigungen. Die z. T. großen Ulzera bei einem Pyoderma gangraenosum, der tiefen ulzerösen Form der neutrophilen Dermatosen, können mit verschiedenen internistischen Grundleiden assoziiert sein.

## Bakterielle Hautinfektionen

► **Staphylokokkeninfektionen.** Die meisten Staphylokokkeninfektionen spielen sich an der Haut oder den Weichteilen ab und sind durch Eiterbildung gekennzeichnet. Durch den Lokalbefund charakterisiert sind:

- Follikulitiden
- Impetigo
- Pyodermien
- Schweißdrüsenausbisse
- Furunkel
- Karbunkel
- Panaritien
- Wundinfektionen

In 20–30 % der Fälle tritt bei tief lokalisierten Infektionen eine Bakteriämie auf. Staphylokokkeninfektionen der Schleimhäute führen ebenfalls zu eitrigen Entzündungen.

Bei einem *toxischen Schocksyndrom* kommt es zu einem Hauterythem und nach ca. 1 Woche charakteristischerweise zu einer Schuppung der Handflächen und Fußsohlen.

Bei der *Pyomyositis*, einer akuten lokalisierten Staphylokokkeninfektion von Skelettmuskeln, entsteht die Eiter-



Abb. 22.5 Erysipel.

ansammlung initial immer intramuskulär, sodass an der Haut keine Rötung oder andere Entzündungszeichen sichtbar sein müssen. Das Leitsymptom ist der lokalisierte Muskelschmerz. Die Krankheit wird vor allem in den Tropen oder bei Immunsupprimierten beobachtet.

► **Streptokokkeninfektionen.** Durch Streptokokken verursachte Haut- und Weichteilinfektionen sind:

- Erysipel (▷ Abb. 22.5)
- Impetigo contagiosa
- Phlegmone
- nekrotisierende Fasziitis
- chirurgische Wundinfektionen

### Merke



Als Komplikation einer Streptokokkenhautinfektion kann 2 Wochen später eine akute Glomerulonephritis auftreten.

Das *toxische Schocksyndrom* durch Streptokokken (engl. *toxic shock-like syndrome*) beginnt (zumeist nach einem Bagatelltrauma) mit einer Weichteilinfektion, deren entzündlicher Rand im Gegensatz zum Erysipel unscharf be-

grenzt ist. Lokal können die Weichteile rasch nekrotisieren, der Allgemeinzustand der Patienten ist schlecht, und es entwickelt sich ein fulminanter Schock mit Multiorganversagen.

► **Arthritis-Dermatitis-Syndrom (Gonokokken).** Die Effloreszenzen beim Arthritis-Dermatitis-Syndrom (1–3 % der Gonokokkeninfektionen) sind so charakteristisch, dass sie in den meisten Fällen eine Blickdiagnose erlauben (► Abb. 22.4). Das Exanthem gleicht in seiner Evolution den Varizellen, die Zahl der Effloreszenzen ist jedoch gering (5–20). Die Bläschen sind vor allem an den distalen Extremitäten lokalisiert. Eine zweite fakultative Krankheitsphase manifestiert sich durch Tendosynovitiden und septische Arthritiden der großen und mittleren Gelenke.

► **Milzbrand (Anthrax, *Bacillus anthracis*).** Der Milzbrand ist eine seltene, meist berufsbedingte Zoonose (Viehzucht, Verarbeitung von Fellen, Tierhaaren, Wolle). Milzbrandsporen wurden zudem bei bioterroristischen Anschlägen in Pulverform (Hautkontakt) oder als Aerosol (Inhalation) auf Menschen übertragen. Beim Menschen ist der *Hautmilzbrand* am häufigsten (95 %), sehr selten sind der Lungenmilzbrand (5 %) und der Darmmilzbrand (<1 %). Die Erreger können durch kleinste Hautverletzungen eindringen (bzw. Inhalation oder Ingestion der Sporen) und eine eitrig-hämorrhagische Entzündung mit starker Ödembildung verursachen. Das typische mit einem schwärzlichen Schorf belegte Milzbrandkarbunkel entwickelt sich 2–3 Tage nach der Infektion und ist relativ schmerzlos. Die Erreger können vor allem aus den Randpartien des Karbunkels und aus dem Blut gezüchtet werden.

► **Nicht tuberkulöse Mykobakteriosen.** Bei immun gesunden Personen kann *Mycobacterium marinum* zu granulomatösen Hautläsionen führen, vor allem nach Exposition mit kontaminiertem Wasser (z. B. Aquarien). In Afrika verursacht *Mycobacterium ulcerans* ulzeröse Haut- und Weichteilinfektionen (Buruli-Ulkus). Selten sind Weichteilinfektionen durch *Mycobacterium chelonae* und *Mycobacterium fortuitum*. Bei immunkompromittierten Patienten können im Rahmen von systemischen Infektionen mit *Mycobacterium-avium*-Komplex, *M. kansasii*, *M. haemophilum*, *M. scrofulaceum*, *M. xenopi* und *M. chelonae* ebenfalls Hautläsionen auftreten.

► **Lepra (*Mycobacterium leprae*).** Bei der Lepra handelt es sich um eine chronische systemische Infektionskrankheit. Die Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgt wahrscheinlich aerogen. Die Inkubationszeit ist äußerst variabel (1–20 Jahre). Bei der Lepra unterscheidet man 2 Hauptformen: die tuberkuloide Lepra und die lepromatöse Lepra. Übergangsformen sind häufig.

Die *tuberkuloide Lepra* zeigt einen relativ gutartigen Verlauf. Bei den Hauteffloreszenzen handelt es sich um begrenzte, depigmentierte und erythematöse Maculae, die meist unilateral und asymmetrisch angeordnet sind. In der unmittelbaren Umgebung können betroffene Nerven als schmerzhafte Stränge getastet werden. Störungen der Oberflächensensibilität sind häufig, innere Organe sind hingegen nicht betroffen.

Bei der *lepromatösen Lepra* ist der Verlauf meistens progredient. Neben dem Befall von sensiblen Nerven kommt es zu einer starken Bakterienvermehrung in Haut, Schleimhaut, retikuloendothelialem System, Leber, Milz oder Hoden. Gesichtshaut, Nase und Ohren sind stark infiltriert (Facies leontina), und es kommt oft zu einem chronischen Schnupfen sowie zu Epistaxis. Von der Gewebszerstörung sind vor allem Haut und Schleimhäute betroffen. Die Ausbreitung auf Rumpf und Extremitäten erfolgt meist symmetrisch.

Der Nachweis der säurefesten Stäbchen aus kutanen Läsionen gelingt bei der lepromatösen Form leicht, bei der tuberkuloiden Form sind Bakterien nur selten nachweisbar.

## Rickettsiosen

Rickettsien werden durch Vektoren übertragen (► Tab. 22.8). Die Erkrankungen werden eingeteilt in die Zeckenbissfieber-Gruppe (engl. Spotted Fever Group), die Fleckfieber-Gruppe (engl. Typhus Group) und das Tsutsugamushi-Fieber (engl. Scrub Typhus Group). Die Erkrankungen manifestieren sich mit Fieber und Exanthem. Erreger und Vektoren kommen in spezifischen Endemiegebieten vor. Weitere in die Familie der Rickettsiaceae gehörende Erreger werden bei den entsprechenden Leitsymptomen besprochen: Ehrlichia (Fieber nach Zeckenbiss), Bartonella (Katzenkratzkrankheit mit Lymphadenopathie; Endokarditis) und Coxiella burnetii (Q-Fieber, Pneumonie). Die Diagnose der Rickettsiosen wird serologisch gesichert.

► **Zeckenbissfieber.** Das amerikanische Rocky-Mountain-Zeckenbissfieber (*Rickettsia rickettsii* und *R. parkeri*), das im Mittelmeerraum endemische Fièvre boutonneuse (*Rickettsia conorii*) und das afrikanische Zeckenbissfieber (*Rickettsia africae*) werden durch Schildzecken übertragen. Klinisch finden sich ein makulopapulöser Ausschlag und Fieber. Beim amerikanischen Zeckenbissfieber sind auch Petechien und Blutungen häufig. Beim Fièvre boutonneuse und beim afrikanischen Zeckenbissfieber ist oftmals eine Primärläsion an der Stelle des Zeckenbisses zu finden (Eschar, Tâche noire) (► Abb. 22.6). Die zeckenstichassoziierte Lymphadenopathie (Tick-borne Lymphadenopathy [TIBOLA], auch Dermacentor-borne Necrosis Erythema and Lymphadenopathy [DEBONEL] genannt), wird durch *Rickettsia slovaca* und *R. raoultii* verursacht, die durch Schildzecken übertragen werden.

Tab. 22.8 Rickettsiosen.

Erreger	Vektor	Erkrankung	Epidemiologie
<b>Zeckenbissfieber-Gruppe (engl. Spotted Fever Group)</b>			
<i>R. conorii</i>	Schildzecken	Fièvre boutonneuse, afrikanisches, indisches Zeckenbissfieber	Mittelmeer, Afrika, Indien
<i>R. africae</i>	Schildzecken	afrikanisches Zeckenbissfieber	Afrika
<i>R. rickettsii</i>	Schildzecken	Rocky-Mountain-Zeckenbissfieber	Nord- und Südamerika
<i>R. parkeri</i>	Schildzecken	Zeckenbissfieber	Nord- und Mittelamerika
<i>R. sibirica</i>	Schildzecken	nordasiatisches Zeckenbissfieber	asiatisches Russland, China, Mongolei
<i>R. mongolotimonae</i>	Schildzecken	chinesisches Zeckenbissfieber	Ostasien
<i>R. australis</i>	Zecken	Queensland-Zeckenbissfieber	Australien
<i>R. japonica</i>	Zecken	japanisches Zeckenbissfieber	Japan
<i>R. akari</i>	Milben, Nagetiere	Rickettsienpocken	USA, Europa, Korea
<i>R. felis</i>	Flöhe	Flohtyphus	Mexiko, Südstaaten der USA
<i>R. helvetica</i>	Zecken	febrile Erkrankung	Schweiz, Frankreich, Schweden
<i>R. slovaca</i>	Schildzecken	febrile Erkrankung, Meningoenzephalitis, zeckenassoziierte Lymphadenopathie	Slowakei, Schweiz, Frankreich, Portugal
<i>R. raoultii</i>	Schildzecken	zeckenassoziierte Lymphadenopathie	Frankreich, Mitteleuropa
<b>Fleckfieber-Gruppe (engl. Typhus Group)</b>			
<i>R. prowazekii</i>	Kleiderlaus	epidemisches Fleckfieber	weltweit, v. a. Afrika, Süd-, Zentralamerika, Mexiko, Asien
<i>R. typhi</i>	Floh	murines Fleckfieber	weltweit
<b>Tsutsugamushi-Fieber</b>			
<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Milbenlarve	Tsutsugamushi-Fieber	Ost-, Südost-, Südasien, Japan, Westpazifik, Australien

Abb. 22.6 Eschar am Unterbauch nach Zeckenbiss in Südafrika. Status febrilis und Lymphadenopathie im Bereich der rechten Leiste durch Infektion mit *Rickettsia africae*.

► **Epidemisches Fleckfieber.** *Rickettsia prowazekii* wird durch Läuse übertragen und hat vor allem während Kriegen und Hungersnöten Epidemien verursacht. Der Mensch stellt das einzige Erregerreservoir dar. Das Krankheitsbild (*Typhus exanthematicus*) ist gekennzeichnet durch plötzlich einsetzendes hohes Fieber, heftige Kopf- und Gliederschmerzen und ab dem 4. Tag ein polymorphes, makulöses, z.T. hämorrhagisches Exanthem, das sich von den seitlichen Thoraxpartien ausbreitet. Typischerweise finden sich eine Konjunktivitis, ein gerötetes Gesicht und in ca. 50% eine (Hepato-)Splenomegalie.

Gleichzeitig mit dem Exanthem kann eine Mitbeteiligung des zentralen Nervensystems auftreten. Somnolenz, Apathie, Hirnnervenlähmung (Taubheit, Seh-, Sprachstörungen), Tremor, zentrale Kreislaufstörungen mit Hypotonie und Tachykardie werden beobachtet. Bei schweren Krankheitsverläufen sind häufig die Nieren mit betroffen.

► **Endemisches Fleckfieber.** Der Verlauf des endemischen Fleckfiebers (*Rickettsia typhi*) ist im Allgemeinen gutartiger und kürzer. Ratten, Mäuse und andere Kleinsäuger stellen das Erregerreservoir dar, und die Übertragung erfolgt durch Rattenflöhe.

► **Tsutsugamushi-Fieber.** Das japanische Fleckfieber kommt in Zentral- und Ostasien vor. Der Erreger, *Orientia tsutsugamushi*, wird durch Milbenlarven von Nagetieren auf den Menschen übertragen. Manchmal ist eine nekrotische Läsion an der Bissstelle sichtbar. Das nach ca. 1 Woche auftretende makulopapulöse Exanthem ist oftmals nur für wenige Tage sichtbar.

## Virale Erkrankungen mit Hauausschlägen

► **Masern (Masernvirus).** Wegen der hohen Kontagiosität des Masernvirus erkranken etwa 90% aller Menschen innerhalb der ersten 10 Lebensjahre. Das Prodromalstadi-

**Tab. 22.9** Klinische Manifestationen der humanen Herpesviren.

Virus		primäre Infektion	Reaktivierung	chronische Infektion bei Immunkompetenten	Immunsuppression
Herpes simplex Typ 1	HSV-1	häufig subklinisch (80–90 %) orale Läsionen (10–20 %) konnatale Infektion	orale Läsionen Enzephalitis	keine	große, langsam heilende ulzerierende Läsionen
Herpes simplex Typ 2	HSV-2	häufig subklinisch (80–90 %) genitale Läsionen (10–20 %)	genitale Ulzera Enzephalitis	keine	idem
Varicella-Zoster-Virus	VZV	Varizellen	Herpes zoster	keine	schwerer, evtl. multisegmentaler oder disseminierter Herpes zoster
Zytomegalievirus	CMV	Mononukleose-ähnlich	?	Kofaktor bei Atherosklerose (?) <sup>*</sup>	Retinitis Kolitis Pneumonitis Enzephalitis
Epstein-Barr-Virus	EBV	Mononukleose	?	nasopharyngeales Karzinom Burkitt-Lymphom	B-Zell-Lymphom orale Leukoplakie
Humanes Herpesvirus 6	HHV-6	Exanthema subitum	?	multiple Sklerose (?)	Pneumonie disseminierte Infektion
Humanes Herpesvirus 7	HHV-7	Fieber Exanthema-subitum-ähnlich	?	disseminierte Infektion	
Humanes Herpesvirus 8	HHV-8	?	?	?	multizentrische Castleman-Erkrankung Kaposi-Sarkom Primary Body Cavity Lymphoma

<sup>\*</sup>(?) = nicht definitiv gesichert

um (3–5 Tage) beginnt mit allgemeinen Krankheitssymptomen: Fieber, Konjunktivitis, Rhinitis und trockenem Husten. Typisch sind die Koplik-Flecken (2. bis 3. Tag) an der Wangenschleimhaut in der Gegend der unteren Prämolaren. Das Maserexanthem tritt meist nach einem kurzen fieberfreien Intervall auf und beginnt am Hals, hinter den Ohren oder im Gesicht und breitet sich dann auf den Rumpf und zuletzt auf die Extremitäten aus.

► **Röteln (Rubellavirus).** Auch bei den Röteln findet die Hauptdurchseuchung vor dem Erwachsenenalter statt. Das Exanthem zeigt eine ähnliche Verteilung wie bei Mäsern. Die einzelnen Effloreszenzen sind etwas kleiner (jedoch größer als beim Scharlach), nicht konfluierend, zartrosa und blassen schnell ab. In der Regel sind die nuchalen, okzipitalen und retroaurikulären Lymphknoten deutlich geschwollen, gelegentlich besteht eine Splenomegalie.

► **Erythema infectiosum (Parvovirus B19).** Das Erythema infectiosum (Ringelröteln) ist eine milde, oftmals afebrile Krankheit mit erythematösen Effloreszenzen an den Wangen und makulopapulösen Ausschlägen an Stamm

und Extremitäten, die vorwiegend Kinder betrifft. Bei Erwachsenen, bei denen das Exanthem oftmals fehlt, können über Monate andauernde Arthralgien oder Arthritis auftreten. Bei Personen mit erhöhter Erythrozytenproduktion (z. B. Sichelzellanämie) kann sich als Folge einer Parvovirusinfektion eine aplastische Krise und bei immundefizienten Patienten eine schwere chronische Anämie entwickeln.

► **Infektionen durch Herpesviren.** Die 8 Viren der Herpesgruppe (► Tab. 22.9) verursachen eine Primärinfektion (häufig klinisch asymptomatisch) und persistieren lebenslang im Körper (latente Infektion). Erkrankungen, die mit einer Alteration der Immunkompetenz einhergehen, können zu einer Reaktivierung dieser Viren im Sinne opportunistischer Infektionen führen. Zumindest bei einzelnen Viren der Herpesgruppe sind auch Neuinfektionen möglich.

► **Herpes simplex (HSV-1 und -2).** Über 99 % der Primärinfektionen durch Herpes simplex Typ 1 erfolgen in den ersten Lebensjahren und verlaufen klinisch unbemerkt. Klinisch manifeste Herpeserkrankungen (vor allem Pri-

märfektionen) sind Gingivostomatitis (meist bei Kindern) und Ekzema herpeticum, die vor allem durch Typ 1 hervorgerufen werden. Typ 2 ist eine Geschlechtskrankheit und verursacht die Herpessepsis des Neugeborenen, den Herpes genitalis und die Herpesproktitis.

**Reaktivierungen** können durch verschiedene Ursachen provoziert werden: HIV-Infektion, Pneumonien, Meningitiden, Malaria, intensive Besonnung, gastrointestinale Störungen sowie Traumata verschiedenster Art. Die einzelnen Effloreszenzen gleichen denjenigen bei Herpes zoster. 1–2 Tage vor dem Ausbruch derselben treten charakteristischerweise Parästhesien, Spannungsgefühl und brennende Schmerzen auf. Begleitsymptome wie Fieber, Lymphadenopathie, Dysurie und perianale Parästhesien (bei genitalen Infektionen) kommen vor allem bei den Erstinfektionen, seltener bei den rekurrierenden Erkrankungen vor.

► **Varizellen.** Die *Windpocken* (Varicella-Zoster-Virus) sind eine hochkontagiöse Kinderkrankheit. Nach einer Inkubationszeit von 2–3 Wochen kann selten ein Prodromalstadium (flüchtiges Exanthem, Gliederschmerzen) auftreten. Die Effloreszenzen des Varizellenexanthems sind zuerst blassrosa und wandeln sich in wenigen Stunden in Papeln, später in Bläschen um, die nach 1–2 Tagen eintrocknen. Das Exanthem tritt in mehreren aufeinanderfolgenden Schüben auf und ist jeweils von einem Temperaturanstieg begleitet. Somit bestehen gleichzeitig nebeneinander verschiedene Entwicklungsstadien der Effloreszenzen. Häufig ist eine zervikale Lymphadenopathie zu beobachten. Komplikationen (bakterielle Sekundärinfektionen, bullöse oder nekrotisierende Verlaufsformen) sind selten.

► **Herpes zoster.** Gürtelrose und Windpocken werden durch dasselbe Virus verursacht. Varizellen sind Ausdruck einer Primärinfektion, die häufig auch asymptomatisch verläuft, während der Herpes zoster der Reaktivierung einer latenten Infektion entspricht. Maligne Erkrankungen, vor allem Lymphome, HIV-Infektion, Traumata, operative Eingriffe oder Bestrahlungen an der Wirbelsäule oder am Rückenmark können das Virus reaktivieren.

Vor dem Ausbruch des Exanthems treten charakteristischerweise segmentgebundene, einseitige, heftige neuralgiforme Schmerzen auf. Wenige Tage später entwickeln sich die gruppierten, streifenförmig angeordneten, zunächst makulopapulösen, dann vesikulären Effloreszenzen. Ab und zu werden die Bläschen hämorrhagisch, bei schweren Verläufen kommt es zu Nekrosen und Ulzerationen. Auch nach der Abheilung der Eruptionen (2–4 Wochen) können vor allem bei älteren Patienten die heftigen neuralgiformen Schmerzen noch während Wochen und Monaten persistieren.

Zoster ophthalmicus und oticus können schwere lokale Organveränderungen mit Schmerzen und Funktionseinbuße verursachen. Weitere Komplikationen sind Menin-

gitis, Enzephalitis, Myelitis und Pneumonie. Vor allem bei schweren Grundkrankheiten mit verminderter Infektionsabwehr kann ein Zoster sekundär generalisieren und ein varizellenähnliches Bild verursachen.

► **Exanthema subitum (HHV-6).** Die akute Erkrankung durch das humane Herpesvirus 6 (Exanthema subitum, Roseola infantum, Dreitagefieber) betrifft vor allem Kleinkinder. Dem plötzlich beginnenden hohen Fieber (bis 41 °C) von 3–5 Tagen folgt ein makulopapulöses Exanthem, das in der Regel nur kurz dauert. Weitere mit dem Herpesvirus 6 assoziierte Krankheitsbilder sind hohes Fieber ohne Exanthem, entzündete Trommelfelle, Enzephalitis, epileptische Anfälle oder eine fulminante Hepatitis. Bei immunkompetenten Erwachsenen ist zudem ein Mononukleose-ähnliches Krankheitsbild und bei Immun-supprimierten eine Pneumonitis beschrieben worden.

► **Virale hämorrhagische Fieber.** Verschiedene Viren aus unterschiedlichen Virusfamilien können klinisch zu hämorrhagischen Komplikationen führen. Die Viren kommen endemisch in lokализierten geografischen Gebieten vor (► Tab. 22.10). In den letzten Jahren breiten sich die Endemiegebiete des Dengue-Fiebers rasch innerhalb der tropischen Klimazonen aller Kontinente aus. Durch die globale Reisetätigkeit können Erkrankte auch außerhalb von Endemiegebieten ärztliche Hilfe suchen.

Besondere Beachtung haben in den letzten Jahren das *Lassa-, Marburg- und Ebola-Virus* gefunden, da die Letalität bei nosokomialen Infektionen außerordentlich hoch ist. Im Gegensatz zum argentinischen (Junin-Virus), bolivianischen (Machupo-Virus) und venezuelanischen (Guararito-Virus) hämorrhagischen Fieber, die ortsgebunden erscheinen, wurden Einzelfälle von Lassa-, Marburg- und Ebola-Virus-Infektionen auch von Afrika nach Europa und USA eingeschleppt. Die Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgt jedoch nur bei engem Kontakt oder beim Verarbeiten von Blut oder Exkreten (Laborpersonal) von Erkrankten, sodass die Infektketten in außerendemischen Gebieten rasch abbrechen. Das Erregerreservoir für die afrikanischen hämorrhagischen Fieber ist nur zum Teil bekannt, gesichert sind bestimmte Ratten- und Affenspezies. Der Nachweis dieser Viren darf nur in spezialisierten Laboratorien (maximale Absicherung) durchgeführt werden.

Klinisch sind diese Krankheitsbilder kaum zu unterscheiden, außer dass beim Lassa-Fieber typischerweise orale Schleimhautulzera auftreten. Nach einer Inkubationszeit von 2–21 Tagen beginnen unspezifische grippeartige Prodromalscheinungen mit Fieber, Kopf-, Gelenk- und Muskelschmerzen, die in einen febrilen Zustand mit fleckigem, z.T. bläschenartigem Exanthem, Brechdurchfall, Thoraxschmerzen, Leber-, Nieren-, Herz- und Zentralnervensystem-Schädigungen sowie hämorrhagischer Diathese übergehen. Schwerer Blutverlust und Multiorganversagen sind vor allem für die hohe Letalität ver-

Tab. 22.10 Virale hämorrhagische Fieber [9].

Erkrankung	Virus	Krankheitsüberträger	Verbreitungsgebiete
Arenavirus-hämorrhagische-Fieber	Neue-Welt-Arena-Viren <sup>1</sup>	Nager	Amerika
Dengue-Fieber, Dengue-hämorrhagisches-Fieber, Dengue-Schock-Syndrom	Dengue-Virus	Aedes-Mücken	Asien, Afrika, Pazifik, Mittel-, Südamerika
Ebola-hämorrhagisches-Fieber	Ebola-Virus <sup>2</sup>	unbekannt (möglicherweise Flughunde, Fledermäuse)	Afrika
Gelbfieber	Gelbfiebervirus	Mücken	Afrika, tropisches Amerika
hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom <sup>3</sup>	Dobrava-Virus	Brand-, Gelbhalsmaus	Mittel-, Nordeuropa, Balkanstaaten
	Hantaan-Virus	Brand-, Gelbhalsmaus	Südeuropa, Südostasien
	Seoul-Virus	Ratten	weltweit
	Puumala-Virus	Rötelmaus	Mittel-, Nordeuropa
Hanta-pulmonales-Syndrom	Sin-Nombre-Virus und andere Viren <sup>4</sup>	Hirschmaus, andere Mäuse oder Ratten	Nord-, Mittel-, Südamerika
Krim-Kongo-hämorrhagisches-Fieber	Krim-Kongo-hämorrhagisches-Fieber-Virus	Zecken	Afrika, zentrales Asien, Osteuropa, mittlerer Osten
Kyasanur-Forest-Erkrankung	Kyasanur-Forest-Virus	Zecken	Indien
Lassa-Fieber	Lassa-Virus	Nager	Westafrika
Marburg-hämorrhagisches-Fieber	Marburg-Virus	unbekannt (möglicherweise Flughunde)	Afrika
Omsk-hämorrhagisches-Fieber	Omsk-hämorrhagisches-Fieber-Virus	Zecken	Zentralasien
Rift-Valley-Fieber	Rift-Valley-Fieber-Virus	Mücken	Afrika, Saudi-Arabien, Jemen

<sup>1</sup> Die Neue-Welt-Arena-Viren umfassen: Machupo-Virus (bolivianisches hämorrhagisches Fieber), Junin-Virus (argentinisches hämorrhagisches Fieber), Guanarito-Virus (venezuelanisches hämorrhagisches Fieber), Sabia-Virus (brasiliandisches hämorrhagisches Fieber). Neuartige Arenaviren wurden zudem in Kalifornien isoliert.

<sup>2</sup> Vier Subtypen von Ebola-Viren sind pathogen für Menschen: Ebola-Zaire-, Sudan-, Elfenbeinküste-, Bundibugyo-Ebola-Virus

<sup>3</sup> Erkrankung durch Puumala Viren auch Nephropathia epidemica genannt

<sup>4</sup> andere humanpathogene Hantaviren in Amerika: New-York-, Black-Creek-Canal-, Bayou-, Andes-Virus

antwortlich, die beim Ebola-Fieber 50–90 % erreicht. Im Blutbild besteht in 80 % der Fälle eine Leukopenie.

### Merke



Der berechtigte Verdacht auf ein virales hämorrhagisches Fieber zwingt zum Ausschöpfen sämtlicher vorhandener Möglichkeiten bezüglich Isolation des Kranken und Diagnosestellung.

► **Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom.** Verschiedene Hantaviren des europäischen und asiatischen Kontinents sind Ursache eines hämorrhagischen Fiebers mit *renalem Syndrom* ► Tab. 22.10. Das Erregerreservoir der Viren sind kleine Nager. Schwere Fälle der Erkrankung werden in den späten Herbst- und Wintermonaten im Balkan beobachtet (Hantaan- und Dobrava-Virus). Die Nephropathia epidemica (Puumala-Virus) kommt vor allem in Finnland, Russland und dem Balkan, aber auch in Deutschland, Belgien, Frankreich und anderen europäischen Ländern vor.

► **Hämorrhagisches Fieber mit pulmonalem Syndrom.** Demgegenüber wurde in Nord- und Südamerika ein mit Hantaviren (Sin-Nombre-Virus) assoziiertes *pulmonales Syndrom* mit oftmals fataler Ateminsuffizienz beschrieben.

► **Pockenviren.** Die Pocken (Variola) wurden 1980 als eradicirt erklärt. Ein Wiederauftreten der Erkrankung im Rahmen eines Laborunfalls oder bioterroristischer Aktivitäten ist nicht völlig auszuschließen. In Afrika sind Epidemien durch *Affenpocken* beim Menschen aufgetreten, und Affenpockenviren wurden auch außerhalb von Afrika durch Ratten, die aus Afrika exportiert wurden, auf den Menschen übertragen. Die Infektion führt zu einem systemischen febrilen Krankheitsbild mit disseminierten Hautläsionen, die mit denen der Pocken praktisch identisch sind. Seltene zoonotische Infektionen mit Orthopoxviren (Kuhpocken, Affenpocken), Yatapoxviren (Tanapocken) oder Parapoxviren (Melkerknoten, Orf, Seehundpocken) können beim Menschen zu lokalisierten oder disseminierten bläschenartigen Hautläsionen und febrilen Krankheiten führen. Die Molluscipoxviren sind Ursache des *Molluscum contagiosum*.

## 22.4.2 Status febrilis und Gelenk- oder Knochenschmerzen

In Kap. 35 („Schmerzen bei Erkrankungen der Gelenke“) und Kap. 34.4 („Schmerzen bei Erkrankungen der Knochen“) werden diejenigen Krankheiten besprochen, die wahrscheinlich *nicht* mit einer Infektion assoziiert sind.

### Arthritiden und Gelenkprotheseninfektionen

Eine infektiöse Ursache lässt sich bei ca. 15–20 % der entzündlichen Gelenkerkrankungen feststellen. Zählt man allerdings die reaktiven Arthritiden, die im Anschluss an eine extraartikuläre Infektion auftreten können, zu den infektiösen Arthritiden, erhöht sich der Anteil je nach Altersgruppe auf 30–50 %. Bei etwa einem Viertel der Patienten mit bakterieller Arthritis kann eine vorausgehende oder gleichzeitige Infektionskrankheit eruiert werden. Am betroffenen Gelenk sind häufig prädisponierende Faktoren (Entzündungen, chronische Polyarthritis, Trauma, intraartikuläre Injektionen) zu erkennen.

► **Bakterielle Arthritiden.** Bakterielle Arthritiden sind mit Ausnahme der disseminierten Gonokokkenerkrankung im Allgemeinen monoartikulär. Das *klinische Bild* der *akuten* eitrigen Arthritis ist gekennzeichnet durch starke Gelenkschmerzen, Rötung, Schwellung, Überwärmung und eine wesentliche Funktionseinschränkung. Fast immer ist ein Gelenkerguss vorhanden. Bei den akuten Formen besteht auch meistens ein Status febrilis. Chronische Verläufe, hervorgerufen durch Mykobakterien oder Pilze, verlaufen in der Regel afebril. Bakterielle Arthritiden bei Erwachsenen manifestieren sich am häufigsten am Knie (ca. 50 %), gefolgt von Hüftgelenk (ca. 25 %), Schultergelenk (15 %) und Ellbogen (11 %). Sprunggelenk, Handgelenk und Sternoklavikulargelenk sind in je 7 %, das Iliosakralgelenk ist in ca. 2 % betroffen.

*Diagnostisch wegweisend* ist die Untersuchung des Gelenkpunktates. Zusätzlich zum obligatorischen Gram-Präparat sollte die Synovialflüssigkeit im polarisierten Licht mikroskopisch untersucht werden, um eine Gicht oder Chondrokalzinose auszuschließen. Eine kulturelle Untersuchung und bei positivem Ergebnis eine Empfindlichkeitsprüfung des Erregers sind ebenso selbstverständlich.

Das Gram-Präparat ist je nach Erreger in 30–50 % der Fälle positiv: Staphylokokken werden häufiger direkt diagnostiziert als gramnegative Stäbchen. Gonokokken im Direktausstrich sind eine Seltenheit. Im Gelenkpunktat sind Leukozytenzahlen > 50 000/mm<sup>3</sup> ( $> 50 \times 10^9/l$ ) mit über 75 % Granulozyten die Regel. Die Glukosekonzentration ist meistens erniedrigt (< 50 % der Serumkonzentration) und die Laktatkonzentration außer bei der gonorrhöischen Arthritis erhöht. Die Eiweißkonzentration schwankt zwischen 3 und 6 g/dl (30–60 g/l). Bei negativem Gram-Präparat sind diese Befunde jedoch nicht spezifisch, denn sie kommen auch bei der chronischen Polyarthritis und der Gicht vor. Nach Ausschluss dieser Affektionen kann die Ätiologie bei negativem Gram-Präparat aufgrund des altersabhängigen Erregerspektrums mit einiger Wahrscheinlichkeit vorausgesagt werden (► Tab. 22.11).

Eine *chronische Mono- oder Oligoarthritis* kann durch *Borrelia burgdorferi*, *Tropheryma whipplei* oder *Treponema pallidum* verursacht werden. Im Gelenkpunktat betragen die Leukozytenzahlen 10 000 bis 50 000/mm<sup>3</sup> ( $10\text{--}50 \times 10^9/l$ ) mit einem Granulozytenanteil von > 50 %. Die bakterielle Kultur bleibt negativ; der Erregernachweis gelingt oftmals mittels molekularer Methoden.

Bei *Infektionen von Gelenkprothesen* wird nach dem zeitlichen Auftreten nach Implantation der Prothese zwischen Frühinfektionen (innerhalb von 3 Monaten postoperativ), verzögerten Infektionen (3–24 Monate) und Spätinfektionen unterschieden. Früh auftretende Infektionen sind meist die Folge einer exogenen perioperativen Inokulation von Hautkeimen des Patienten. Verzögert diagnostizierte Infektionen entstehen ebenfalls perioperativ, werden aber infolge der geringen Virulenz der Keime (*Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium spp.*) erst verzögert klinisch manifest. Bei den späten Infektionen wird von einer hämatogenen Besiedelung der Prothese ausgegangen. Die *Diagnose* einer Gelenkprotheseninfektion ist oftmals schwierig. Der klinische Verdacht entsteht aufgrund von Gelenkschmerzen (95 % der Fälle); Fieber (40 %), periarthrikuläre Schwellung (35 %) oder Wundinfektionen und Fisteln (30 %) werden seltener beobachtet. Entscheidend ist der mikrobiologische Erregernachweis aus der Gelenkflüssigkeit. Die Unterscheidung einer *chronischen Gelenkprotheseninfektion* von einer mechanischen Prothesenlockerung kann erhebliche differenzialdiagnostische Schwierigkeiten verursa-

Tab. 22.11 Altersabhängiges Erregerspektrum der akuten bakteriellen Arthritis (Häufigkeitsangaben in % nach verschiedenen Sammelstatistiken).

Erreger	Alter der Patienten				
	< 1 Monat	1 Monat bis 2 Jahre	2–15 Jahre	16–50 Jahre	> 50 Jahre
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	25	50	15	75
Streptokokken	20	20	35	5	5
<i>Haemophilus influenzae</i>	–	50	2	–	–
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	–	–	5	75	–
<i>Enterobacteriaceae</i> und <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50	3	5	5	15

chen, da die Entzündungsparameter im Blut selbst bei einer chronischen Infektion praktisch normal sein können.

► **Gelenktuberkulose.** Die Gelenktuberkulose verläuft meist ohne Fieber. Sie zeichnet sich durch einen chronischen Verlauf mit Überwärmung, Schwellung und charakteristischer Kapselverdickung aus. Im Punktat oder in der Synoviabiopsie können Mykobakterien nachgewiesen werden. Das Röntgenbild zeigt in der Frühphase eine Kapselschwellung und gelenknahe Osteoporose, später treten Erosionen subchondral und an den Gelenkrändern auf.

► **Virale Arthritiden.** Typischerweise polyartikulär ist der Befall bei einer viralen Arthritis, die am häufigsten bei *Röteln* und *Hepatitis B* beobachtet wird. Die Arthritis bei Röteln befällt vor allem die Hand- und Fingergelenke erwachsener Frauen. Auch bis zu 30 % der Mädchen und 15 % der Knaben, die an Röteln erkranken oder eine Impfung mit abgeschwächtem Lebendimpfstoff erhalten, machen eine 1- bis 2-wöchige arthritische Phase durch. Meist treten die Gelenksymptome nach dem Exanthem auf. Schwere und z.T. über Monate bis Jahre persistierende Arthralgien können nach Infektionen durch das Ross-River-, Barmah-Forest- (Australien), Chikungunya-Virus (Afrika, Indien und Südostasien) oder Mayaro-Virus (Peru, Amazonas-Becken) auftreten.

Daneben kommen passagere Arthritiden bei verschiedenen viralen Affektionen vor, so im Prodromalstadium von Hepatitis B, Mumps, Pocken, Varizellen und Vakzinia, Mononukleose, Masern, Parvovirus-B19-Infektion sowie bei Infektionen mit HIV, Arbo-, ECHO-, Coxsackie- und Influenzaviren.

► **Pilzarthritiden.** Pilzarthritiden sind in Europa sehr selten. In den USA können in absteigender Häufigkeit folgende Erreger identifiziert werden: Kokzidioidomykose, Histoplasmose, Blastomycose, Kryptokokkose und Sporotrichose. Der chronische klinische Verlauf der Pilzarthritiden gleicht der Arthritis tuberculosa. Meistens liegt der Primärherd der Pilzarthritis in den Lungen, seltener in der Haut.

► **Reaktive Arthritiden und Arthralgien.** Reaktive Arthritiden, zu denen auch das Reiter-Syndrom zählt, befallen meistens mehrere Gelenke und treten gehäuft nach Infektionen mit Chlamydien, Shigellen, Campylobacter, Salmonellen, Yersinien und möglicherweise auch Gonokokken auf. Eine reaktive Arthritis findet man gelegentlich auch bei Lyme-Borreliose, Ehrlichiose, Morbus Whipple, Katzenkratzkrankheit, parasitären und viralen Erkrankungen, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Behçet-Syndrom.

### Merke

Vom Befund der Gelenkschwellung sind die Arthralgien zu unterscheiden, die ohne klinisch objektive Veränderungen eines oder mehrere Gelenke betreffen können.

Arthralgien oder Arthritiden werden häufig angegeben bei grippalen Infekten, Hepatitis B im Prodromalstadium, Morbus Whipple, Brucellose, bei systemischem Lupus erythematoses und allen Formen von Vaskulitiden und Kollagenosen, der Polymyalgia rheumatica, dem familiären Mittelmeerfeieber, Hyper-IgD-Syndrom und Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertem periodischem Fieber (TRAPS).

## Osteomyelitis, Spondylodiszitis und Infektionen von Osteosynthesematerial

► **Pathogenese.** Knocheninfektionen werden durch eine hämatogene Dissemination von Bakterien oder einen Per-continuitatem-Befall des Knochens nach Haut- und Weichteilinfektionen verursacht. Eine Infektion per continuitatem wird durch eine vaskuläre Insuffizienz begünstigt (z.B. diabetischer Fuß) oder ist die Folge eines Traumas oder chirurgischen Eingriffs.

Je nach pathogenetischer Ursache und Alter findet sich ein unterschiedliches Erregerspektrum. Am häufigsten werden *Staphylococcus aureus*, koagulasenegative Staphylokokken, Streptokokken der Gruppe B (vor allem bei Neugeborenen), *Haemophilus influenzae* (häufiger bei Kindern), *Enterobacteriaceae* (selten, vor allem bei älteren Menschen), *Pseudomonas* oder *Anaerobier* isoliert. Seltener Erreger sind Enterokokken, Salmonellen, *Tropheryma whipplei*, Brucellen, Mykobakterien oder *Candida* (bei intravenös Drogenabhängigen oder nach Katheterinfektion).

Eine Infektion von *Osteosynthesematerial* entsteht per continuitatem bei einer offenen Fraktur oder als Folge einer perioperativen Komplikation. Das Erregerspektrum umfasst Umweltkeime bzw. Hautkeime.

► **Klinik.** Der Beginn einer *akuten hämatogenen Osteomyelitis* ist meist abrupt, kann aber auch schleichend und unspezifisch sein. Typischerweise sind lokalisierte Schmerzen, Fieber und im Verlauf der Erkrankung lokale Entzündungszeichen vorhanden. Im Blut finden sich eine Leukozytose und erhöhte Entzündungsparameter. Nach hämatogener Streuung von Bakterien können mehrere Knochen befallen sein. Auf einen Per-continuitatem-Befall des Knochens weisen in der Regel lokale Zeichen einer Wundinfektion oder ein Abszess der Haut- und Weichteile hin. Je nach Nähe zu benachbarten Gelenken finden sich zudem Zeichen einer septischen Arthritis.

Bei der *Spondylodiszitis*, die üblicherweise auf hämatogenem Weg entsteht, stehen die lokalen Schmerzen, die zu

Beginn oftmals leichter Natur sein können, im Vordergrund. Bei rund 50 % der Patienten fehlen Fieber und Leukozytose. Die Blutsenkungsreaktion ist in der Regel erhöht.

Durch die erwähnten Bakterien können auch wenig symptomatische Knochenläsionen verursacht werden, bei denen die lokalen oder systemischen Entzündungszeichen (inkl. Entzündungsparameter im Blut) fehlen können. Bei solchen klinischen Situationen sind auch andere Erreger differenzialdiagnostisch zu erwägen, wie Tuberkulose, je nach Endemiegebiet systemische Mykosen oder selten auch nicht infektiöse Ursachen (Malignome, Leukämie).

Bei der *chronischen Osteomyelitis*, die oftmals durch einen Knochensequester oder Fremdkörper unterhalten wird, können systemische Entzündungszeichen fehlen.

► **Diagnostik.** Die Diagnose einer Osteomyelitis beruht auf dem Erregernachweis durch Blutkulturen, Kultur von Knochenbiopsien und bildgebenden Verfahren. Die MRT kann osteomyelitische Herde oder Knochensequester zeigen, die mit konventioneller Röntgentechnik nicht gesehen werden können.

### Merke

Die Kultur von Abstrichen der Haut oder Weichteile kann irreführend sein und nicht die für die Osteomyelitis verantwortlichen Erreger identifizieren.



### 22.4.3 Status febrilis und Lymphknotenschwellungen

#### Fieber und generalisierte Lymphknotenschwellungen

► **Infektiöse Ursachen.** Unter den infektiösen Ursachen, die eine generalisierte Lymphknotenschwellung verursachen können, sind in erster Linie Mononukleose, Röteln, Zytomegalie, Toxoplasmose und HIV-Infektion zu nennen. Mithilfe von Blutbild, serologischen Tests und Feinnadelpunktion lässt sich eine definitive Diagnose im Allgemeinen rasch sichern. Bei entsprechendem Kontakt mit Tieren oder Milchprodukten ist eine Brucellose zu erwägen. Bei der Katzenkratzkrankheit kann die Lymphadenopathie generalisiert sein und auch viszerale Lymphknoten befallen. Zusätzlich zu den erwähnten makulopapulösen Exanthen sind bei der Lues II die Lymphknoten regelmäßig vergrößert.

► **Nicht infektiöse Ursachen.** Maligne Lymphome, Leukämien, metastasierende Tumoren und Paraproteinämien können sämtliche Lymphknotenstationen befallen. Eine Mikropolyadenopathie kann durch zirkulierende Immunkomplexe, hervorgerufen durch medikamentöse oder andere Allergien, verursacht werden. Unter den seltenen

Ursachen einer generalisierten Lymphadenopathie befinden sich Sarkoidose, Speichererkrankungen, Sjögren-Syndrom, Kawasaki-Syndrom, die Castleman-Erkrankung, Kikuchi-Erkrankung, die Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie (Rosai-Dorfman-Erkrankung), Amyloidose, autoimmunhämolytische Anämie, systemischer Lupus erythematoses, eine IgG4-assoziierte Erkrankung, Hyperthyreose und Histiozytose X.

#### Fieber und lokalisierte Lymphknotenschwellungen

Die regionalen Lymphknotenschwellungen sind differenzialdiagnostisch und topografisch von großer Bedeutung.

- Eine akute, schmerzhafte Schwellung der *zervikalen* Lymphknoten tritt im Allgemeinen bei Infektionen der oberen Luftwege auf. Neben verschiedenen Viren spielen Streptokokken der Gruppe A und das Epstein-Barr-Virus eine wichtige Rolle. Infolge einer ungenügenden Impfdisziplin ist auch die Diphtherie differenzialdiagnostisch immer wieder in Erwägung zu ziehen. Gelegentlich beschränkt sich der Lymphknotenbefall bei einer Toxoplasmose auf die Halsregion. Die zervikale Lymphknotentuberkulose verläuft meist einseitig, chronisch und schmerzlos. Auch nicht tuberkulöse Mykobakterien werden in dieser Lokalisation gefunden. Unter den autoinflammatorischen Syndromen ist das Hyper-IgD-Syndrom durch eine mitunter massive zervikale Lymphadenopathie während den Fieberschüben charakterisiert.

### Merke

Bei einer asymmetrischen schmerzlosen Schwellung muss ein malignes Lymphom ausgeschlossen werden.



- Röteln und Masern und unspezifische Infektionen in der Kopfhaut führen zu *okzipitalen* Lymphknotenvergrößerungen.
- Je nach Lokalisation der primären Infektion führen Streptokokken der Gruppe A (*Streptococcus pyogenes*) zu einer schmerhaften Vergrößerung der *inguinalen*, *ulnaren* oder *axillären* Lymphknoten. Die begleitende Lymphangitis und der lokale Befund an der betroffenen Extremität erleichtern die Diagnose. Vor allem bei schlanken jugendlichen Personen ist eine Mikropolyadenopathie axillär und inguinal sehr häufig zu palpieren. Diese Veränderungen sind auf die chronische Mikrotraumatisierung der Extremitäten zurückzuführen und sind in Bezug auf die Abklärung eines Status febrilis irrelevant. Die Diagnose einer Katzenkratzkrankheit wird meistens erst mit dem Auftreten einer lokalisierten Lymphknotenschwellung in Erwägung gezogen.
- Im Anschluss an einen genitalen syphilitischen Primäraffekt kommt es zu einer indolenten Vergrößerung der

*inguinalen* Lymphknoten. Im Gegensatz dazu sind die *inguinalen* Lymphknoten beim Herpes simplex, Lymphogranuloma venereum (Chlamydia trachomatis), weichen Schanker (Ulcus molle, verursacht durch Haemophilus ducreyi) und Granuloma inguinale (Calymmatobacterium granulomatis) schmerhaft vergrößert und z.T. fluktuerend. Die Gonorrhö verursacht praktisch nie eine Lymphknotenschwellung.

- Beim *Herpes zoster* sind die regionalen Lymphknoten regelmäßig vergrößert, die charakteristische Anordnung der Effloreszenzen erlaubt in den meisten Fällen eine Blickdiagnose.
- In tropischen Endemiegebieten ist die *Filariose* differenzialdiagnostisch zu erwägen. Das afrikanische *Zeckenbissfieber* führt ebenfalls zu einer regionalen Lymphknotenschwellung, abhängig vom Ort des Zeckenbisses.

## Infektionen der Lymphknoten

► **Toxoplasmose (Toxoplasma gondii).** Die Morbidität der Toxoplasmose ist bei immunkompetenten Personen (mit Ausnahme der okulären Infektion) gering. Sowohl die kongenitalen wie auch die erworbenen Formen verlaufen klinisch meistens inapparent. Schwere Krankheitsbilder entstehen beim Fetus, wenn die Ansteckung während der *Frühschwangerschaft* erfolgt, und bei Immundefizienten, vor allem **HIV-Infizierten** (zerebrale Hirnabszesse). Bei Immunkompetenten ist die Lymphknotentoxoplasmose am häufigsten. Allgemeinsymptome wie subfebrile Temperaturen, reduzierter Allgemeinzustand, Kopf- und Gliederschmerzen sind bei einer klinisch mani-

festen Toxoplasmose die Regel. Grundsätzlich können sich die Toxoplasmenzysten in sämtlichen Organen ansiedeln, bevorzugt sind jedoch Gehirn, Chorioretina und die Muskulatur. Die Diagnostik beruht auf der Serologie. Die Resultate einer Feinnadelpunktion oder Biopsie eines Lymphknotens sind bei der Toxoplasmose zwar unspezifisch, können aber hilfreich sein, um differenzialdiagnostisch ein Lymphom auszuschließen.

► **Katzenkratzkrankheit (Bartonella henselae).** Die Katzenkratzkrankheit ist eine subakute, üblicherweise selbstlimitierende granulomatöse Lymphadenitis nach einer Infektion mit Bartonella henselae (früher: Rochalimaea henselae). Das Erregerreservoir sind gesunde Katzen. Der Fieberverlauf ist sehr variabel. Allgemeinsymptome können vorhanden sein. Nicht immer ist die Primär-läsion (rote Papel) nach einer Verletzung durch eine Katze sichtbar oder anamnestisch zu eruieren. Die Lymphadenitis eines regionären Lymphknotens tritt meist ca. 2 Wochen nach der Infektion auf, und es kann zu einer ausgedehnten eitrigen Entzündung kommen.

Seltener klinische Manifestationen sind eine generalisierte Lymphadenitis, die über Wochen bis Monate persistieren kann, das okuloglanduläre Syndrom (Parinaud) nach Inokulation des Erregers in die Augen, eine Enzephalitis, Optikusneuritis, osteolytische Läsionen oder Granulome in Leber und Milz.

Bei Immunsupprimierten, vor allem HIV-Infizierten, kann die Infektion mit Bartonella zu einer Bakterämie, Peliosis hepatis oder bazillären Angiomatose führen (► Abb. 22.7).

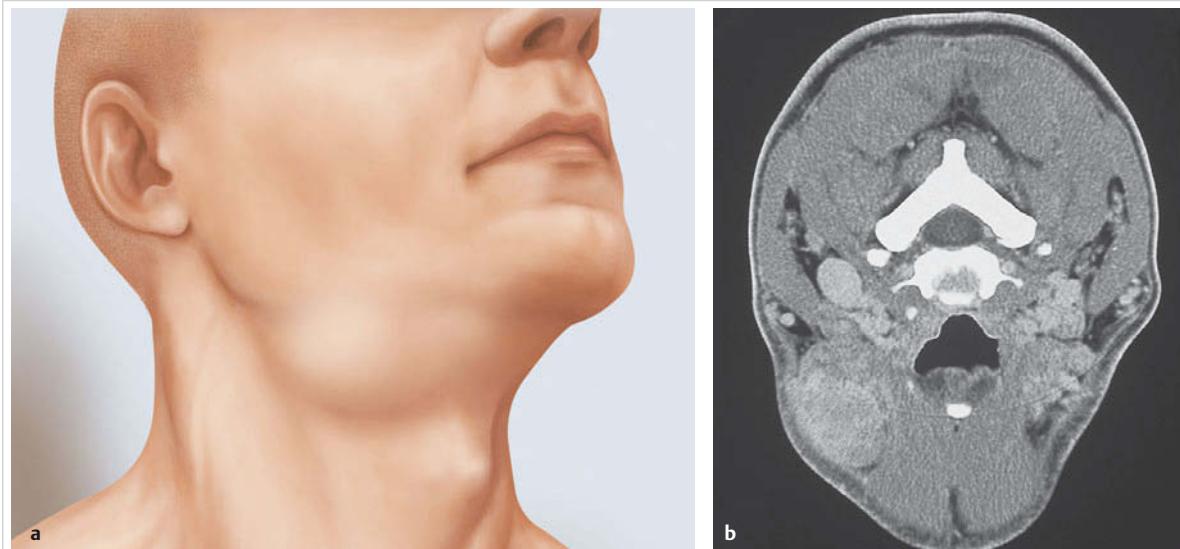


Abb. 22.7 Bazilliäre Angiomatose bei HIV-Infektion.

a Tumor: Unterkieferwinkel rechts.

b CT der Halsweichteile: Raumforderung von  $4 \times 3 \times 3$  cm, inhomogenes kräftiges Kontrastmittel-Enhancement (Histologie: Lymphknoten mit lymphoidem Infiltrat, Proliferation kleiner kapillärer Gefäße, durch Warthin-Starry-Silberfärbung angefärbte stäbchenförmige Bakterien).

Die Diagnose beruht vor allem auf dem serologischen Antikörpernachweis. Routinekulturen bleiben immer steril und der Erreger ist nur mit speziellen Methoden zu kultivieren. Zum Teil gelingt der histologische Nachweis der Bartonellen mit einer Silberfärbung. Die Histologie der Lymphadenitis kann auf eine Katzenkratzkrankheit hinweisen, ist aber nicht spezifisch.

► **Tularämie (Francisella tularensis).** Die Tularämie ist eine hochfebrile Infektionskrankheit, die durch zahlreiche Tierarten (vor allem Nagetiere) und durch Zecken übertragen wird. Sie kommt in Europa selten vor, Endemieherde finden sich in Schweden, in Tschechien, der Slowakei, in Österreich, Deutschland und den Balkanländern. Häufigste Eintrittspforten sind die Haut oder Schleimhäute des Gastrointestinal- oder Respirationstrakts. An der Haut bildet sich zuerst eine gerötete Papel, später evtl. ein scharf-randiges Ulkus. Typisch ist die regionäre Lymphadenitis.

Nach Inhalation der Erreger oder infolge einer Bakteriämie entsteht das Bild einer „atypischen“ *Pneumonie*. Die Diagnose wird mit einem Antikörpernachweis oder bakteriologisch (Verdachtsdiagnose an Labor melden) gestellt.

► **Pest (Yersinia pestis).** Die Pest ist heute noch auf allen Kontinenten endemisch und wird durch Flöhe von verschiedenen Nagetieren auf den Menschen übertragen. Die *Bubonenpest* ist gekennzeichnet durch eine schmerzhafte regionäre, evtl. abszedierende Lymphadenitis. Die häufigste Lokalisation des Primäraffekts ist – entsprechend der Stichstelle der Flöhe – die Leiste (über 80%), gefolgt von Axilla und Nacken. Die Symptome der Allgemeininfektion sind hohes Fieber, Delirium, Endotoxinschock und seltener eine hämorrhagische Pneumonie. Einen fulminanten Verlauf zeigt die durch Tröpfcheninfektion entstandene *Pestpneumonie*. Der kulturelle Erreger-nachweis erfolgt aus dem Blut, Lymphknoten- oder Bubonenpunktat und Sputum.

► **Mykobakteriosen.** Bei jungen Erwachsenen aus Endemiegebieten ist die zervikale Lymphknotentuberkulose eine der häufigsten Ursachen einer lokalisierten Lymphknotenschwellung. Sie verläuft meist einseitig, chronisch und schmerzlos.

Bei Kindern können auch nicht tuberkulöse Mykobakterien (*M.-avium-Komplex*, *M. scrofulaceum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. haemophilum*) eine zervikale oder anderswo lokalisierte Lymphadenitis verursachen. Zur Diagnose einer Mykobakteriose ist neben einer entsprechenden klinischen Symptomatik der Nachweis eines Isolates aus sterilen Gewebeproben (Biopsie) notwendig.

## Lymphadenopathie ungeklärter Ursache

► **Kawasaki-Syndrom.** Das Kawasaki-Syndrom ist eine akute systemische Vaskulitis, die vor allem bei Kleinkindern auftritt und nur vereinzelt bei Erwachsenen beobachtet

wurde. Epidemiologische Daten weisen auf eine infektiöse Ursache hin, die aber bisher nicht identifiziert werden konnte. Möglicherweise lösen Bakterientoxine, die als Superantigene die Makrophagen und T-Zellen wie beim Toxic-Shock-Syndrom massiv stimulieren, die Krankheit aus.

Während der akuten Erkrankung stehen folgende *Leitsymptome* im Vordergrund:

- Fieber (während mindestens 5 Tagen)
- zervikale Lymphadenopathie
- bilaterale Konjunktivitis
- Veränderungen von Lippen und Zunge (rote Lippen mit Fissuren, Erdbeerzunge, oropharyngeales Erythem)
- Erythem und Schwellung von Handflächen und Fußsohlen und im Verlauf eine periungual beginnende Desquamation dieser Hautstellen
- ein erythematöses oder makulopapulöses Exanthem

Bei etwa 50 % der Patienten entwickelt sich eine Myokarditis, weniger häufig eine Perikarditis oder Klappeninsuffizienz. Die schwerwiegendste Komplikation sind aneurysmatische Erweiterungen der Koronararterien. In der akuten Phase können zudem auch eine aseptische Meningitis, ein Leberbefall und arthritische Beschwerden beobachtet werden.

► **Castleman-Erkrankung (angiofollikuläre Lymphknotenhyperplasie).** Leitbefund dieser seltenen Erkrankung unbekannter Ursache ist eine lokale oder generalisierte nicht klonale Lymphoproliferation. Die Diagnose beruht auf dem histologischen Befund, bei dem ein *hyalin-vaskulärer Typ* (90 % der Fälle) mit abnormalen folliculären dendritischen Zellen und ein *Plasmazelltyp* unterschieden werden. Während beim hyalin-vaskulären Typ eine lokalisierte, klinisch asymptomatische Lymphadenopathie besteht, ist der Plasmazelltyp multizentrisch (Befall von Hiluslymphknoten und abdominalen Lymphknoten) und geht mit Fieber, Nachschweiß, Gewichtsverlust und Arthralgien einher. Bei HIV-Infizierten wurde ein schwerer und oftmals fataler Verlauf mit Fieber, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, Gewichtsverlust, respiratorischen Beschwerden, Ödemen und Panzytopenie beschrieben. In befallenen Lymphknoten von HIV-Infizierten und einzelnen immunkompetenten Patienten wurden Genomanteile des humanen Herpesvirus 8 nachgewiesen. Die Symptome sind z.T. durch erhöhte Produktion von Interleukin-6 (IL-6) bedingt. Antikörper gegen IL-6 sind therapeutisch wirksam.

Bei Patienten mit dem ätiologisch ebenfalls nicht geklärten *POEMS-Syndrom* (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Paraprotein, Haut-[Skin]Läsionen) sind die histologischen Befunde ähnlich wie bei der Castleman-Erkrankung. Meist liegt ein IgA (lambda) Paraprotein vor, und oft ergibt sich die Diagnose aus der Biopsie von osteosklerotischen Knochenläsionen.

► **Kikuchi-Fujimoto-Erkrankung.** Der histologische Befund dieser üblicherweise gutartig verlaufenden, ätiolo-

gisch unklaren und selbstlimitierenden Erkrankung der Lymphknoten ist eine nekrotisierende Lymphadenitis, die histologisch nicht immer einfach von einem malignen Lymphom oder einem systemischen Lupus erythematoses zu unterscheiden ist. Es können alle Lymphknotenstationen befallen sein, aber am häufigsten imponiert eine zervikale Lymphadenopathie. Bei 30–50% der Patienten tritt Fieber auf, seltener andere konstitutionelle Symptome. Oftmals bestehen eine Leukopenie mit Lymphozytose, eine erhöhte Blutsenkungsreaktion und seltener erhöhte Transaminasen. Die Erkrankung wurde zuerst in Japan beschrieben, ist aber inzwischen weltweit beobachtet worden.

► **Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie (Rosai-Dorfman-Erkrankung).** Es handelt sich um eine seltene benigne Erkrankung unklarer Ätiologie. Die klinischen Manifestationen umfassen Fieber, Lymphadenopathie, Neutrophilie, hohe Blutsenkungsreaktion, polyklonale Hypergammaglobulinämie und in 40% extranodale Pathologien im Bereich der Haut, des oberen Respirationstrakts, der Knochen oder dem retrobulbären Gewebe. Die Histologie zeigt eine massive Sinusinfiltration durch histiozytäre Zellen mit typischen histochemischen Charakteristika.

► **Lymphadenopathie bei IgG4-assozierter Erkrankung.** Die IgG4-assoziierte fibroinflammatorische Erkrankung kann multiple Organsysteme befallen und zu tumorösen gewebsdestruierenden Läsionen und Organdysfunktion führen. Früher wurde das Krankheitsbild „entzündlicher Pseudotumor“ genannt. Assoziiert mit einem Organbefall kann es zu einer lokalisierten oder generalisierten peripheren, mediastinalen, paraaortalen oder retroperitonealen schmerzlosen Lymphadenopathie kommen, die begleitet ist von teilweise über Monate bis Jahre dauernden konstitutionellen Symptomen wie Gewichtsverlust, Müdigkeit, Myoarthralgien und seltener Fieber. In der Lymphknotenhistologie finden sich lymphozytäre und plasmazelluläre Infiltrationen; aber die Diagnose kann selten mit einer Lymphknotenbiopsie allein gestellt werden, da in den Lymphknoten die für die IgG4-assoziierte Erkrankung typische Fibrose meist fehlt.

Primär können praktisch alle Organsysteme betroffen sein; am häufigsten das Pankreas, der biliäre Trakt, die submandibulären Speicheldrüsen, die Parotis, die Tränen-drüsen, die Orbiata, das Retroperitoneum und Lymphknoten. Die typische Pathologie zeigt lymphoplasmazelluläre Infiltrationen mit einem hohen Anteil IgG4-positiver Plasmazellen, eine obliterative Phlebitis und eine bastmattenartige Fibrose. Verschiedene bildgebende Verfahren weisen auf einen Organbefall hin. Weder klinische noch pathologische Befunde erlauben allerdings eine sichere spezifische Diagnose und zahlreiche Differenzialdiagnosen müssen – vor allem bioptisch – rigoros ausgeschlossen werden. Die IgG4-Serumspiegel sind bei 3–30% der betroffenen Patienten nicht erhöht.

## 22.4.4 Status febrilis mit Schwellung im Gesichts- oder Halsbereich

### Parotisschwellung

► **Mumps (Paramyxovirus).** Bei der Parotitis epidemica tritt die Drüsenschwellung zuerst einseitig, nach 1–2 Tagen doppelseitig auf. Charakteristisch sind das abstehende Ohrläppchen und die geschwollene und gerötete Mundung des Ductus parotideus. Subjektiv bestehen erhebliche Kauschmerzen.

#### Merke

Mit zunehmendem Lebensalter steigt bei Mumps die Häufigkeit der Miterkrankungen anderer inkretorischer und exkretorischer Drüsen (Orchitis, Pankreatitis) und des zentralen Nervensystems (Enzephalitis, Meningitis).



Diese können auch als einzige Manifestationen der Parotitis epidemica auftreten. Das Blutbild zeigt eine Lymphomonozytose, wodurch eine Abgrenzung gegenüber den eitrigen Parotitiden, die mit einer relativen Lymphopenie einhergehen, möglich ist.

22

► **Eitrige Parotitis.** Die sog. marantische Parotitis ist oft einseitig, schmerhaft, nicht gerötet und tritt in der Regel als Sekundärinfektion infolge verminderten Speichelabflusses bei schweren und konsumierenden Krankheiten auf.

► **Nicht infektiöse Parotisschwellungen.** Differenzialdiagnostisch von der Parotitis abzugrenzen sind Parotishypertrophien, Sjögren-Syndrom, Parotismisch tumoren, lymphoepitheliale Zysten und Speicheldrüsenschwellungen im Rahmen einer IgG4-assoziierten Erkrankung.

- **Parotishypertrophien** sind stets bilateral, sehr langsam verlaufend und meist kombiniert mit Alkoholismus, Fetsucht, Unterernährung oder einer HIV-Infektion.
- Bei Patienten mit einer HIV-Infektion muss auch an **lymphoepitheliale Zysten** gedacht werden.
- Die lokalisierte Lymphomatose der Parotis, der Submaxillaris und der lateralen Tränendrüsen kommt vor allem beim **Sjögren-Syndrom** vor. Das Sialogramm zeigt häufig Gangdeformationen. Die Abgrenzung von das Sjögren-Syndrom komplizierenden Lymphomen kann schwierig sein.
- Das Sialogramm ist auch geeignet, **Speichelsteine** (meist einseitig, rezidivierende Schmerzen) nachzuweisen.
- **Parotismisch tumoren** sind wegen des langsamen Wachstums und des Fehlens von entzündlichen Erscheinungen von einer akuten Parotitis leicht zu unterscheiden.

## Halsschwellung

An dieser Stelle werden infektiöse Erkrankungen diskutiert, bei denen primär nicht eine zervikale Lymphadenopathie, sondern eine diffuse Halsschwellung imponiert.

► **Lemierre-Syndrom.** Das Lemierre-Syndrom (oder Postangina-Septikämie) ist eine eitrige Infektion des lateralen pharyngealen Raums, die vor allem durch Fusobacterium necrophorum und andere Anaerobier verursacht wird und als Komplikation einer Angina auftreten kann. Die Infektion kann zu einer septischen Jugularvenenthrombose, Bakteriämie und septischen Embolien in der Lunge oder selten in anderen Organen (z.B. Knochen) führen. Manchmal ist eine vorhergegangene Angina anamnestisch nicht zu eruieren. Die Diagnose beruht auf dem klinischen Bild und dem Nachweis des Erregers in der Blutkultur.

► **Aktinomykose.** Die Aktinomykose (*Actinomyces israe-*lii, *A. naeslundii* und weitere Arten) ist eine seltene subakute bakterielle Infektionskrankheit. Typischerweise bilden sich Granulome mit ausgesprochener Tendenz zur Fistelbildung. In über 90 % ist die Zervikofazialregion betroffen. Lungen, Magen-Darm-Trakt (Ileozäkalgegend) und weibliche Adnexe (Intrauterinpessare) sind seltener befallen. Infolge einer Ausbreitung per continuitatem kann entsprechend der primären Lokalisation eine Osteomyelitis der Mandibula, Perikarditis, Empyem oder Spondylitis auftreten. Eine hämatogene Aussaat ist selten, dabei können Abszesse in Gehirn, Leber oder Nieren entstehen. Bei einer ausgedehnten Erkrankung kommt es zu Fieber und Nachtschweiß. Differenzialdiagnostisch kommt am ehesten eine Tuberkulose oder ein Malignom (brettharte Infiltration in der Zervikofazialregion) infrage.

Liegt eine eiternde Fistel vor, erleichtert dies die Diagnose außerordentlich. Der Nachweis von Drusen oder Aktinomyzeten im Gram-Präparat oder in einer anaeroben Kultur ist beweisend. Die Aktinomykose ist eine obligate Mischinfektion mit aeroben und anaeroben Keimen.

### 22.4.5 Status febrilis, Kopfschmerzen und Meningismus

#### Merke

Nackensteifigkeit und Kopfschmerzen sind Kardinalsymptome einer meningealen Entzündung.



Neben der eingeschränkten und schmerhaften passiven (und aktiven) Flexion des Kopfes im Nacken, die im Extremfall unmöglich ist, findet sich häufig ein positives Kernig- oder Brudzinski-Zeichen, und die Patienten nehmen nach Aufforderung zum Sitzen spontan eine Dreifußstellung ein.

► **Ursachen eines Meningismus.** Die meisten Ursachen eines Meningismus sind infektiöser Natur. Seltener sind medikamentöse (z.B. Cotrimoxazol, Antirheumatika) oder allergische Reaktionen, diffuser Befall des ZNS im Rahmen von Leukämien oder metastasierenden Tumoren, Subarachnoidalblutungen und zerebrovaskuläre Insulte infolge Thrombose oder Embolie.

► **Klinik der Meningitis.** Die folgenden Symptome und Befunde sprechen für das Vorliegen einer Meningitis:

- Nackensteifigkeit
- Kopfschmerzen
- Fieber
- Übelkeit
- Erbrechen
- Lichtscheu
- Diplopie
- Hyperästhesie gegenüber äußeren Einflüssen
- generalisierte Krämpfe (vor allem bei Kleinkindern)

Die neurologische Untersuchung offenbart häufig eine Bewusstseinseinschränkung, die in späteren Stadien bis zum Koma fortschreiten kann, Stauung der Fundusvenen, evtl. Papillenödem, Pupillendifferenzen mit trüger Lichtreaktion, Augenmuskellähmungen (am häufigsten N. abducens), leichte Koordinationsstörungen, Tremor, Muskelhypertonie, Hyperreflexie und evtl. ein positives Babinski-Zeichen. Die einzelnen Symptome können unterschiedlich stark ausgeprägt sein und nehmen im Allgemeinen mit dem Fortschreiten der Krankheit zu.

## Liquoruntersuchung

Die chemische und mikroskopische Untersuchung des Liquors erlaubt in den meisten Fällen infektiöser Genese eine Diagnose zu stellen, wobei der Zellzahl und der Zelldifferenzierung die größte Bedeutung zukommt (► Tab. 22.12). Die Eiweiß- und Glukosekonzentrationen (Letztere im Vergleich mit einem simultan bestimmten Blutzucker) geben weitere wertvolle differenzialdiagnostische Hinweise. So lassen sich aufgrund der Liquorbefunde einige charakteristische Konstellationen beschreiben:

**Tab. 22.12** Liquorbefund bei verschiedenen Meningitisformen (lumbale Punktion).

Ätiologie	Aussehen	vorherrschender Zelltyp (Zellzahl)	Eiweißgehalt	Glukosegehalt*	kultureller Befund	Bemerkungen
Normalbefund	klar, farblos, kein Gerinnsel	nur Lymphozyten (max. 5/ $\text{mm}^3 = 5 \times 10^6/\text{l}$ )	15–45 mg/dl (150–450 mg/l)	50–80 mg/dl (2,8–4,4 mmol/l) oder > 60 % des Blutzuckers	negativ	Initialdruck 7–20 cm Wasser (5,2–14,7 mmHg) in Horizontallage
bakterielle Ursache	weißliche bis gelbliche Trübung, Gernssel	> 90 % Granulozyten (500–20 000/ $\text{mm}^3 = 0,5\text{--}20 \times 10^9/\text{l}$ )	50–1500 mg/dl (0,5–15 g/l)	< 35 mg/dl (< 1,95 mmol/l)	positiv	Bakterien häufig im direkten Gram-Präparat identifizierbar, Druck 20–75 cm Wasser (14,7–55 mmHg)
Tuberkulose	klar, selten xanthochrom oder trüb, selten Gernssel (nach 12 h)	Lymphozyten (selten > 300/ $\text{mm}^3 = 0,3 \times 10^9/\text{l}$ )	45–500 mg/dl (0,45–5,0 g/l)	0–45 mg/dl (0–2,5 mmol/l)	meist positiv	molekulargenetischer Erregernachweis möglich, gelegentlich direkter mikroskopischer Bakteriennachweis im Auramin- oder Ziehl-Neelsen-Präparat, Chloride häufig erniedrigt*
Leptospirose	klar bis xanthochrom	Lymphozyten (meist > 500/ $\text{mm}^3 = 0,5 \times 10^9/\text{l}$ )	erhöht (meist Ende 1. Woche) 50–110 mg/dl (0,5–1,1 g/l)	meist normal, selten erniedrigt	evtl. positiv (spezielle Nährmedien)	
Neuroborreliose	klar	Lymphozyten	erhöht	normal	negativ	intrathekale spezifische Antikörperbildung, spezifische Serum-IgG-Antikörper, molekulargenetischer Erregernachweis meist negativ
virale Ursache	klar, selten leicht opaleszent	initial Granulozyten, nach 48 h Lymphozyten (selten über 500/ $\text{mm}^3 = 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ), nach 2 Wochen häufig normal	mit abnehmender Zellzahl steigend bis 120 mg/dl	meist normal (Ausnahme Parotitis)	ECHO-Viren häufig isolierbar, andere Viren seltener	
Kryptokokkose	klar oder opaleszent	Lymphozyten (40–400/ $\text{mm}^3 = 0,04\text{--}0,4 \times 10^9/\text{l}$ )	meist erhöht	in ca. 50 % der Fälle erniedrigt	meist positiv	in 50 % der Fälle Nachweis des Pilzes im Liquorzentrifugat (Tuschefärbung)
Toxoplasmose	klar oder opaleszent, evtl. xanthochrom	Lymphozyten	erhöht	normal bis leicht erniedrigt	negativ	evtl. positiver Direkt-nachweis im Liquorzentrifugat (Immuno-fluoreszenz)
Lupus erythematoses	klar	Lymphozyten, seltener Granulozyten	leicht erhöht	leicht erniedrigt	negativ	evtl. Anti-DNS-Antikörper positiv

\* verglichen mit gleichzeitig entnommener Blutprobe

### Wissenswertes

#### Charakteristische Befundkonstellationen bei Liquordiagnostik

- Eine hohe Zellzahl ( $> 1000/\text{mm}^3$ ,  $> 10^9/\text{l}$ ), überwiegend Granulozyten, eine tiefe Glukosekonzentration (< 40 % der simultanen Blutprobe) und eine hohe Eiweißkonzentration (100–700 mg/dl, 1–7 g/l) sprechen für eine bakterielle Meningitis oder einen durchgebrochenen Hirnabszess.
- Eine mäßige Erhöhung der Zellzahl ( $25\text{--}500/\text{mm}^3$ ,  $25 \times 10^6\text{--}500 \times 10^6/\text{l}$ ) mit vorwiegend mononukleären Zellen, tiefem oder evtl. normalem Glukose- und erhöhtem Eiweißgehalt (50–500 mg/dl, 0,5–5 g/l) kommt bei granulomatösen und neoplastischen Meningitiden vor. Mykobakterien und Kryptokokken sind die wichtigsten infektiösen Ursachen in dieser Gruppe. Der karzinomatöse oder leukämische Befall der Meningen lässt sich einerseits zytologisch erkennen, andererseits ist die bekannte Grundkrankheit richtungweisend.
- Eine mäßige Pleozytose ( $5\text{--}1000/\text{mm}^3$ ,  $5 \times 10^6\text{--}1 \times 10^9/\text{l}$ ) mit überwiegend mononukleären Zellen, einem normalen bis leicht erhöhten Eiweißgehalt (< 100 mg/dl, < 1 g/l) und einem normalen, evtl. tiefen Glukosegehalt wird als „seröse“ Meningitis bezeichnet. Verschiedene Viren (z. B. Enteroviren, Mumps- und Herpesviren), Bakterien (z. B. Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi, Leptospiren, Listerien) und Protozoen (z. B. Toxoplasmen, Trichinen, Plasmodien) können diese Veränderungen hervorrufen. In den meisten Fällen bleibt die Ätiologie unklar.
- Die postinfektiöse Meningoenzephalitis (z. B. Masern, Röteln, Varizellen), parameningeale Infektionen (Hirnabszess, subdurales oder epidurales Empyem, septische Thrombophlebitis der Sinus durae matris, zervikale Spondylitis, duranahe Osteomyelitis, epiduraler spinaler Abszess) und die antibiotisch anbehandelte bakterielle Meningitis sind weitere Ursachen für eine geringgradige Pleozytose. Die herdförmigen parameningealen Infektionen können mithilfe der CT lokalisiert werden. Von praktischer Bedeutung ist die Tatsache, dass in der Frühphase der „serösen“ Meningitis polynukleäre Zellen dominieren und die Verschiebung zugunsten der mononukleären während der ersten 3 Tage stattfindet.
- Schlagartig einsetzende Kopfschmerzen, Meningismus und Fieber sind typisch für eine Subarachnoidalblutung. Der Liquor ist blutig oder xanthochrom.

### Bakterielle Meningitiden

Meningitiserreger bei Erwachsenen sind Pneumokokken, seltener Meningokokken und Haemophilus influenzae. Posttraumatisch und nach neurochirurgischen Eingriffen sind Staphylokokken gehäuft. Andere Erreger (Enter-



Abb. 22.8 Hautblutungen bei Meningokokkenmeningitis.

obacteriaceen, Listerien) können aufgrund des Gram-Präparates nur vermutet werden, gelegentlich vermitteln die Begleitumstände jedoch weitere Hinweise.

► **Meningokokkenmeningitis.** Das Reservoir von Neisseria meningitidis liegt im Nasopharynx asymptomatischer Träger. In erster Linie erkranken Kinder und Jugendliche, seltener Erwachsene nach einem katarrhalischen Infekt an einer Meningokokkenmeningitis. Im Anschluss an eine Meningokokkenbakterämie kann sich das klinische Bild der Meningitis entwickeln, jedoch kommen auch Meningokokkenseptikämien ohne Meningitis und Meningokokkenmeningitiden ohne klinisch evidente Bakterämie vor. Bei der Meningokokkenseptikämie tritt in ca.  $\frac{3}{4}$  der Fälle eine Kombination von Purpura und makulopapulösem Exanthem (► Abb. 22.8) auf.

Ein fulminanter Verlauf (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom) wird vor allem bei Kindern und Jugendlichen beobachtet und ist gekennzeichnet durch progredienten Schock bei Nebennierenblutungen und konfluierende Hautblutungen.

Daneben existieren auch chronische Meningokokkenseptikämien mit Fieber, Arthralgien und Effloreszenzen, wie sie u. a. auch beim Arthritis-Dermatitis-Syndrom vorkommen (s. ► Abb. 22.4).

► **Pneumokokkenmeningitis.** Von der Pneumokokkenmeningitis werden in erster Linie Kleinkinder und Erwachsene nach dem 40. Lebensjahr betroffen. Die Pneumokokkenmeningitis tritt häufig gleichzeitig mit oder im Anschluss an eine Pneumonie, Otitis, Mastoiditis oder Sinusitis auf. Otoneurologische Komplikationen kommen in bis zu 25 % vor.

### Merke



Bei Patienten mit Asplenie findet man gehäuft Pneumokokkeninfekte und z. T. foudroyant verlaufende Septikämien.

► **Haemophilus-influenzae-Meningitis.** Von der Haemophilus-influenzae-Meningitis werden hauptsächlich Kinder zwischen 2 Monaten und 2 Jahren betroffen, die nicht mit einem Haemophilus-b-Konjugat-Impfstoff geimpft worden sind. Beim Erwachsenen ist das Krankheitsbild selten und tritt typischerweise, wie die Pneumokokkenmeningitis, im Anschluss an eine Infektion der Luftwege oder des Ohres auf.

► **Listerienmeningitis.** Etwa 75 % der Listeriosen (*Listeria monocytogenes*) manifestieren sich als Meningitis, selten als Enzephalitis. Im Gegensatz zur akut septischen Verlaufsform beim Neugeborenen sind beim Erwachsenen chronische Septikämien mit Hirnabszessen typischer.

Ein erster Häufigkeitsgipfel an Erkrankungen findet sich in den ersten Lebenswochen. Diese Infektion erfolgt meist transplazentar oder intra partum infolge vaginaler Kolonisation der Mutter.

Ein zweiter Gipfel zeigt sich im höheren Alter und bei Patienten mit resistenzmindernden Grundkrankheiten (Leberzirrhose, Diabetes mellitus, Morbus Hodgkin, Lymphosarkom, chronische myeloische Leukämie oder Status nach Organtransplantation). Diese Infektion verläuft meistens als Meningitis oder Sepsis. Der Beginn ist akut mit Schüttelfrost und Fieber, es entwickelt sich häufig eine Pneumonie und seltener ein makulopapulöser Auschlag. Der Erregernachweis erfolgt aus Liquor, Blut oder Organpunktaten.

► **Andere bakterielle Meningitiden.** Meningitiden, hervorgerufen durch Staphylokokken, Streptokokken der Gruppe A (*Streptococcus pyogenes*), anaerobe Streptokokken, *Bacteroides*, *Aktinomyces* und Mischinfektionen, werden vor allem bei Hirnabszessen, epiduralen Abszessen, Schädeltraumata, nach neurochirurgischen Eingriffen oder als Folge von Hirvenenthrombosen gesehen.

► **Meningitiden bei Neugeborenen.** Bei Neugeborenen werden vor allem *E. coli*, Streptokokken der Gruppe B, *Listeria monocytogenes*, Klebsiellen und *Proteus* als verantwortliche Erreger isoliert. Diese Bakterien stammen

meistens aus dem Geburtskanal, die Infektion kann intra oder unmittelbar post partum erfolgen.

## Seröse Meningitiden

Seröse Meningitiden können durch *Viren* (Enteroviren, Arboviren, HIV, Herpes simplex, Mumps, Röteln, Masern), *Bakterien* (Borrelien, Mykobakterien, Leptospiren), *Pilze* oder *Protozoen* verursacht sein. Sie treten gelegentlich auch nach Mumps-, Röteln- oder Polioimpfung auf. *Antibiotisch anbehandelte*, normalerweise purulent verlaufende Meningitiden oder Hirnabszesse können mit einem für die seröse Meningitis typischen Liquorbefund einhergehen (► Tab. 22.12).

*Nicht infektiöse* seröse Meningitiden werden bei Hirntumoren, metastasierenden Karzinomen, Lupus erythematoses oder nach Antikörpertherapie mit OKT3 beobachtet. Selten können nichtsteroidale Antirheumatika oder Cotrimoxazol eine seröse Meningitis verursachen.

► **Klinik.** Die klinischen Symptome sind Fieber, heftige Kopfschmerzen (besonders intensiv hinter den Augen), Lichtscheu, Appetitlosigkeit, Erbrechen, seltener Krämpfe und Unruhe.

### Merke



Das Kardinalsymptom ist auch bei den serösen Meningitisformen die Nackensteifigkeit (kann bei Neugeborenen oder jungen Säuglingen fehlen).

► **Differenzialdiagnose.** Folgende Punkte lassen oft eine Differenzialdiagnose zwischen serösen und purulenten Meningitiden zu:

- Der Meningismus entwickelt sich bei seröser Meningitis im Allgemeinen langsam innerhalb von 2–3 Tagen.
- Der Allgemeinzustand der Patienten ist bei seröser Meningitis weniger stark beeinträchtigt als bei purulenter – mit Ausnahme der Herpes-simplex- und Arbovirus-meningitiden.
- Makulopapulöse Exantheme kommen häufiger bei seröser Meningitis vor.
- Petechien, wie bei der Meningokokkenmeningitis/-septikämie, werden gelegentlich bei Meningitiden durch ECHO-Virus Typ 9 beobachtet.
- Ein Papillenödem tritt bei der serösen Meningitis praktisch nie auf.

Die ätiologische Abklärung der serösen Meningitiden gelingt nur in seltenen Fällen.

► **Meningitiden durch Enteroviren.** Bei den Enteroviren (ECHO-, Coxsackie-, Polioviren) besteht ein deutlicher Häufigkeitsgipfel in den Sommermonaten. Zwei Drittel der Patienten sind jünger als 15 Jahre. In dieser Alters-

gruppe werden Knaben häufiger betroffen als Mädchen. Enteroviren verursachen nicht nur Meningitiden, sondern auch Enzephalitiden und Myelitiden.

Der Nachweis der Enteroviren kann direkt aus dem Stuhl, aus Rachenabstrichen und aus dem Liquor (Ausnahme Polioviren) erfolgen. Serologisch kann ein mindestens 4-facher typenspezifischer Anstieg neutralisierender IgG-Antikörper beobachtet werden.

Das gleichzeitige Auftreten einer Pleurodynie oder einer Myokarditis während einer Meningitis lässt an *Coxsackie-Viren* denken, die auch Paresen verursachen können.

► **Poliomyelitis (Polioviren).** Seit der Einführung der Impfung im Jahre 1955 ist die Häufigkeit der Poliomyelitis beträchtlich zurückgegangen, und in den letzten Jahren sind nur noch sporadische Fälle (Impfverweigerung) vorgekommen.

Nach einem kurzen febrilen, katarrhalischen Prodromalstadium treten nach einem fieberfreien Intervall von 2–3 Tagen meningitische Symptome mit oder häufiger ohne nachfolgende *Paresen* auf. Die asymmetrisch betroffenen Muskelpartien sind zuerst schmerhaft, die Sehnenreflexe häufig gesteigert. Die Lähmungen setzen in der Regel zwischen dem 2. und 4. Tag nach dem zweiten Temperaturanstieg ein und sind im Allgemeinen rasch progredient. Nach höchstens 2 Tagen ist das Lähmungsbild voll entwickelt, nur selten werden nach dieser Zeit noch weitere Muskeln befallen. In diesem Stadium sind die zugehörigen Sehnenreflexe erloschen. Sensibilitätsstörungen oder eine Beteiligung des extrapyramidal-motorischen Systems machen die Diagnose einer Poliomyelitis unwahrscheinlich. Differenzialdiagnostisch muss eine Polyradikulitis Guillain-Barré ausgeschlossen werden.

► **Meningitis bei Parotitis epidemica.** Bis zu 50% der Patienten mit Parotitis epidemica zeigen eine Zellzahlerhöhung im Liquor. Eine klinisch manifeste Meningitis oder Meningoenzephalitis ist jedoch bedeutend seltener (ca. 10%). Verhältnismäßig hohe Zellzahlen, eine geringe Eiweißerhöhung und in seltenen Fällen eine erniedrigte Liquorglukose sind die zu erwartenden Liquorbefunde. Die Diagnose kann meistens aus dem klinischen Bild und – sofern die Meningitis einziges klinisches Symptom ist – anhand eines Antikörpertiteranstiegs gestellt werden.

► **Lymphozytäre Choriomeningitis.** Die lymphozytäre Choriomeningitis, verursacht durch das Lymphozytäre Choriomeningitis-Virus (LCMV), wird in Europa selten diagnostiziert. Die Übertragung erfolgt von Goldhamstern oder Mäusen auf den Menschen. Die Erkrankung ist häufiger in den Wintermonaten. Sie manifestiert sich meistens als katarrhalischer Infekt; Bronchitiden oder Pneumonien sind seltener. Nach einer Latenzperiode von ca. 1 Woche kann es zum klinischen Bild einer serösen Me-

ningitis kommen, die in seltenen Fällen von einem makulopapulösen Exanthem begleitet ist. Die Diagnose kann durch den Virusnachweis in Blut oder Liquor oder durch den serologischen Antikörpernachweis gesichert werden.

► **Meningitis tuberculosa.** Der schleichende Verlauf während Tagen bis Wochen mit uncharakteristischen Symptomen wie reduziertem Allgemeinzustand, Nachschweiß, Gewichtsverlust oder subfebrilen Temperaturen macht die Diagnose schwierig. Leitsymptome wie Kopfschmerzen, Meningismus, Augenmuskelparesen (vor allem N. abducens, basale Meningitis!), Reflexanomalien und Bewusstseinsstörungen veranlassen eine Lumbalpunktion. In typischen Fällen findet man eine Pleozytose mit überwiegend mononukleären Zellen, eine deutliche Eiweißerhöhung und einen erniedrigten Glukose- und Chloridgehalt (► Tab. 22.12).

Selten können die Tuberkelbakterien mithilfe der Ziehl-Neelsen- oder Auraminfärbung direkt im Liquorsediment nachgewiesen werden. Der ErregerNachweis erfolgt mit der Kultur oder molekulardiagnostischen Methoden.

► **Meningitis bei Leptospirose.** Der während der bakteriämischen Phase einer Leptospirose auftretende Meningismus ist von der serösen Meningitis im Stadium der Organmanifestation (zweite Phase) zu unterscheiden. Charakteristisch ist eine Konjunktivitis mit Suffusionen, die Kopfschmerzen sind meist sehr ausgeprägt. Häufig findet sich eine relative Bradykardie. Das gleichzeitige Auftreten eines Ikterus, einer Splenomegalie oder eines pathologischen Urinsediments kann die Differenzialdiagnose erleichtern. Im Liquor bestehen nach dem 5.–7. Tag eine Lymphozytose und eine mäßige Eiweißerhöhung bei normaler, selten erniedrigter Glukose (► Tab. 22.12).

► **Meningitis luica.** Eine Neurolues kommt in weniger als 10% der unbehandelten Fälle vor (5–35 Jahre nach der Infektion) und ist charakterisiert durch eine geringe Zellzahl und Eiweißerhöhung sowie positive Luesreaktionen im Liquor. Falsch negative, unspezifische und persistierende positive spezifische Luesreaktionen im Liquor erfordern jedoch unbedingt die Einbeziehung der anamnestischen und klinischen Befunde für die Diagnose einer Neurolues. Bei HIV-Infizierten kann eine Neurosyphilis früh auftreten und atypisch verlaufen.

► **Neuroborreliose.** Ein Befall des ZNS kann früh oder spät im Verlauf einer Lyme-Borreliose auftreten. Neurologische Frühsymptome können zusammen, unmittelbar nach oder wenige Wochen bis Monate nach dem Erythema migrans beobachtet werden. Der Liquor zeigt dabei typischerweise eine lymphozytäre Pleozytose und die Lyme-Serologie ist in der Regel in dieser Phase positiv. Eine späte Enzephalopathie, Polyneuritis oder Polyneuropathie tritt erst Monate bis Jahre nach der Zeckenexposition auf und betrifft etwa 15% der unbehandelten Pa-

tienten. Zur Diagnosesicherung gehören der Nachweis einer intrathekalen spezifischen Antikörperbildung sowie spezifischer Serum-IgG-Antikörper.

## Pilzmeningitiden

Der meningeale Befall durch *Cryptococcus neoformans* verursacht eine subakute bis chronische seröse Meningitis. Grundkrankheiten wie maligne Lymphome, Leukosen, Diabetes, HIV-Infektion oder Tuberkulose sind im Gegensatz zu den pulmonalen Formen der Kryptokokkose bedeutend häufiger. Die klinischen Symptome sind – außer einem häufig afebrilen Verlauf – mit den serösen Meningitiden anderer Ätiologie vergleichbar. Die Liquoruntersuchung ergibt eine Lymphozytose mit erhöhtem Eiweiß und erniedrigter Glukose (► Tab. 22.12). In ungefähr der Hälfte der Fälle können die Kryptokokken mithilfe der Tuschefärbung im Liquorsediment direkt nachgewiesen werden. Zuverlässiger ist die Kultur oder der serologische Antignennachweis im Serum oder Liquor.

## Meningitis durch Protozoen oder Helminthen

Zu den weltweit verbreiteten sog. frei lebenden *Amöben* gehört die in Süßgewässern lebende *Naegleria fowleri*, die eine akute und meist innerhalb einer Woche fatal verlaufende Meningoenzephalitis verursachen kann. Verschiedene *Acanthamoeba*-Arten, die aus Erde, Staub und Wasser isoliert worden sind, sowie *Balamuthia mandrillaris* (unbekanntes Reservoir) sind die Ursache einer subakuten oder chronischen, meist ebenfalls fatalen granulomatösen Enzephalitis, die über mehrere Wochen oder Monate verlaufen kann.

Tropische *Helminthen*, *Angiostrongylus cantonensis* (Pazifik, Asien, Kuba) und *Gnathostoma spinigerum*, sind Ursache einer eosinophilen Meningitis.

## Begleitmeningitiden

Eitige Prozesse in der unmittelbaren Nachbarschaft der Meningen (Hirnabszesse, Otitis, Mastoiditis, Sinusitis, Osteomyelitis) können *ausgeprägte meningeale Reizerscheinungen* verursachen und damit erhebliche differenzialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten. Eine mäßige Pleozytose (Lympho- oder Granulozyten) und eine mäßige Eiweiß erhöhung bei normaler Glukose sind die typischen Liquorbefunde. Der Liquordruck ist meistens erhöht. Die Kulturen sind gewöhnlich negativ.

Meningitische Symptome mit Temperatursteigerungen werden auch bei *intrakraniellen Blutungen* beobachtet. Die Diagnose einer Enzephalorrhagie ergibt sich gewöhnlich aus der Anamnese mit meist schlagartigem Beginn mit Kopfschmerzen und rascher Progression der neurologischen Zeichen.

## 22.4.6 Status febrilis und neurologische Defizite

Primär neurologische nicht infektiöse Zustände werden in anderen Kapiteln besprochen.

### Enzephalitis

► **Klinik, Abgrenzung zur Meningitis.** Im Allgemeinen stehen bei einer Enzephalitis neurologische Symptome mit Veränderungen der *Bewusstseinslage* im Vordergrund. In Einzelfällen kann die Unterscheidung einer aseptischen Meningitis von einer Enzephalitis jedoch schwierig sein. Erstere können mit einer zerebralen Funktionseinbuße, Letztere mit geringgradigen Herdsymptomen, dafür ausgeprägten meningealen Reizerscheinungen einhergehen.

► **Ursachen.** Enzephalitiden und aseptische Meningitiden überlappen sich nicht nur in ihrer Symptomatik, sondern auch in der Ätiologie: Die meisten Erreger einer serösen Meningitis können auch eine Enzephalitis verursachen. Zahlenmäßig spielen *Viren* die größte Rolle. Herpes-simplex-Viren, die eine akute Enzephalitis mit hoher Letalität verursachen, können in Hauteffloreszenzen, im Liquor mittels molekulargenetischer Methoden oder in einer Hirnbiopsie nachgewiesen werden. Der Nachweis von weiteren Viren erfolgt im Allgemeinen serologisch oder molekulargenetisch: Dazu gehören andere Herpesviren (*Varicella-Zoster-, Epstein-Barr-, Zytomegalievirus*), HIV, Influenza-, ECHO-, Enter-, Polio-, Mumps-, Märsen-, Adeno- und Enteroviren.

Verschiedene *Arboviren* (Arthropode-borne Viruses; durch Mücken oder Zecken übertragen) kommen in spezifischen geografischen Gebieten endemisch vor. Hierzu gehören auch seltene Arboviren in Europa (► Tab. 22.13).



### Merke

Unter den Arboviren ist das Zeckenenzephalitisvirus, das die Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) verursacht, in Westeuropa endemisch.

Das *West-Nil-Virus* wurde in den letzten Jahren vermehrt beachtet, nachdem sich der Erreger neu in den USA etabliert hat. Das Erregerreservoir sind Vögel; die Transmission auf Mensch und Tier erfolgt durch Mücken. Auch in Europa und im mittleren Osten wurden Epidemien beobachtet. Früher war die Erkrankung als unspezifische, meist mild verlaufende fieberrhafte Erkrankung mit Myalgien, Kopfschmerzen, Lymphadenopathie und selten mit einem makulopapulösen Exanthem bekannt. Nun werden zunehmend Enzephalitiden und Todesfälle beobachtet, was möglicherweise auf einen neuen neurovirulenten Virusstamm hinweist.

## Fieber und Entzündung

IV

Tab. 22.13 Enzephalitis verursachende Arboviren [78].

Krankheitsüberträger	Virus	Verbreitungsgebiet
Mücken	<b>Alphaviren</b>	
	• Eastern equine	Ost- und Golfküste von USA, Karibik, Südamerika
	• Western equine	Westen von USA und Kanada
	• Venezuelan equine	Süd- und Zentralamerika, Florida und Südwesten von USA
	<b>Bunyaviren</b>	
	• California	Westen von USA
	• La Crosse	Mittel und Osten von USA
	• Jamestown Canyon	USA und Alaska
	• Snowshoe Hare	Kanada, Alaska und Norden von USA
	• Tahyna	Tschechien, Slowakei, Jugoslawien, Italien, Südfrankreich
	• Inkoo	Finnland
	<b>Phleboviren</b>	
	• Rift Valley	Ostafrika
	• Toscana	Norditalien
	<b>West-Nil-Komplex Viren</b>	
	• St. Louis	weit verbreitet in USA
	• Japanese	Japan, China, Südostasien und Indien
	• Murray Valley	Australien und Neuguinea
	• West Nil	USA, Afrika, Europa, Mittlerer Osten und Asien
	• Illeus	Süd- und Zentralamerika
	• Rocio	Brasilien
Zecken	<b>Zeckenenzephalitisviren</b>	
	• russische	Ostrussland
	• zentraleuropäische*	Zentraleuropa
	• Kyasanur Forest	Indien
	• Louping-III	England, Schottland und Nordirland
	• Powassan	Kanada und Norden von USA
	• Negishi	Japan
	<b>Orbiviren</b>	
	• Colorado tick fever	Rocky Mountains/USA

\* Synonym: Frühsommermeningoenzephalitis (FSME)

Neue zoonotische Enzephalitisviren im asiatischen Raum – zusätzlich zum bekannten *Japanese-Encephalitis-Virus* – sind Nipah- und Hendra-Viren.

Die wichtigsten, *nicht virusbedingten infektiösen Ursachen* einer Enzephalitis sind: Lues, Lyme-Borreliose, Bartonellose, Tuberkulose, Rickettsiosen, Q-Fieber, Morbus Whipple, Brucellose, Listeriose, Mykoplasmeninfektion, afrikanische Trypanosomiasis, Toxoplasmose, Malaria, Trichinose, Schistosomiasis, Zystizerkose und Infektionen durch sog. frei lebende Amöben.

Bei *Immunsupprimierten*, vor allem bei HIV-Infizierten, können zudem opportunistische Infektionen durch Zytomegalievirus, Varicella-Zoster-Virus oder JC-Virus (progressive multifokale Leukenzephalopathie) und Pilze (vor allem Kryptokokken) zu akut, subakut oder chronisch verlaufenden Infektionen des Gehirns oder Rückenmarks führen. HIV kann eine akute Meningoenzephalitis oder

eine chronisch progressive Infektion des ZNS (Myelopathie, „AIDS-Demenz“) verursachen.

Der Liquorbefund bei der Enzephalitis unterscheidet sich wenig von dem bei der viralen Meningitis.

► **Postinfektiöse Enzephalitis.** Dabei handelt es sich um einen akuten demyelinisierenden Prozess (oder ADEM [akute disseminierte Enzephalomyelitis]), der nach 1 von 1000 Maserninfektionen auftritt und auch nach Influenza, anderen respiratorischen viralen Infektionen und Varizellen vorkommen kann.

## Hirnabszess

► **Klinik.** Bei einem Hirnabszess stehen klinisch *fokale neurologische Ausfälle* oder Krampfanfälle im Vordergrund. Je nach Lokalisation der Abszesse können manch-

mal initial keine oder nur diskrete klinische Manifestationen festgestellt werden. Etwa 70 % der Patienten leiden an Kopfschmerzen und ca. die Hälfte an Fieber.

► **Ursachen.** Folgende Ursachen können einem Hirnabszess zugrunde liegen:

- *hämatogene Streuung* von Bakterien (*Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus milleri*, *Anaerobier*) oder Pilzen von einem entfernten Herd bei prädisponierenden Faktoren (Lungenabszess, Lungenempyem, Bronchiektasen, kongenitales Herzvitium, Endokarditis)
- *Per-continuitatem-Ausbreitung* einer Infektion von hirnnahen Organen (Komplikation einer Otitis media, Mastoiditis, Sinusitis, dentogener Abszess)
- **Trauma** oder neurochirurgischer Eingriff
- *hämatogene Streuung* von Erregern bei Neutropenie (Aspergillen, Zygomyzeten, *Candida*, grammnegative Bakterien)
- *opportunistische Infektionen* bei HIV-Infizierten (zerebrale Toxoplasmose, Kryptokokkose, Infektionen mit anderen Pilzen, Mykobakterien, Nocardia, Listerien, *Rhodococcus equi*, Mikrosporidien, *Acanthamoeba*)
- seltene *Komplikationen von systemischen Infektionen* (Tuberkulom, Amöbom, Echinokokkeninfektion, Herde bei systemischen Mykosen in entsprechenden Endemiegebieten, Trichinose, Zystizerkose, Infektionen durch *Strongyloides stercoralis*, Schistosomen, Paragonimus, *Acanthamoeba*)
- *Invasion von Helminthenlarven* (*Baylisascaris procyonis*, *Toxocara canis*)

► **Zerebrale Toxoplasmose.** Während die Morbidität der Toxoplasmose bei Immunkompetenten gering ist, kann die endogene Reaktivierung einer früher erworbenen Infektion bei schwer Immundefizienten, vor allem HIV-Infizierten, zu zerebralen Abszessen, seltener einer Enzephalitis, Chorioretinitis oder einer disseminierten Toxoplasmose führen.

### Merke



Die zerebrale Toxoplasmose ist bei HIV-Infizierten die häufigste Ursache einer zerebralen Raumforderung.

Die zumeist multiplen Hirnabszesse äußern sich klinisch häufig durch Kopfschmerzen sowie durch Ausfall- und/oder Reizsymptome, die durch die Raumforderung verursacht sind. Die Diagnose beruht auf den Befunden der bildgebenden Verfahren bzw. ex juvantibus auf dem Ansprechen auf eine spezifische Therapie innerhalb von 2–3 Wochen. Serologische Befunde sind bei Immundefizienten nicht verlässlich, und es finden sich auch bei klinisch manifester Toxoplasmose charakteristischerweise keine

IgM-Antikörper. Das primäre zerebrale Lymphom kann zu ähnlichen radiologischen Befunden führen.

► **Zystizerkose.** Die Zystizerkose ist die häufigste Ursache von Krampfanfällen in Entwicklungsländern. Es handelt sich um eine Gewebeinfektion durch Larven von *Taenia solium* (Schweinebandwurm). Die Ansteckung erfolgt durch Schlucken von Wurmeiern (kontaminierte Nahrungsmittel, Wasser, fäkorale Übertragung von mit *T. solium* infizierten Menschen). Die Dissemination der Larven erfolgt vor allem ins ZNS, Auge, Muskeln und Herz, wo es zur Bildung von Zysten kommt. Die Entzündungsreaktion im ZNS kann zu epileptischen Krampfanfällen, Zeichen von Hirndruck, anderen fokalen Ausfällen oder neuropsychiatrischen Symptomen führen. Die Diagnose erfolgt serologisch und mittels CT des Gehirns. Es finden sich bei der Larveninfektion keine Wurmeier im Stuhl.

### Subdurales Empyem, epiduraler Abszess

Beim subduralen Empyem sammelt sich Eiter zwischen der Dura mater und der Arachnoidea an, häufig ausgehend von den paranasalen Sinus. Die Beschwerden umfassen Kopfschmerzen, Fieber, Meningismus und fokale neurologische Ausfälle. Die Erkrankung kann rasch zu einem lebensbedrohlichen Zustand fortschreiten.

Eine Eiteransammlung im epiduralen Raum manifestiert sich initial oftmals diskret mit Kopfschmerzen und Fieber, und es dominieren die Beschwerden des ursprünglichen Fokus (Sinusitis, Otitis). Wenn sich der Prozess zu einem subduralen Empyem entwickelt oder tiefere zerebrale Strukturen erfasst, können fokale neurologische Ausfälle auftreten.

### 22.4.7 Status febrilis mit Erkältungssymptomen

Die Symptome der Erkältungskrankheit („grippaler Infekt“) sind vielfältig und reichen von der Konjunktivitis, Rhinitis, Pharyngitis, Otitis bis zur Tracheobronchitis. Meistens sind es Viren, die diese häufigen Krankheiten verursachen. Fieber ist nicht regelmäßig vorhanden. Falls es auftritt, dann im Allgemeinen nur während 1–2 Tagen.

### Bakterielle Tonsillitis und Pharyngitis

Im Gegensatz zu den viralen Erkältungskrankheiten führen die bakteriellen Tonsillopharyngitiden zu einem wesentlich schwereren Krankheitsbild.

- Hals- und Schluckschmerzen, hohes Fieber, zervikale Lymphadenitis, eine deutliche Leukozytose und ein Lokalfbefund mit hochroten, geschwollenen Tonsillen, die z. T. mit weißen Belägen bedeckt sein können, sowie Petechien am weichen Gaumen sind typische Befunde bei der *Streptokokkenangina* (vor allem Gruppe A).

- Auch die *Diphtherie* zeigt einen ähnlichen Lokalfund, wobei die Membranen deutlicher imponieren und die Wundfläche nach deren Entfernung bluten kann.
- Die *Plaut-Vincent-Angina* ist meist einseitig, und ein nach Gram gefärbter Ausstrich aus dem Ulkusgrund zeigt fusiforme Stäbchen (*Fusobacterium nucleatum*) und Borrelien (*Borrelia vincenti*).
- Seltene bakterielle Erreger einer Pharyngitis sind *Aracanobacterium haemolyticum*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylokokken*, *Streptococcus pneumoniae*, *Fusobacterium necrophorum* sowie sexuell übertragbare Erreger (*Treponema pallidum*, *Gonokokken*).

► **Scharlach.** Die durch hämolsierende Streptokokken der Gruppe A (*Streptococcus pyogenes*) bedingten Infektionen haben eine kurze Inkubationszeit. Typisch ist ein akuter Beginn mit hohem Fieber, Tonsillitis, regionäre Lymphadenitis und Enanthem des Gaumens sind obligate Zeichen beim Scharlach. Das Scharlachexanthem tritt typischerweise am 2.–5. Tag nach Krankheitsbeginn auf. Prädilektionsstellen sind Hautfalten (Achselhöhle, Leisten), Stamm, Innenseiten der Arme und Oberschenkel. Die Hautschuppung setzt in der 2.–4. Woche ein.

### Merke



6–10 Tage nach einer Streptokokkenangina kann eine akute Glomerulonephritis auftreten. Das rheumatische Fieber wird ausschließlich im Anschluss an eine Streptokokkenpharyngitis beobachtet, die Latenzzeit beträgt einige Tage bis Wochen.

► **Diphtherie.** *Corynebacterium diphtheriae* verursacht eine akute Entzündung von Tonsillen, Pharynx, Larynx und der Nase, seltener an anderen Schleimhäuten oder der Haut. Infolge eines Zytotoxins entstehen grauweißliche, nicht abstreifbare Beläge. In schweren Fällen kann sich eine Myokarditis mit erheblichen Rhythmusstörungen entwickeln. Als Spätfolge können motorische und sensorische periphere und zentrale Nervenlähmungen auftreten.

### Nicht bakterielle Pharyngitis

Epstein-Barr-Virus, Adenoviren, Coxsackie-, Zytomegalie-, Herpes- und ECHO-Viren können eine schwere Angina verursachen. Bei viralen Infektionen finden sich neben dem pharyngealen Befall oftmals Bläschen und/oder kleine Ulzera an Gaumen, Wangenschleimhaut und Zunge. Ein mononukleoseähnliches Krankheitsbild kann auch als Erstmanifestation einer HIV-Infektion auftreten.

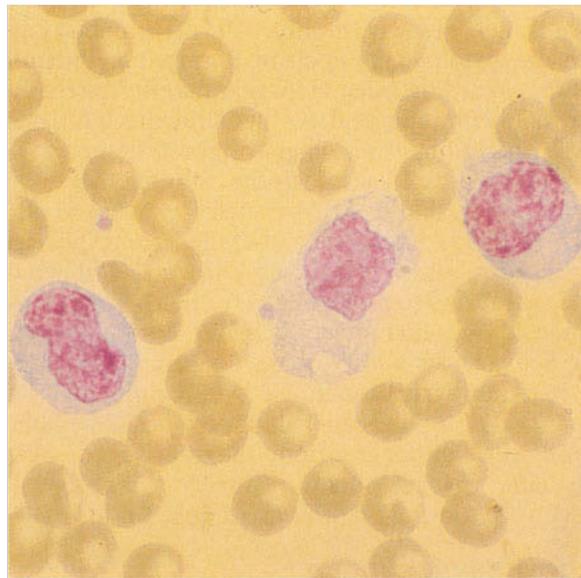


Abb. 22.9 Blutbild bei Mononukleosis infectiosa. Charakteristische große, breitleibige atypische Lymphozyten.

► **Infektiöse Mononukleose (Pfeiffer-Drüsenvieber, EBV).** Fieber, Halsschmerzen und zervikale Lymphadenopathie sind praktisch bei jeder Mononukleose vorhanden. In etwa 50 % der Fälle besteht eine exsudative bis ulzeröse Angina mit gräulich-weißlichen Belägen. Gewöhnlich werden auch Petechien am Übergang vom weichen zum harten Gaumen beobachtet. Die zervikalen Lymphknoten sind am häufigsten befallen (vergrößert, leicht druckdolent, gut abgrenzbar), sämtliche übrigen Lymphknotenstationen inkl. Mediastinum können jedoch mit betroffen sein. In etwa der Hälfte der Fälle besteht eine *Splenomegalie*. Eine Hepatomegalie kommt nur in ca. 10 % vor, ein Ikterus ist eher ungewöhnlich, Transaminasenerhöhungen werden praktisch immer beobachtet. Nicht selten entwickelt sich ein Rubeolen-ähnliches Exanthem am Stamm und an den proximalen Extremitäten. In weniger als 1 % treten Symptome seitens des Nervensystems (Meningitis, Enzephalitis, Polyradikulitis Guillain-Barré mit aufsteigender Paralyse, akute zerebelläre Ataxie), des Herzens (Myokarditis) oder des Urogenitalsystems (Hämaturie mit passagerer Hypertonie, Orchitis) auf. Differenzialdiagnostisch ist eine Primärinfektion mit HIV oder dem Zytomegalievirus zu erwägen.

Im Blutausstrich besteht eine *Lymphomonozytose* über 50 % mit ca. 10 % atypischen Formen mit breitem Plasmasaum (vorwiegend T-Lymphozyten) (► Abb. 22.9). In der 2. und 3. Krankheitswoche tritt oft eine Leukozytose auf. Die Diagnose wird mittels Antikörpernachweis gegen verschiedene virale Antigene gesichert.

**Merke****M!**

Bei der Mononukleose können Antikörper gegen Amnopenicilline auftreten, was die hohe Frequenz von Exanthemen unter einer solchen Therapie erklärt.

► **Zytomegalie (CMV).** Die Zytomegalie kann sich als Mononukleose-ähnliches Krankheitsbild manifestieren. Lymphknotenschwellungen und Angina sind jedoch ungewöhnlich, und der Paul-Bunnell-Test ist negativ. Weitere Befunde sind Fieberschübe, Hepatosplenomegalie, pathologische Leberfunktionen und eine Lymphomonozytose im Blutbild. Die Diagnosesicherung erfolgt serologisch.

## Erkältungskrankheiten

Die akuten respiratorischen Erkrankungen sind ohne Zweifel von größerer praktischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung. In 90 % der Fälle werden sie durch Viren, seltener durch Mykoplasmen und Chlamydien hervorgerufen. Bakterien spielen zahlenmäßig eine untergeordnete Rolle.

► **Klinik.** Die typischen klinischen Manifestationen der sog. Erkältungskrankheit („grippaler“ Infekt, common cold) sind: Koryza, Tonsillopharyngitis, Laryngotracheitis, Tracheobronchitis, Bronchopneumonie oder Pneumonie. Nach ihrer Häufigkeit stehen die Infekte der oberen Luftwege weitaus im Vordergrund. Neben dem führenden Symptom der Rhinitis bestehen häufig gleichzeitig eine Pharyngitis, Husten oder eine Konjunktivitis.

Differenzialdiagnostisch sind *allergische* und *vasomotorische* Rhinitiden sowie lokale Prozesse (z. B. Sinusitis) abzugrenzen.

Sekundäre bakterielle Superinfektionen im Bereich der gesamten Luftwege kommen vor allem bei Säuglingen, älteren Menschen und bei Patienten mit resistenzmindernden Grundkrankheiten vor.

► **Erreger.** Die Erkältungskrankheit wird am häufigsten durch *Rhinoviren* verursacht. Seltener Ursachen sind: Picorna-, Influenza-, humane Corona-, humane Parainfluenza-, Adenoviren, Metapneumovirus, – vor allem bei Kleinkindern – das *Respiratory Syncytial Virus* (RSV) und über 200 andere Viren. Gelegentlich können auch Mumps, Masern, Röteln, Varizellen, Variola, Poliomyelitis, Hepatitis, Mononukleose, die akute HIV-Infektion, die Lymphozytäre-Choriomeningitis-Virus-Infektion sowie Herpes-simplex-Infektionen unter dem klinischen Bild eines „grippalen Infektes“ verlaufen.

► **Rhinovirusinfektionen.** Rhinovirusinfektionen sind in erster Linie für den Schnupfen verantwortlich. Häufig sind aber auch die Schleimhäute des Tracheobronchialbaums mitbetroffen. Kopfschmerzen und subfebrile Temperaturen vervollständigen das klinische Bild.

► **Coxsackie-Virus-Infektionen.** Coxsackie- und ECHO-Viren gehören zu den Enteroviren und treten überwiegend im Sommer und Herbst auf. Aus dem großen Spektrum der klinischen Manifestationen seien einige typische Krankheitsbilder erwähnt:

- Die *Herpangina* (vorwiegend Coxsackie A2, A4–6, A8, A10) tritt überwiegend im Sommer und vor allem bei Kindern und Jugendlichen auf. Klinisch manifestiert sie sich mit akut einsetzendem hohem Fieber, Hals- und Schluckschmerzen sowie einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand. Charakteristisch sind ca. 10–20 früh auftretende, im Durchmesser 1–2 mm große papulovesikuläre Eruptionen mit schmalem hyperämischen Randsaum an den vorderen Gaumenbögen, am weichen Gaumen und an der Uvula. Differenzialdiagnostisch ist die Erkrankung gegenüber einer Angina Plaut-Vincent, Streptokokkenangina, Stomatitis aphthosa oder Stomatitis ulcerosa abzugrenzen.
- Beim *Hand-Fuß-Mund-Exanthem* handelt es sich um eine harmlos verlaufende fieberhafte Erkrankung durch Coxsackie A16, A6 und A10, die ebenfalls vorwiegend Jugendliche befällt. Im Oropharynx, an Händen und Füßen treten Bläschen, später Ulzera auf, die etwas größer, im übrigen Aspekt jedoch denen der Herpangina ähnlich sind.
- Die *Bornholm-Krankheit* (vorwiegend Coxsackie B4 und B3), epidemische Pleurodynie oder Myositis epidemica, beginnt oft schlagartig mit heftigsten Muskelschmerzen, die sich am häufigsten im unteren lateralen Thoraxbereich oder im Epigastrium, seltener in den proximalen Extremitätenmuskeln lokalisieren. Der Schmerz ist stechend und atemabhängig. Heftige Attacken wechseln mit schmerzfreien Intervallen. Häufige Begleiterscheinungen sind Fieber und Kopfschmerzen; katarrhalische Erscheinungen gehören nicht zum typischen Krankheitsbild. Komplikationen sind seröse Meningitis, trockene und seröse Pleuritis, Orchitis, Epididymitis, Perikarditis und Myokarditis.

► **ECHO-Virus-Infektionen.** ECHO-Viren verursachen im Wesentlichen die gleichen Krankheitsbilder wie Coxsackie-Viren. Zudem kommen bei Kindern, seltener bei Erwachsenen, Gastroenteritiden und fieberhafte Exantheme (Boston-Exanthem) vor.

► **Adenovirusinfektionen.** Adenovirusinfektionen verlaufen meist wie eine banale Erkältungskrankheit. Von den über 50 bekannten Serotypen verursachen die meisten Fieber, Pharyngitis oder Konjunktivitis. Häufige Begleitsymptome sind Kopfschmerzen, Myalgien sowie eine schmerzhafte regionäre Lymphadenitis. Bei der Pharyngokonjunktivitis treten gelegentlich Erbrechen, Durchfälle und eine Hepatosplenomegalie auf. In 10–15 % werden Lungeninfiltrate beobachtet.

► **Metapneumovirusinfektion.** Das im Jahre 2001 neu beschriebene Virus ist eine zunehmend erkannte Ursache von Tracheobronchitis, Bronchiolitis, Otitis und Pneumonie bei Kindern und älteren Menschen. Die klinischen Manifestationen umfassen in den meisten Fällen Fieber, Husten bei rund 70 % sowie Rhinitis, Halsschmerzen und Influenza-ähnliche Beschwerden bei 40–50 % der Patienten. Methoden der Virusisolierung und Serologie werden für diagnostische Zwecke entwickelt.

### Influenza

Die eigentliche *Grippe* (Influenza) ist eine akute respiratorische Erkrankung, die zu bakteriellen Sekundärinfektionen (Staphylokokken, Pneumokokken, Haemophilus influenzae) neigt und epidemisch oder pandemisch auftritt. Das Grippevirus ist hochkontagiös (Tröpfcheninfektion). Bis 80 % der Erkrankungen verlaufen subklinisch oder in Form einer leichten Erkältungskrankheit. Schwere Erkrankungen beginnen nach einer Inkubationszeit von 1–2 Tagen mit allgemeinem Krankheitsgefühl, Frösteln und Temperaturanstieg, wobei das Fieber nach 3 Tagen meistens wieder abfällt. Charakteristische Begleiterscheinungen sind Myalgien, Kopfschmerzen (in und hinter den Augen), Halsschmerzen, Husten, Tränenfluss und substernale Schmerzen. Der Auswurf ist spärlich, zäh und gelegentlich leicht blutig.

Die häufigsten Komplikationen sind *Bronchiolitis* und *Bronchopneumonie*, deren Prognose auch heute noch ernst ist. Seltener Komplikationen sind Myokarditis, Perikarditis, Otitis, Mastoiditis, Sinusitis, Meningitis oder Enzephalitis.

► **Vogelgrippe.** In den letzten Jahren kam es vereinzelt zur direkten Transmission von Influenzaviren von Geflügel oder Wasservögeln auf den Menschen. Dazu gehörten Infektionen mit Influenza Typ A Subtyp H5N1 (Hämagglutinin-Antigenstruktur 5, Neuraminidase-Antigenstruktur 1), Subtyp H7N3, H7N7, H7N9, H9N2 oder H10N8, die zu schweren systemischen grippalen Erkrankungen und zu Todesfällen beim Menschen führten.

### Sinusitis

Die *akute Sinusitis* manifestiert sich mit akuten Oberkiefer- oder Kopfschmerzen und Fieber. Es finden sich eine eitrige Rhinitis und eine Druck- oder Klopfdolenz über den Nebenhöhlen. Die Diagnose kann in der Regel ohne bildgebende Verfahren aufgrund der klinischen Manifestationen gestellt werden. Die häufigsten Erreger sind Pneumokokken, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Rhinoviren, seltener Enterobacteriaceae und Influenzaviren.

Bei der *chronischen Sinusitis* stehen chronische Kopfschmerzen im Vordergrund, und es findet sich oft eine aerobe und anaerobe Mischflora.

### Otitis

Die *akute Otitis media* beginnt mit Ohrenschmerzen, Hörschäden und Fieber und wird am häufigsten durch Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pyogenes, Staphylokokken oder Viren verursacht. Anamnestisch findet sich oft ein vorangegangener viraler Infekt der oberen Atemwege. Die Diagnose beruht auf dem otoskopischen Befund eines geröteten und entdifferenzierten Trommelfells.

Differenzialdiagnostisch sind bei Ohrenschmerzen die *Otitis externa* oder die durch Pseudomonas aeruginosa verursachte *nekrotisierende Otitis externa* abzugrenzen.

### Epiglottitis

Durch die Einführung des Haemophilus-influenzae-(Hib)-Impfstoffes wurde dieses vor allem durch Haemophilus influenzae Typ B verursachte Krankheitsbild, das hauptsächlich Klein- und Vorschulkinder befällt, selten. Die akute Epiglottitis ist charakterisiert durch eine schwere Infektion der oberen Atemwege mit Fieber, Schluckschmerzen, Heiserkeit und Schluckbeschwerden.

#### Merke

Bei der akuten Epiglottitis kann es rasch progradient zu einer lebensbedrohlichen Verlegung der Atemwege kommen.



### Bronchitis

Bei der *akuten Tracheobronchitis* ist ein vorerst unproduktiver, im Verlauf produktiver Husten das Leitsymptom. In über 90 % der Fälle sind Viren die Ursache. Die Farbe des Sputums erlaubt es nicht, zwischen viralen und bakteriellen Ursachen zu unterscheiden. Fieber ist häufig bei Patienten mit Influenza-, Parainfluenza-, Adenovirus-, Mycoplasma-pneumoniae- oder Chlamydia-pneumoniae-Infektionen. Bei anderen viralen Infektionen (Rhinovirus, Coronaviren) ist Fieber selten. Dyspnoe tritt nur bei Patienten mit vorgeschädigten Atemwegen auf.

Die *Exazerbation einer chronischen Bronchitis* bei vorbestehender chronischer obstruktiver Pneumopathie (COPD), bei der klinisch ein produktiver Husten im Vordergrund steht, wird bei rund 60 % der Patienten durch Bakterien (Pneumokokken, Haemophilus, Moraxella catarrhalis, Chlamydia pneumoniae) und bei den übrigen durch Viren oder Mycoplasma pneumoniae verursacht.

► **Keuchhusten (Bordetella pertussis, selten Bordetella parapertussis).** Der Keuchhusten ist eine epidemisch vorkommende Kinderkrankheit, die typischerweise in 3 Stadien abläuft:

- Im *Stadium catarrhale* (1–2 Wochen) sind uncharakteristische Symptome wie Schnupfen, subfebrile Tem-

peraturen sowie trockener, vorwiegend nächtlicher Husten die Regel. Es entwickeln sich eine Leuko- und Lymphozytose, zu dieser Zeit ist die Kontagiosität (Tröpfcheninfektion) am höchsten.

- Das *Stadium convulsivum* dauert 2–4 Wochen und ist durch die Hustenparoxysmen, denen sich eine forcierte Inspiration anschließt, charakterisiert. Nach den Anfällen kommt es häufig zum Erbrechen.
- Im *Stadium decrementi* (1–2 Wochen) nehmen die Hustenperioden an Häufigkeit und Intensität ab, die Kinder sind nur noch selten kontagiös. Infolge Verlusts der Impfimmunität sind in den letzten Jahren vermehrt Pertussisfälle bei Erwachsenen aufgetreten.

### Merke



Bei Erwachsenen kann sich Pertussis atypisch manifestieren und zu einem protractierten Husten von über 3 Wochen Dauer und länger, ähnlich wie bei einer Tracheobronchitis, führen.

## 22.4.8 Status febrilis, Husten und Thoraxschmerzen

### Pneumonie

Die wichtigste Erkrankung, die mit dieser Symptomtriade einhergeht, ist die Pneumonie.

► **Erregerspektrum.** Bei älteren Patienten mit einer außerhalb des Krankenhauses erworbenen (*community-acquired*) Pneumonie sind die Erreger gewöhnlich Pneumokokken, seltener gramnegative Bakterien. Tritt die Infektion während eines *Klinikaufenthaltes* auf, kommen in erster Linie Staphylokokken und Enterobacteriaceen in Frage. Bakterielle Pneumonien verlaufen im Allgemeinen akut mit hohem Fieber, Dyspnoe, Husten und Auswurf und, sofern die Pleura mitbeteiligt ist, mit entsprechenden Schmerzen. Pneumokokkeninfektionen sind häufiger bei Alkoholikern und nach Splenektomie.

Bei jüngeren Erwachsenen kommen neben Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* häufiger Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae und Legionellen vor, die eine sog. *atypische Pneumonie* mit unproduktivem Husten, oftmals normaler Lungenauskultation und nicht segmental angeordneten Infiltraten verursachen.

Weitere Erreger einer Pneumonie sind Viren (Influenza, Parainfluenza, Adenoviren, Respiratory Syncytial Virus, Rhinovirus, humanes Metapneumovirus, humanes Bocavirus, Enteroviren, Varicella-Zoster-Virus, Paraechoviren, Masernvirus, Sin-Nombre-Virus und andere Hantaviren [Hantavirus Pulmonary Syndrome], Coronaviren [inklusive das SARS- und MERS-Coronavirus], Mimivirus), Coxiella burnetii, Mycobacterium tuberculosis, nicht tuberkulöse Mykobakterien und in entsprechenden Endemiegebiete-

ten Infektionen mit Pilzen (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*) oder Parasiten (*Paragonimus*, *Dirofilaria*).

Bei *Immunsupprimierten mit zellulärer Immundefizienz* können neben gehäuften bakteriellen Pneumonien auch opportunistische Infektionen durch *Pneumocystis jirovecii*, *Pseudomonas aeruginosa* (► Abb. 22.10), Kryptokokken, Nocardia, *Rhodococcus equi*, *Herpes-simplex*-, *Varicella-Zoster*- und *Zytomegalieviren*, Toxoplasmen und *Strongyloides* auftreten. Bei *neutropenischen* Patienten unter Chemotherapie sind neben den bakteriellen Ursachen vor allem Pilzpneumonien durch Aspergillen und andere opportunistische Pilze gehäuft.

#### ► Erregerabhängige Symptomatik

- Heftige pleuritische Schmerzen sind typisch für die *Pleurodynie*, hervorgerufen durch Coxsackie- oder ECHO-Viren. Ein pulmonales Infiltrat gehört nicht dazu.
- *Abszedierende Pneumonien* und Empyeme durch Staphylokokken sind eine typische Komplikation nach Influenza- oder Masernpneumonien.
- Bei der *Aspirationspneumonie* dominieren anaerobe Keime der Mundflora.
- Ein *Lungenabszess* als Folge einer Aspiration oder eines stenosierenden Bronchialkarzinoms kann ebenso wie das *Pleuraempyem* lang dauernde Fieberzustände, Husten und Pleuraschmerzen verursachen.
- Die häufigste chronische pleuropulmonale Infektion ist die *Tuberkulose*.

► **Chlamydophila-Pneumonie.** Chlamydophila pneumoniae (früher Chlamydia pneumoniae oder Chlamydia TWAR-Stamm) ist – neben den Viren – einer der häufigsten Erreger einer Pharyngitis, Laryngitis und Bronchitis; Pneumonien sind vergleichsweise selten.

Bei etwa der Hälfte der Patienten mit einer Pneumonie findet sich ein biphasischer Krankheitsverlauf, in dem die Pneumonie nach dem Abklingen (oftmals unter antibiotischer Therapie) der bronchitischen und pharyngitischen Beschwerden und einem freien Intervall von 1–2 Wochen auftritt; bei den anderen Patienten bestehen die Symptome gleichzeitig. Klinisch und radiologisch ist das Krankheitsbild nicht von anderen sog. „atypischen“ Pneumonien zu unterscheiden. Die Diagnose kann molekulargenetisch oder serologisch gesichert werden. Nicht alle kommerziell zur Verfügung stehenden serologischen Methoden erlauben die Differenzierung zwischen *C. pneumoniae*, *C. trachomatis* oder *C. psittaci*. Kulturverfahren stehen der Routinediagnostik nicht zur Verfügung.

Die *Psittakose* (Chlamydia psittaci) ist eine akute Infektionskrankheit, die durch Papageien, aber auch andere Vögel übertragen wird. Das Krankheitsbild entspricht dem einer hochfebrilen atypischen Pneumonie. Gelegentlich werden eine Splenomegalie, zentralnervöse Störungen oder eine Epistaxis beobachtet.

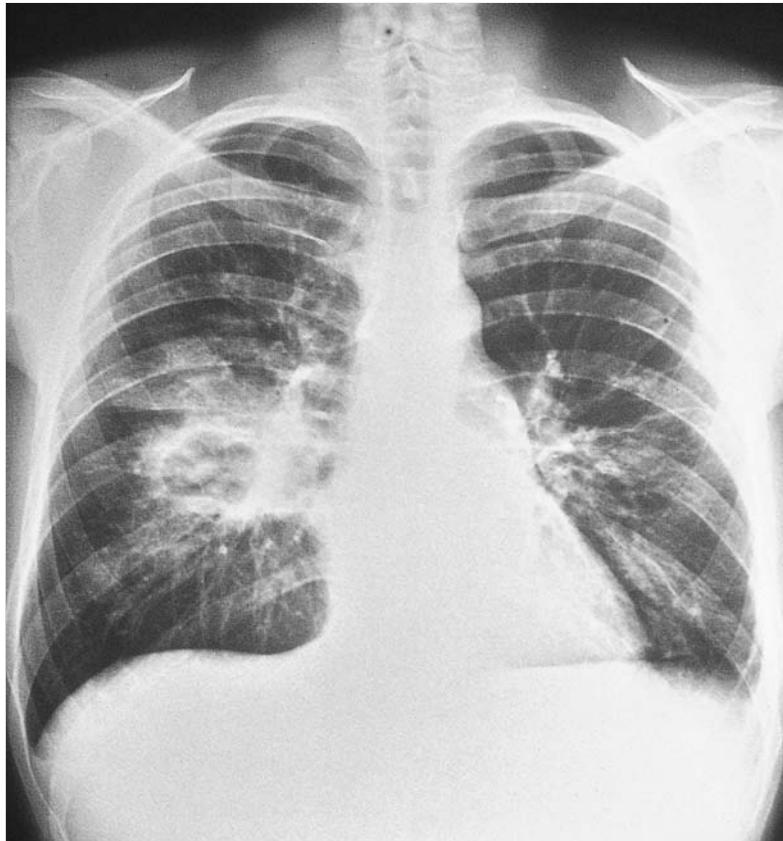


Abb. 22.10 Lungenabszess. Abszess parahilär rechts durch *Pseudomonas aeruginosa* bei HIV-Infektion.

► **Mycoplasma pneumoniae.** *Mycoplasma pneumoniae* verursacht eine sog. „atypische“ Pneumonie, Tracheo-bronchitis, Pharyngitis oder eine hämorrhagische Myrin-gitis.

► **Q-Fieber.** Die Infektion mit *Coxiella burnetii* verläuft in ca. 60 % der Fälle asymptomatisch. Von den symptomati-schen Erkrankungen verlaufen die meisten mild und wer-den deshalb selten diagnostiziert. Schwere Erkrankungen manifestieren sich im Allgemeinen als hochfebrile Pneu-monie mit Kopfschmerzen und deutlich reduziertem All-gemeinzustand. Es fehlt das für Rickettsiosen typische Exanthem. Seltene Komplikationen sind Hepatitis und Endokarditis. Die Diagnose erfolgt mittels serologischem Antikörpernachweis.

► **Legionärskrankheit (*Legionella pneumophila*, ver-schiedene Serotypen).** Es handelt sich um eine systemi-sche bakterielle Erkrankung, die aber vorwiegend die Lungen betrifft. Nach einer Inkubationszeit von 2–10 Ta-geen beginnt sie mit grippeähnlichen Symptomen, später kommen hohes Fieber mit Husten, Thoraxschmerzen und gastrointestinale Beschwerden hinzu. Schließlich kann es zu Verwirrtheit und zu akuter Ateminsuffizienz kommen. Die Letalität beträgt bis zu 15 %. Objektive Zeichen sind neben dem schlechten Allgemeinzustand eine Tachypnoe und feuchte Rasselgeräusche.

Laborchemisch finden sich eine erhöhte Blutsenkung, eine Leukozytose mit Linksverschiebung sowie gelegent-lich Anzeichen für Mitbeteiligung von Leber und Nieren (Proteinurie, Mikrohämaturie). Das Röntgenbild zeigt multiple fleckige Infiltrate mit Tendenz zur Konsolidati-on. Der Erreger nachweis erfolgt mittels Antigennachweis im Urin, serologisch, mittels Gensonde oder kulturell. Der Anstieg des Antikörpertiters tritt allerdings erst zwischen der 3. und 6. Woche nach Erkrankungsbeginn auf, sodass die serologische Diagnose nur epidemiologische Bedeu-tung hat. Die Infektion erfolgt aerogen (z. B. Klimaanla-gen, Whirlpool).

► **Anthrax.** Der Inhalationsanthrax hat eine hohe Sterb-lichkeit. In der Frühphase manifestiert sich die Infektion als oftmals milde, unspezifische fieberrhafte Influenza-ähnliche Erkrankung und stellt hohe differenzialdiagno-sistische Schwierigkeiten. Prominente Beschwerden, die den Inhalationsanthrax von anderen Influenza-ähnlichen Infektionen unterscheiden können, umfassen Atemnot, pleuritische Schmerzen, sehr starkes Schwitzen, Abdomi-nalschmerzen sowie Nausea und Erbrechen. Erkältungs-symptome des Nasen-Rachen-Raums sind dagegen selten. Innerhalb von 3–5 Tagen kommt es zu einem schweren Krankheitsbild mit Schock. Im Thorax-Röntgenbild finden sich häufig ein verbreitertes Mediastinum und im Verlauf pulmonale Verschattungen und Pleuraergüsse. Die Punk-

tion ergibt oftmals blutige Ergüsse. In der Regel zeigen Blutkulturen, sofern sie vor dem Einsatz von Antibiotika abgenommen wurden, innerhalb von 24 h grampositive Stäbchen.

► **SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome).** Ein neuartiges, wahrscheinlich zoonotisches Coronavirus, das SARS-CoV, führte im Jahr 2003 in Südkorea, weiteren südostasiatischen Gebieten, Kanada und anderen Ländern zu einer Epidemie von schweren „atypischen“ Pneumonien mit einer hohen Letalität. Die Ansteckung erfolgt durch direkten oder indirekten Kontakt von Augen, Mund- oder Nasenschleimhäuten mit infektiösen Tröpfchen oder kontaminierten Oberflächen. Das Virus ist hochkontagiös und hat vor allem in Krankenhäusern zu Epidemien unter medizinischem Personal geführt, die nur durch konsequente krankenhaushygienische Isolationsmaßnahmen gestoppt werden konnten.

Die Transmission des Virus findet in der symptomatischen Phase statt. Die höchste Virusmenge im Blut oder in respiratorischen Sekreten wird am Tag 10 der Erkrankung gemessen. Die Inkubationszeit beträgt 2–10 Tage. Es wurden wenige asymptomatische Infektionen oder leichte Erkrankungen dokumentiert, doch verläuft die Erkrankung meistens schwer. Die initialen Symptome sind unspezifisch und umfassen Fieber, Myalgien, Malaise und Husten. Symptome des oberen Respirationstraktes sind selten, kommen aber vor. Hinzu kommt oftmals Diarröh. Im Verlauf können sich Atemnot und eine respiratorische Insuffizienz entwickeln.

Die Laborresultate sind unspezifisch. Das Thorax-Röntgenbild kann in der Frühphase noch unauffällig sein und zeigt im Verlauf meist bilaterale multifokale Konsolidationen. Die Diagnosesicherung erfolgt durch den molekularen Virusnachweis oder die Serologie.

► **MERS (Middle East Respiratory Syndrome).** Ein neuartiges, zoonotisches – vom Kamel auf den Menschen übertragenes – Coronavirus, das MERS-CoV, verursacht seit dem Jahr 2012 im Mittleren Osten schwere Pneumonien mit einer hohen Sterblichkeit. Infizierte Personen, die nach Europa, Südkorea oder andere Länder ausgereist waren, haben außerhalb des Mittleren Ostens zu Übertragungen, insbesondere auch nosokomialen Ansteckungen, geführt. Die Verdachtsdiagnose soll bei Patienten mit einem akuten respiratorischen Syndrom und Fieber, radiologischem Infiltrat und epidemiologischen Kriterien (Aufenthalt auf der arabischen Halbinsel innerhalb der letzten 14 Tage, Kontakt zu einer symptomatischen Person aus dem Endemiegebiet oder enger Kontakt zu einer dokumentiert infizierten Person innerhalb der letzten 14 Tage) erwogen werden. Erkrankte Personen sind aerogen zu isolieren. Die Diagnose wird mittels molekularen Virusnachweises gestellt.

## Tuberkulose

► **Erreger und Infektionsweg.** Häufigster Erreger der Tuberkulose ist seit Sanierung der Rinderbestände (*Mycobacterium bovis*) das *Mycobacterium tuberculosis*. Die Übertragung erfolgt überwiegend durch Tröpfcheninfektion, enterale Übertragungen (*Mycobacterium bovis*) sind selten geworden. Die Übertragungsrate auf immunkompetente Haushaltkontakte beträgt bei offener Tuberkulose etwa 50 %, bei mikroskopisch negativer Lungentuberkulose etwa 5 %. Lediglich etwa 10 % der Infizierten erkranken im Laufe ihres Lebens manifest an einer Tuberkulose; die eine Hälfte innerhalb 1,5 Jahren nach der Primärinfektion, die andere im Verlauf der übrigen Lebensspanne.

► **Primäre Lungentuberkulose, postprimäre Tuberkulose.** Eine unmittelbar nach einer Primärinfektion auftretende, meist akute pulmonale Erkrankung wird als primäre Lungentuberkulose, eine nach hämatogener Metastasierung, oft nach Jahren durch Reaktivierung von Streuselherden sich manifestierende Erkrankung als sog. postprimäre Lungen- bzw. Organ- oder extrapulmonale Tuberkulose bezeichnet.

### Merke



Hauptsächliche Risikofaktoren für die Reaktivierung einer Tuberkulose sind eine HIV-Infektion, gefolgt von Silikose, Karzinomen des Kopf- und Halsbereiches, Hämodialyse und immunsuppressive Therapie.

► **Klinik.** Die Primärinfektion verläuft meistens inapparent. Sowohl eine primäre als auch eine extrapulmonale Tuberkulose können für einen Status febrilis verantwortlich sein. Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme, Angaben über Hämoptoe, therapieresistenter Husten oder ein durchgemachtes Erythema nodosum (► Abb. 22.11) und das Vorliegen von Risikofaktoren müssen bei einem Status febrilis den entsprechenden Verdacht wecken. Das Krankheitsbild der Tuberkulose ist außerordentlich vielseitig. Extrapulmonale Tuberkulosen sind außer bei Patienten mit einer HIV-Infektion selten, sodass die ersten Abklärungen (physikalisch, radiologisch, Sputum mikroskopisch und bakteriologisch) der Lunge gelten. Blutbild und Senkungsreaktion sind nicht charakteristisch verändert, eine Tuberkulinprobe kann (auch bei HIV-Infizierten, sofern keine fortgeschrittene Immunschwäche vorliegt) evtl. weiterhelfen, vor allem, wenn eine Konversion von negativ zu positiv beobachtet werden kann. Bei Patienten mit einer HIV-Infektion ist ein Durchmesser von  $\geq 5$  mm, bei anderen Patienten von  $\geq 10$  mm als positiv zu werten. Für die Diagnose der Tuberkulose entscheidend sind der direkte und kulturelle Erregernachweis. Tuberkulinprobe und Interferon- $\gamma$ -Release-Assay (IGRA) können bei florider Erkrankung negativ bleiben; die Sen-



Abb. 22.11 Erythema nodosum.



Abb. 22.12 Miliartuberkulose. Kleinfleckige Herde in allen Lungenfeldern bei 43-jähriger Patientin.

sitivität des IGRA bei aktiver Tuberkulose beträgt lediglich 70 %.

► **Akute Miliartuberkulose.** Eine massive hämatogene Aussaat (*Tuberkulosepsis Landoozy*) führt zum Bild der disseminierten Tuberkulose (akute Miliartuberkulose) mit Metastasen in Leber, Milz, Meningen, Pleura und Peritoneum. Der Allgemeinzustand ist dabei deutlich beeinträchtigt. Hohes intermittierendes Fieber, Schweißausbrüche, Kopfschmerzen, trockener Husten und zunehmende Dyspnoe sind häufige und charakteristische Symptome. Der Lungenbefall ergibt das klassische miliare Bild (► Abb. 22.12). Die multiplen hirsekorngroßen Herde sind typischerweise über alle Lungenfelder verteilt. Eine überwiegende Lokalisation in den Oberlappen kommt vor und ist differenzialdiagnostisch gegenüber der Lungentuberkulose zu verwerten.

Bei nicht HIV-Infizierten besteht in der Regel eine Anämie, seltener eine Panzytopenie oder Thrombopenie. Im Blutbild findet man häufig eine normale Leukozytenzahl, Leukopenien kommen in 20–30 % der Fälle vor. Typisch sind eine Monozytose, Lympho- und Eosinopenie. Toxische Veränderungen der Leukozyten fehlen. Bei HIV-Infizierten ist das Blutbild meistens durch die Grundkrankheit alteriert. Pathologische Leberfunktionsproben sind häufig und weisen auf eine Cholestase hin. Die Blutsenkungsreaktion ist beschleunigt. Gelegentlich tritt ein ADH-Syndrom mit einer Hypernatriämie auf. Die Tuberkulinprobe ist bei der Miliartuberkulose meistens negativ. Diagnostisch wegweisend ist der histologische Nachweis von epitheloiden Granulomen oder säurefesten Stäbchen in der Leber und im Knochenmark (Biopsien). Granulome in der Chorioidea und eine Splenomegalie kommen in je ca. 10 % vor.

Bei nicht HIV-infizierten Patienten mit einer akuten Miliartuberkulose sind Sputum- und Urinkulturen in je einem Drittel positiv. Aus dem Blut von HIV-Infizierten mit einer disseminierten Tuberkulose lassen sich Mykobakterien häufig kulturell nachweisen.

► **Chronische Miliartuberkulose.** Bei immunkompetenten Patienten kommen neben der akuten Form auch chronische Miliartuberkulosen mit oft wochenlang dauernden Fieberschüben und den oben beschriebenen Allgemeinsymptomen, allerdings in milderer Form vor. Das Lungenröntgenbild weist in der Hälfte der Fälle unspezifische Veränderungen auf, dafür sind extrapulmonale Herde (z. B. Lymphknoten, Knochen) betroffen.

## Nicht tuberkulöse Mykobakteriosen

Als nicht tuberkulöse Mykobakteriosen (Synonym: atypische Mykobakteriosen) werden Erkrankungen durch Mykobakterien bezeichnet, die nicht durch *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M.-bovis-BCG* oder *M. leprae* verursacht werden.

► **Erreger und Nachweis.** Das Vorkommen dieser Mykobakterien ist ubiquitär, die Häufigkeit zeigt allerdings geografische Prädispositionen. Die wenigsten Spezies sind für den Menschen pathogen. Gelegentlich mit einer Lungenerkrankung assoziiert sind *M.-avium-Komplex*, *M. kansassii*, *M. malmoense*, *M. scrofulaceum*, *M. xenopi*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* und *M. genavense*. Häufiger als eine Mykobakteriose liegt jedoch auch beim Nachweis dieser Spezies eine Kolonisation oder Kontamination vor. Zur Diagnose sind deshalb neben einer entsprechenden Klinik der Nachweis eines Isolates aus sterilen Gewebeproben

oder der multiple Nachweis aus unsterilen Materialien und entsprechende histologische Veränderungen (Biopsie) notwendig. Bei HIV-Infizierten mit fortgeschrittener Immundefizienz können nicht tuberkulöse Mykobakterien, am häufigsten M.-avium-Komplex, M. kansasii, M. genavense oder M. haemophilum, im Blut nachgewiesen werden. Wegen der häufigen Resistenz gegen Tuberkulostatika ist eine Identifizierung und Resistenzbestimmung für den therapeutischen Erfolg entscheidend.

► **Klinik.** Nicht tuberkulöse Mykobakteriosen manifestieren sich vor allem als Erkrankung der Lunge bei älteren Personen mit chronischer Lungenkrankheit, der Lymphknoten (vor allem Kinder) und seltener der Haut (M. marinum). Disseminierte Erkrankungen kommen nur bei schweren Grundkrankheiten, insbesondere Immunschwäche bei HIV-Infektion, oder unter immunsuppressiver Therapie vor.

## Nokardiose

Die Nokardiose (*Nocardia asteroides*) ist eine seltene, chronisch-granulomatöse Entzündung, die vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Infektabwehr bevorzugt die Lungen befällt. Das radiologische Bild ist uncharakteristisch. Pneumonische Herde haben eine deutliche Tendenz zur Nekrose und Abszessbildung, was bei pleuranahen Herden zu einem Empyem führen kann. Die klinischen Symptome Nachtschweiß, Status febrilis und produktiver Husten lassen differenzialdiagnostisch am ehesten an eine Tuberkulose denken. Außerdem besteht eine ausgesprochene Tendenz zur hämatogenen Dissemination, wobei in einem Drittel der Fälle das zentrale Nervensystem betroffen wird. Liquorveränderungen sind unspezifisch, Nokardien lassen sich nicht nachweisen. Im Sputum können die grampositiven, variabel säurefesten, schlanken Stäbchen mit echten Verzweigungen entweder direkt mikroskopisch oder in einer aeroben Kultur nachgewiesen werden.

## Perikarditis, Myokarditis

Die Ätiologie der Mehrzahl der Perikarditiden und Myokarditiden ist noch unbekannt. Sowohl bei Säuglingen wie bei Kindern und Erwachsenen können jedoch immer wieder Coxsackie-B-Viren (vorwiegend Coxsackie B2-4) als verantwortliche Erreger eruiert werden. Die Krankheit beginnt mit Fieber, Unwohlsein und früh einsetzenden kardialen Symptomen wie retrosternalem Schmerz, perikarditischem Reiben und Herzvergrößerung. Ein Perikarderguss kann mithilfe der Echokardiografie diagnostiziert werden. Die Mitbeteiligung des Myokards äußert sich in Arrhythmien und eventuell einer Kardiomyopathie.

## Nicht infektiöse Erkrankungen

Nicht infektiöse Ursachen von Fieber und pulmonalen Beschwerden sind die Lungenembolie, Lungeninfarkt, chemisch induzierte Pneumonitis nach Aspiration von Magensaft, nekrotisierender Lungentumor, allergische Alveolitis und interstitielle Pneumonie. Diese Erkrankungen können im Allgemeinen mit einer sorgfältigen Anamnese, Thorax-Röntgenbild und Lungenfunktion diagnostiziert werden.

Beim Myokardinfarkt und der Perikarditis dominieren die Thoraxschmerzen. In den ersten Tagen sind Temperaturen von 38 °C beim Infarkt häufig, und auch bei der viralen Perikarditis kann Fieber auftreten. EKG und Enzymverlauf bzw. Auskultation und Echokardiografie sind diagnostisch wegweisend.

Nitrofurantoin und Bleomycin können sowohl Fieber wie auch Infiltrate verursachen.

## 22.4.9 Status febrilis und Ikterus

Beim Auftreten dieser beiden Symptome muss in erster Linie abgeklärt werden, ob der Ikterus prä-, intra- oder posthepatisch bedingt ist.

### Prähepatitischer Ikterus

► **Hämolyse.** Verschiedene Erreger (Malaria, Babesien, Clostridium perfringens, *Mycoplasma pneumoniae*) sind imstande, eine Hämolyse zu bewirken, die am Hämoglobinabfall, an der Retikulozytose und der Erhöhung der LDH und des unkonjugierten Bilirubins erkennbar ist. Patienten mit Sichelzellanämie, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel oder paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie können auch im Rahmen einer Infektion eine hämolytische Krise durchmachen.

### Hepatischer Ikterus

► **Infektionskrankheiten.** Fieber kann ein Prodrom der akuten viralen Hepatitis durch Hepatitis-A-, -B-, -C- oder -E-Viren sein. Mononukleose und Zytomegalie verursachen in einem hohen Prozentsatz Fieber und abnorme Leberenzyme, allerdings ist die Hyperbilirubinämie nicht sehr ausgeprägt. Bei Q-Fieber, Legionellose und Leptospirose ist die Situation ähnlich. Bei einer schwer verlaufenden Sepsis mit Pneumokokken, Klebsiellen, Salmonellen, *Bacteroides fragilis*, *E. coli* oder Streptokokken ist ein Ikterus häufig. Bei der Miliartuberkulose ist ein Leberbefall praktisch immer nachzuweisen. Er äußert sich aber nur selten in Form eines Ikterus, hingegen sind Leberenzymveränderungen, vor allem eine Cholestase, typisch. Die Diagnose sichert in dieser Situation der biotische Nachweis einer granulomatösen Hepatitis.

► **Lokalisierte bakterielle Infektionen.** Wenn sich eine Perityphlitis oder ein divertikulitischer Abszess hämatogen in Form von septischen Embolien via Mesenterialvenen und Pfortader ausbreitet, kann eine *Pylephlebitis* mit multiplen intrahepatischen Abszessen auftreten. Diese kommunizieren nicht mit dem Gallengangssystem wie die Abszesse, die als Folge einer Cholangitis entstehen. Die klinischen Folgen sind eine Hepatomegalie mit Ikterus, Oberbauchschmerzen rechts, Fieber und Schüttelfröstern. Diese Symptomatik ist auch typisch für den *Leberabszess*, der als Folge einer Sepsis, eines Bauchtraumas oder idiopathisch auftritt. Allerdings können ein solitärer, aber auch multiple Leberabszesse ohne Lokalsymptome als Fieber unbekannten Ursprungs verlaufen.

Die entscheidenden diagnostischen Maßnahmen sind die bildgebenden Verfahren. Damit wird auch eine gezielte Feinnadelpunktion ermöglicht. Kulturell werden am häufigsten Streptokokken, Anaerobier und Enterobacteriaceen gefunden.

► **Parasitäre Infektionen.** Nach Aufenthalten in südlichen Ländern ist ein *Amöbenabszess* möglich. Diese sind meistens solitär und größer als die bakteriellen Abszesse. Die Gram-Färbung des Abszessinhaltes und die Kultur sind negativ. Nur selten findet man Trophozoitien im Punktat; die Stuhlparasitologie kann bezüglich Amöben negativ sein. Dafür ist der Nachweis von Antikörpern gegen Amöben praktisch immer positiv.

► **Medikamente.** Im Weiteren sind die hepatotoxischen medikamentösen Nebenwirkungen zu erwähnen, die vor allem nach Isoniazid, Rifampicin, Hydantoin, Halothan und  $\alpha$ -Methyldopa auftreten.

► **Paralleles Auftreten von Ikterus und Fieber.** Die Assoziation Ikterus und Status febrilis muss nicht kausal sein. So kann z. B. eine vorbestehende stumme Leberzirrhose im Rahmen einer schweren Infektionskrankheit dekompensieren oder bei einem chronischen Äthylabusus und alkoholischer Hepatitis kann eine Tuberkulose oder Lobarpuemonie auftreten und so einen Status febrilis und Ikterus verursachen.

## Posthepatischer Ikterus

► **Gallenwegserkrankungen.** Die *Cholangitis* ist eine gefürchtete Komplikation einer *Choledocholithiasis*, die zu einem partiellen oder vollständigen Verschluss des Gallenganges geführt hat. Im Gegensatz zur Obstruktion durch Tumor oder Gallengangsstruktur ist die aszendierende Infektion bei einer persistierenden Choledocholithiasis häufig.

## Merke

Fieber, Schüttelfrösste, verbunden mit Oberbauchschmerzen rechts und einem Ikterus, und eine Anamnese mit Oberbauchkoliken sind sehr suggestiv für eine Cholangitis.

► **Diagnostik.** Laborchemisch imponieren die Erhöhung des konjugierten Bilirubins, die Cholestase und die Bilirubinausscheidung im Urin. Diagnostisch entscheidend sind Sonografie, endoskopische retrograde Darstellung des Ductus choledochus und evtl. pancreaticus und schließlich die perkutane transhepatische Füllung des Gallengangssystems.

► **Differenzialdiagnostische Abgrenzung.** Differenzialdiagnostisch sind neben der Cholangitis die *Cholezystitis* und *Pankreatitis* zu erwähnen. Bei der Cholezystitis können gleichzeitig vorhandene Gallengangsteine oder ein Ödem des Choledochus, bei der Pankreatitis das Ödem des Pankreaskopfes die Cholestase verursachen.

► **Erregerspektrum.** Das Erregerspektrum der Cholangitis und Cholezystitis umfasst vor allem Enterobacteriaceae, Enterokokken und Anaerobier. Exotische Ursachen eines Ikterus sind die Faszioliasis und andere, vor allem in Südostasien endemische Leberegel. *Fasciola hepatica* führt zuerst zu einer parenchymatösen Leberentzündung, erhöhte Transaminasen, Hepatomegalie und Eosinophilie. Im Verlauf der Erkrankung kann es zu einem posthepatischen Ikterus kommen.

## 22.4.10 Status febrilis und Splenomegalie

Splenomegalie und Fieber sind häufig bei lymphomyeloproliferativen Erkrankungen sowie Infektionen, seltener bei Retikuloendotheliosen und chronischen hämolytischen Anämien. Die wichtigsten Krankheitsbilder mit diesen beiden Leitsymptomen sind in ►Tab. 22.14 zusammengestellt. Seltener Ursachen bei uns sind Malaria, viszerale Leishmaniose, Schistosomiasis, Echinokokkose, Trypanosomiasis, Rickettsiosen und Rückfallfieber. Eine akute Pneumonie, heftige Kopfschmerzen, Splenomegalie und Fieber wecken den Verdacht auf eine Psittakose. Zu den nicht infektiösen entzündlichen Ursachen einer Splenomegalie zählen der Morbus Still, das Felty-Syndrom und der systemische Lupus erythematoses.

Tab. 22.14 Differenzialdiagnose von Fieberzuständen, die mit Splenomegalie einhergehen.

	Typhus	infektiöse Endokarditis	Miliartuberkulose	Hodgkin-Lymphom	Mononukleose	Brucellose
Beginn	Ende 1. Woche	allmählich	allmählich	allmählich	2.–3. Woche	allmählich
Senkungsreaktion	langsam ansteigend	stark beschleunigt	mäßig beschleunigt	normal oder beschleunigt	mäßig beschleunigt	langsam ansteigend
Schüttelfrösche	selten	häufig	selten	fehlen	fehlen	fehlen
Leukozytenzahl	vermindert	vermehrt bis normal	normal	normal	normal bis erhöht	normal bis vermindert
Lymphozyten	je nach Stadium normal bis vermehrt	vermindert	stark vermindert	vermindert	stark vermehrt (monozytoid Formen)	vermehrt
toxische Veränderungen der Neutrophilen	zunehmend	ausgeprägt	fehlen	variabel	fehlen	fehlen
Eosinophile	fehlen immer	vermindert	vermindert	vermehrt	normal	eher vermindert
Blutkulturen	positiv	positiv	negativ*	negativ	negativ	seltener positiv
Diagnose	Blutkultur	Blutkultur	Histologie (Leber, Lymphknoten)	Histologie (Lymphknoten)	Blutbild, Serologie	Serologie (Blutkultur)

\* außer bei HIV-Infektion

## 22.4.11 Status febrilis und Diarröhö

Die Differenzialdiagnose der *nicht infektiösen* Diarröhö wird in Kap. 11 besprochen.

### Intestinale Infektionen

Die Differenzialdiagnose von intestinalen Infektionen orientiert sich an epidemiologischen und pathogenetischen Überlegungen.

► **Pathogenetische Aspekte.** Pathogenetisch werden nicht entzündliche, entzündliche und systemische intestinale Infektionen unterschieden:

- **Nicht entzündliche intestinale Infektionen:** Das Erreger-spektrum umfasst *Vibrio cholerae*, enterovirulente *E. coli*, in Nahrungsmitteln Toxine bildende Bakterien sowie Viren. Die wässrige Diarröhö, die in der Regel afebril verläuft, entsteht durch Enterotoxine oder Adhärenz der Erreger an das Epithel des proximalen Dünndarms. Im Stuhl finden sich in der Regel keine Leukozyten.
- **Entzündliche intestinale Infektionen:** Die Erreger – Shigellen, enterovirulente *E. coli*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile* – invadieren das Darmepithel oder bilden Zytotoxine. Klinisch manifestiert sich die Infektion als Dysenterie. Dabei handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung des Kolons, oft assoziiert mit Blut und Eiter im Stuhl. Häufig leiden die Patienten unter Abdominalschmerzen, Krämpfen und Fieber.
- **Enterisches Fieber:** Die Erreger – *Salmonella typhi* und *Yersinia enterocolitica* – können die Darmwand des dis-

talen Dünndarms penetrieren und führen zu einem systemischen fieberhaften Krankheitsbild.

► **Epidemiologische Aspekte.** Epidemiologisch lässt sich das mögliche Erregerspektrum differenzialdiagnostisch wie folgt einengen:

- **Außerhalb des Krankenhauses erworbene Diarröhö (community-acquired):** *Campylobacter*, nicht typhöse Salmonellen, enterovirulente *E. coli* und Viren sind bei Personen in nicht tropischen Klimazonen die häufigsten Ursachen von Diarröhö.
- **Nosokomiale Diarröhö:** Meist handelt es sich um *Clostridium difficile*.
- **Diarröhö in tropischen Ländern:** Am häufigsten finden sich enterotoxigene *E. coli*, Shigellen oder Salmonellen, seltener Protozoen oder Würmer.
- **Diarröhö bei Kindern:** Die häufigsten Ursachen sind Rotaviren oder Astroviren.
- **Diarröhö bei immunkompromittierten Personen:** Bei Patienten mit zellulärer Immundefizienz (HIV-Infektion, Z. n. Organtransplantation) sind Infektionen durch opportunistische Protozoen (Kryptosporidien, Mikrosporidien), nicht tuberkulöse Mykobakterien und Zytomegalievirus häufig. Neutropenische Patienten sind gefährdet durch nosokomiale Bakterien und können das schwere und lebensbedrohliche Bild der neutropenischen Enterokolitis entwickeln. Ein selektiver IgA-Mangel mit folliculärer nodulärer Hyperplasie im Dünndarm kann zu chronischer Diarröhö und Malabsorption führen und ist häufiger assoziiert mit *Giardia lamblia*-Infektionen.

## Erreger von Diarröhö

- **Campylobacter.** Campylobacter jejuni, seltener Campylobacter coli, verursacht eine akute, gelegentlich febrile Enteritis mit Durchfall, abdominalen Krämpfen, Nausea und Erbrechen. In den meisten Fällen klingt die Erkrankung innerhalb von 1–4 Tagen ab, etwa 20 % der Patienten sind 1–2 Wochen symptomatisch. Im Stuhl findet man Blut oder Schleimaufklagerungen, mikroskopisch sind auch Granulozyten nachweisbar. Eine *reaktive Arthritis* wird bei HLA-B27-positiven Patienten beobachtet; andere seltene Komplikationen sind Meningitis, Endokarditis, Cholezystitis und Pankreatitis. Die Übertragung auf den Menschen geschieht durch kontaminierte Ess- und Trinkwaren, seltener durch infizierte Tiere.
- **Salmonellen.** Es werden nicht typhöse und typhöse Salmonellen unterschieden.
- **Enteritische (nicht typhöse) Salmonellose:** Diese nahrungsmittelassoziierte Erkrankung ist eine Zoonose. Die Symptome können nach einer Inkubationszeit von 6–48 h auftreten und äußern sich in Fieber, Nausea, Erbrechen, wässrigen Durchfällen, selten mit Blut- oder Schleimbeimengungen, sowie krampfartigen Abdominalschmerzen. Septische Verlaufsformen sind außer bei Säuglingen und immunsupprimierten (vor allem bei HIV-infizierten) Patienten selten.
- **Typhus abdominalis:** Das Erregerreservoir von *Salmonella typhi* ist der Mensch. Die klinischen Manifestationen beginnen nach einer afebrilen bis subfebrilen Inkubationszeit von durchschnittlich 10 Tagen typischerweise mit Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit, Frösteln, Kopfschmerzen und Hustenreiz. Innerhalb einer Woche tritt ein Temperaturanstieg bis auf 40 °C auf. Manchmal besteht initial eine Obstipation, seltener eine Diarröhö. Bei erhaltener örtlicher und zeitlicher Orientierung wird der unbehandelte Patient abwechselungsweise apathisch oder erregt, manchmal delirös. Die *Roseolen* (hellrote, blasse, ovale, wegdrückbare makulopapulöse Effloreszenzen) (► Abb. 22.13) treten in etwa der Hälfte der Fälle erstmals zwischen dem 7. und 10. Krankheitstag auf. Sie sind ausschließlich im unteren Thoraxgebiet, über dem Abdomen und am Rücken lokalisiert. Gelegentlich wird auch ein Enanthem beobachtet. Weitere typische Befunde sind eine Splenomegalie und eine relative Bradykardie trotz hohen Fiebers, eine Leukopenie mit deutlicher Linksverschiebung und fehlenden Eosinophilen. Diagnostisch sind Blutkulturen. In 15–20 % der Fälle kommt es zum Rezidiv.
- **Paratyphus.** Das Krankheitsbild des Paratyphus B verläuft oftmals milder, kann aber meist klinisch nicht vom Typhus unterschieden werden; die Differenzialdiagnose erfolgt bakteriologisch.



Abb. 22.13 Roseolen bei Typhus abdominalis.

- **Shigellen.** Bei den Shigellosen (bakterielle Ruhr) sind blutige oder schleimige Stühle (Dysenterie) häufiger, da Shigellen im Gegensatz zu den Salmonellen Epithelzerstörungen mit Ulzerationen verursachen.

- **Enterovirulente Escherichia coli.** Die Identifizierung der enterovirulenten *E. coli* erfolgt mittels molekulargenetischer Methoden.
  - Die *enterotoxischen* *E. coli* (ETEC) sind die häufigste Ursache von wässriger, meist afebriler Reisediarröhö.
  - Zunehmend wird das sporadische und epidemische Auftreten von vor allem durch Nahrungsmittel übertragenen *verotoxinbildenden enterohämorrhagischen* (EHEC) *E. coli* (z. B. *E. coli* O157:H7 und andere Serotypen) beobachtet. Sie verursachen klassischerweise eine blutige Diarröhö und können vor allem bei Kindern und älteren Personen selten zu einem hämolytisch-urämischen Syndrom oder einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura führen. Die klinischen Manifestationen sind aber oftmals sehr unspezifisch, und die Diarröhö ist nicht immer blutig.
  - Die Pathogenese und die klinischen Manifestationen der *enteroinvasiven* *E. coli* (EIEC) entsprechen denen der Shigellose.
  - Die *enteropathogenen* *E. coli* (EPEC) sind vor allem Ursache der sporadischen und epidemischen Säuglingsdiarröhö.
  - Die molekulargenetisch noch nicht endgültig charakterisierten Stämme von *enteroaggregativen* (EAggEC) und *diffus adhärenten* *E. coli* (DAEC) wurden vor allem mit Diarröhö bei Kindern in Entwicklungsländern assoziiert.

► **Yersinia pseudotuberculosis und Y. enterocolitica.** Diese Anthrozoonose manifestiert sich bei Kindern und Jugendlichen in einem appendizitisartigen Krankheitsbild mit Status febrilis, Leukozytose und einem akuten Abdomen. Die Diagnose erfolgt kulturell (Blut, Stuhl) und serologisch (Titeranstieg nach 1–2 Wochen!). Beim Erwachsenen können enteritische Symptome (*Yersinia enterocolitica*) und sehr selten eine septische Verlaufform vorkommen. Letztere findet sich vor allem bei Immunsuppression, Diabetes mellitus, Alkoholismus und chronischen Lebererkrankungen. Einer Yersinienenteritis folgen in etwa 10–30 % eine Oligo-(seltener Poly-)Arthritis und ein Erythema nodosum (► Abb. 22.11).

► **Tropheryma whipplei.** Der *Morbus Whipple* ist eine bakterielle Multiorganerkrankung, die durch Tropheryma whipplei verursacht wird. In einer frühen Phase der Erkrankung dominieren meist Allgemeinsymptome, Gelenkschmerzen, eine Lymphadenopathie und oftmals Fieber. Später auftretende Manifestationen sind chronische Diarröhö mit oder ohne Malabsorption, Gewichtsverlust, Hyperpigmentation, Endokarditis und zentralnervöse Störungen. Pathognomonische histologische Befunde sind Gewebeinfiltrationen mit Makrophagen, die PAS-positive Einschlüsse enthalten. Zusätzlich zum Nachweis aus intestinalen Biopsien konnte der Erreger bei okulären oder zentralnervösen Beschwerden, bei Endokarditis sowie bei Spondylitis inzwischen aus entsprechenden Materialien mittels molekulargenetischer Methoden nachgewiesen werden.

► **Vibrio cholerae.** Nach einer Inkubationszeit von Stunden bis 5 Tagen, im Mittel 2–3 Tagen, treten infolge einer Enterotoxinwirkung bei 25–50 % der mit *Vibrio cholerae* oder mit der El-Tor-Variante Infizierten Durchfälle ohne Krämpfe oder Fieber auf, die anfänglich breiig braun, später wässrig (fehlende Gallenfarbstoffe) und in schweren Fällen wie „Reiswasser“ aussehen. Die Stuhlvolumina schwanken zwischen 1 und 10 l/24 h. Infolge des Wasserlustes und/oder der Azidose kommt es zu Übelkeit und Erbrechen. In fortgeschrittenen Fällen ist der Hautturgor massiv vermindert (Haut in Falten abhebbar), und es kommt zu einer extrarenalen Niereninsuffizienz. Die Diagnose einer Cholera kann evtl. bereits mikroskopisch (kommaförmige, rasch bewegliche Vibrionen), sicher jedoch kulturell aus dem Stuhl gestellt werden. Asymptomatische Ausscheider bilden das Erregerreservoir.

► **Clostridium difficile.** Die pseudomembranöse Kolitis als Folge einer nosokomialen Infektion oder assoziiert mit Antibiotikatherapie wird durch Toxine von *Clostridium difficile* hervorgerufen.

► „**Lebensmittelvergiftungen**“. *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens* und *Staphylococcus aureus* können ex vivo in Nahrungsmitteln oder in vivo Toxine bilden, die eine akute wässrige Diarröhö mit Nausea verursachen.

### Merke

Durch *Clostridium botulinum* gebildete Neurotoxine verursachen Nausea, Erbrechen, Durchfall und innerhalb von 18–36 h eintretende Lähmungen.

► **Tuberkulose.** Die heute seltene Darmtuberkulose geht oft mit Allgemeinsymptomen, Fieber und chronischer Diarröhö einher und ist oftmals selbst mittels endoskopischer Biopsie nur schwierig zu diagnostizieren.

► **Viren.** Die häufigen gastrointestinalen Viren (Noroviren, Rotaviren, Astroviren, enterische Adenoviren) verursachen Erkrankungen, die nur gelegentlich von Fieber begleitet sind, aber durch die z.T. massive Dehydrierung eine hohe Morbidität und, vor allem in Entwicklungsländern, auch Sterblichkeit zur Folge haben können.

► **Intestinale Parasiten.** Von den parasitär bedingten Diarrhöen können eine schwere Amöbendysenterie und ein Hyperinfektionssyndrom mit *Strongyloides stercoralis* febril verlaufen, während Patienten mit *Lambliasis* afebril bleiben. Eine Malaria bei Tropenrückkehrern kann sich initial als febrile „Reisediarröhö“ manifestieren.

Bei Immundefizienten (vor allem HIV-infizierten Patienten) gehören die Kryptosporidiose und Mikrosporidiose (Mikrosporidienarten: *Enterocytozoon bieneusi* und *Encephalitozoon intestinalis*) zu den häufigsten Ursachen einer chronischen Diarröhö. Diese Parasiten werden aber auch zunehmend als Ursache einer selbstlimitierenden Diarröhö bei immungesunden Reisenden sowie in den Tropen lebenden Kindern und Erwachsenen erkannt. *Cyclospora cayetanensis* wird ebenfalls zunehmend bei Reisenden, Kindern und Erwachsenen in den Tropen und bei durch kontaminierte Nahrungsmittel verursachten Epidemien diagnostiziert.

Intestinale Wurmerkrankungen verursachen in der Regel kein Fieber.

## 22.4.12 Status febrilis und Abdominalschmerzen

Nicht infektiöse Abdominalerkrankungen werden in Kap. 33 besprochen.

### Intraabdominale Infektionen

Die Einleitung einer adäquaten Therapie bei Verdacht auf eine intraabdominale Infektion ist oftmals zeitlimitiert, da die Sterblichkeit bei Zeitverzögerungen sehr rasch ansteigen kann. Obwohl eine spezifische Diagnose immer angestrebt werden soll, sind therapeutische Interventionen vor der Etablierung einer Diagnose manchmal unumgänglich. Die wichtigsten Entscheidungsgrundlagen sind anamnestische Angaben der Patienten, insbesondere die

genaue Beschreibung der Beschwerden und deren zeitlicher Verlauf. Die Diagnose intraabdominaler Infektionen beruht primär auf klinischen Befunden. Zeitverzögernde bildgebende Verfahren oder Laboruntersuchungen sind häufig nicht hilfreich.

### Peritonitis

Unter Peritonitis wird eine Entzündung des Peritoneums oder von Teilen desselben verstanden. Die peritoneale Entzündungsreaktion, die zur Sequestration von großen Flüssigkeitsmengen führt und die Entzündungskaskade triggert, hat fast immer schwere systemische Auswirkungen und kann Sepsis, Organdysfunktion und Schock zur Folge haben.

► **Erregerspektrum.** Das Erregerspektrum, das bei intraabdominalen Infektionen isoliert wird, stammt vorwiegend aus dem Darm oder assoziierten Hohlorganen und umfasst *aerobe* (*Escherichia coli*, andere Enterobacteriaceae, Enterokokken, andere Streptokokken, *Pseudomonas* u. a.) und *anaerobe* (*Bacteroides fragilis*, andere *Bacteroides* spp., Clostridien u. a.) Keime.

► **Klinik.** Neben systemischen entzündlichen Zeichen sind die äußerst starken, nicht nachlassenden und durch Bewegung stärker werdenden Abdominalschmerzen und die peritonitischen klinischen Zeichen differenzialdiagnostisch leitend.

#### Merke



In der Intensität nachlassende Schmerzen können auf eine Lokalisierung des entzündlichen Prozesses, zunehmende Schmerzen auf eine Ausbreitung einer Peritonitis hinweisen.

Die Temperatur beträgt meist zwischen 38 und 40 °C. Inappetenz, Nausea, Durstgefühl, Fiebergefühl und Frösteln sind begleitende Symptome.

► **Diagnostik.** Im Blutbild findet sich eine Leukozytose oder eine Linksverschiebung bei normaler Leukozytenzahl. In der konventionellen Röntgenaufnahme des Abdomens imponieren die Zeichen eines paralytischen Ileus. Abszesse lassen sich mit bildgebenden Verfahren darstellen.

► **Primäre Peritonitis.** In weniger als 1 % der Peritonitiden liegt eine *spontan bakterielle primäre Peritonitis* vor. Das Krankheitsbild tritt vor allem bei Kindern, Patienten mit Leberzirrhose (insbesondere bei Aszites) und bei nephrotischem Syndrom auf. Die häufigsten Erreger sind Pneumokokken, *E. coli* und Streptokokken der Gruppe A. Die Infektion erfolgt auf hämatogenem Weg, per conti-

nuitatem aus dem supradiaphragmatischen oder retroperitonealen Raum oder direkt aus dem weiblichen Genitaltrakt. Die Diagnose wird gesichert durch den kulturellen Nachweis der Erreger aus dem Peritonealraum. Die Beschwerden und die klinischen Befunde sind in der Regel weniger akut und entwickeln sich langsamer als bei der sekundären Peritonitis.

Die *tuberkulöse Peritonitis* entsteht durch hämatogene Streuung, meistens ausgehend von einem pulmonalen Herd. Abdominalschmerzen, Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Aszites sind die häufigsten Symptome. Zur Diagnosestellung ist meist eine laparoskopische Exploration notwendig, bei der multiple Tuberkel auf dem Peritoneum gesehen werden können.

Die *Perihepatitis* (Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom) wird durch Gonokokken oder Chlamydien verursacht.

► **Sekundäre Peritonitis.** Perforationen durch eine nekrotisierende Läsion im Verlauf des Gastrointestinaltraktes oder eines anderen abdominalen Organs oder eine Perforation durch ein Trauma oder nach einem abdominalen Eingriff sind die Ursachen einer sekundären Peritonitis. Meist findet sich ein polymikrobielles Erregerspektrum von aeroben und anaeroben Darmkeimen.

Bei Patienten mit *chronischer ambulanter Peritonealdialyse* (CAPD) finden sich Erreger von intestinalen oder extraabdominalen Quellen.

► **Tertiäre Peritonitis.** Bei einer persistierenden diffusen, sog. tertiären Peritonitis besteht das klinische Bild einer okkulten Sepsis ohne fassbaren Fokus. Die Patienten weisen subfebrile bis febrile Temperaturen auf. Oftmals werden Bakterien von niedriger Pathogenität (koagulasenegative Staphylokokken), *Pseudomonas* spp. oder Pilze aus dem Peritonealraum isoliert, die z. T. während einer antibiotischen Therapie selektioniert wurden. Solche Infektionen sind oftmals mit einer antibiotischen und chirurgischen Therapie nur schwer zu beeinflussen, was auf eine Störung der lokalen oder systemischen Infektabwehr hindeutet.

### Intraabdominale Abszesse

► **Ursachen.** Ursachen von intraabdominalen Abszessen sind:

- eine unvollständige Abheilung einer diffusen Peritonitis, bei der eine lokalisierte Infektionpersistiert und in der Folge abszediert,
- eine spontane oder traumatische Perforation des Intestinaltraktes,
- ein postoperatives Leck einer chirurgischen Anastomose im Intestinaltrakt.

► **Klinik.** Die unterschiedlichen Lokalisationen von intraabdominalen Abszessen führen zu unterschiedlichen klinischen Manifestationen. Lokalisierte Schmerzen, Nau-

sea, Erbrechen oder Diarrhö sowie peritonitische Zeichen bei der Untersuchung sind häufig bei intraperitonealen Abszessen, Milz- und Leberabszessen oder Cholezystitis. Bei älteren Patienten können die Beschwerden subakut und die Befunde weniger ausgeprägt sein.

### Merke

M!

Einige Vorerkrankungen prädisponieren zu intraabdominalen Abszessen, wie z. B. der Morbus Crohn (intra-peritoneale, retroperitoneale Abszesse und bakterielle Endokarditis), Gallenwegserkrankungen (Leberabszesse) oder die Pankreatitis (Pankreasabszesse).

## Viszerale Abszesse

Abszesse von Viszeralorganen sind bei intraabdominellem Fokus meist polymikrobiell. Bei einer hämatogenen Streuung aus extraabdominalen Quellen können auch Keime isoliert werden, die nicht im Intestinaltrakt vorkommen.

- *Abszesse des Pankreas* entwickeln sich als Komplikation einer Pankreatitis, nach ERCP oder selten nach einem penetrierenden Ulcus duodeni oder einer Sekundärinfektion einer pankreatischen Pseudozyste.
- *Bakterielle Leberabszesse* sind in seltenen Fällen die Folge von Cholezystitis, Appendizitis, Divertikulitis und Peritonitis oder können nach einer Lebertransplantation oder bei chronischen granulomatösen Erkrankungen auftreten.
- Die *hepatosplenische Candidainfektion* ist eine Komplikation bei Patienten mit lang anhaltender Neutropenie, vor allem nach Therapie einer akuten Leukämie oder nach Knochenmarktransplantation.
- Leberabszesse durch *Entamoeba histolytica* sind in 3–9 % eine Komplikation einer Amöbenkolitis. Leitsymptome von Leberabszessen sind Fieber und Frösteln. Die lokalisierten Schmerzen können manchmal leichter Natur sein oder gar fehlen.
- Bei der *zystischen Echinokokkose* (*Echinococcus granulosus*) stehen die Symptome einer zunehmenden Raumforderung im Vordergrund. Die *alveolare Echinokokkose* (*Echinococcus multilocularis*) ist eine destruierende Infektion, die klinisch wie ein Leberzellkarzinom verlaufen kann.
- *Milzabszesse* entstehen infolge einer Bakterämie als Komplikation einer bakteriellen Endokarditis, disseminierten Tuberkulose oder Salmonelleninfektion, nach Traumata oder bei Milzinfarkten (z. B. bei Patienten mit Sichelzellanämie). Bei den meisten Patienten sind lokalisierte Schmerzen und hohes Fieber vorhanden.

## Spezifische Ursachen von intra-abdominalen Infektionen

Lokalisierte Schmerzen, Fieber und zunehmende peritonitische Zeichen lassen differenzialdiagnostisch an eine akute Appendizitis, Divertikulitis, Cholezystitis oder Adnexitis denken. Bei schwer granulozytopenischen Patienten kann sich eine nekrotisierende Enterokolitis ähnlich wie eine Appendizitis oder Divertikulitis manifestieren. Ebenso kann eine zäkale Aktinomykose das klinische Bild einer Appendizitis imitieren.

## 22.4.13 Status febrilis, Dysurie und Pollakisurie

Infektionen der Harnwege mit sehr unterschiedlicher Lokalisation können eine Dysurie und/oder Pollakisurie verursachen. Weitere Symptome vonseiten des Urogenitaltraktes sind Ausfluss aus der Urethra, Schmerzen in der Blasen- oder Lendengegend, Gesäß, Perineum, Rektum, Skrotum und Labien. Neben der klinischen Symptomatik spielt die differenzierte Analyse des Urins eine wichtige Rolle in der Diagnostik der febrilen Harnwegserkrankungen. Die mikroskopische und chemische Untersuchung sowie die semiquantitative Keimzählung sind dabei die wichtigsten Elemente.

22

## Urethritis

Brennen beim Wasserlassen, Ausfluss und eine Leukozyturie in der ersten Portion einer Drei-Gläser-Probe kennzeichnen die Urethritis, welche am häufigsten durch Gonokokken, Chlamydien, Trichomonaden und seltener durch Candida oder Herpes-simplex-Viren, Mycoplasma hominis und Ureaplasma urealyticum hervorgerufen wird. Systemische Zeichen wie Fieber fehlen im Allgemeinen. Die anogenitalen Formen der Gonokokkeninfektionen verlaufen bei der Frau häufig, beim Mann seltener asymptomatisch.

## Asymptomatische Bakteriurie

Die asymptomatische Bakteriurie ist sehr häufig bei älteren Personen und hat bei diesen überhaupt keine klinische Relevanz, auch wenn oftmals fälschlicherweise Änderungen der Vigilanz oder andere Änderungen des Gesundheitszustandes mit dem Nachweis von Bakterien im Urin assoziiert werden. Die asymptomatische Bakteriurie ist nur behandlungsbedürftig während der Schwangerschaft und bei Nierentransplantierten. In allen anderen Situationen hat die asymptomatische Bakteriurie keine klinischen Konsequenzen und führt nicht zu urologischen oder anderen Komplikationen.

## Akute unkomplizierte Harnwegsinfektion bei der Frau

Die akute unkomplizierte Harnwegsinfektion („akute Zystitis“) tritt vor allem bei Frauen auf und ist gekennzeichnet durch Dysurie, Pollakisurie und Unterbauchschmerzen. Die häufigsten Erreger sind *E. coli* (70–80 %) und *Staphylococcus saprophyticus* (10–20 %). *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, Enterokokken, *Pseudomonas aeruginosa* und Chlamydien sind selten. Es fehlen anamnestische Hinweise für ein urologisches Leiden.



### Merke

Bei rezidivierenden akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen ist eine eingehende anamnestische, klinische und mikrobiologische Untersuchung notwendig.

## Akute unkomplizierte Pyelonephritis

Akut einsetzendes Fieber, Schüttelfrösste, Lendenschmerzen und klopfadolente Nierenlogen sind charakteristisch für eine akute Pyelonephritis. Eine positive Blut- und Urinkultur – meistens sind mehr als 100 000 Keime/ml ( $100 \times 10^6/l$ ) im Urin nachweisbar – bestätigen diese Verdachtsdiagnose. Allerdings kommen auch symptomarme Verläufe vor, und die Abgrenzung gegenüber einer Zystitis wird schwierig. Die häufigsten Erreger sind *E. coli* (> 80 %), während *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* und andere Enterobacteriaceen selten vorkommen.

## Akute komplizierte Pyelonephritis

Die akute komplizierte Pyelonephritis manifestiert sich klinisch wie die unkomplizierte Pyelonephritis und ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von Pathologien innerhalb oder außerhalb der ableitenden Harnwege, die zu Abflussstörungen führen. Dazu gehören Missbildungen, Urolithiasis, Prostatahyperplasie, Descensus uteri oder auch Blasendauerkatheter und Schwangerschaft.

Die häufigsten Erreger sind *E. coli* (50 %), aber auch andere Enterobacteriaceen und *Pseudomonas* sind häufig. Daneben werden Staphylokokken, Enterokokken und *Candida* gefunden.

Intra- und perirenale Abszesse können vor allem bei Staphylokokkensepsis ein ähnliches Krankheitsbild wie die akute Pyelonephritis verursachen. Sowohl Sonografie als auch CT sind zur Lokalisation geeignet.

## Prostatitis

Eine akute Prostatitis geht mit hohem Fieber und Schüttelfrössten einher. Dysurie, Pollakisurie, Nykturie, Schmerzen im Damm, Gesäß und Rektum sind die Regel. Die Prostata ist schmerhaft vergrößert und prall-elastisch. Die

häufigsten Erreger sind *E. coli* und andere Enterobacteriaceen sowie Enterokokken. Sie können in den meisten Fällen im Urin nachgewiesen werden.

Die chronische Prostatitis verursacht meist unspezifische Beschwerden ohne Fieber. Zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber der Prostatodynie sind sorgfältige mikrobiologische Untersuchungen (Vier-Gläser-Probe) notwendig.

## 22.4.14 Status febrilis und Sepsis

### Systemische entzündliche Reaktion

Die systemische entzündliche Reaktion (Systemic inflammatory Response Syndrome, SIRS) auf verschiedenste infektiöse und nicht infektiöse Ursachen ist unspezifisch und umfasst eine breite Differenzialdiagnose. Unter den nicht infektiösen Ursachen einer systemischen entzündlichen Reaktion sind in erster Linie Verbrennungen, Gewebebeschäden durch Traumata oder Operationen und die Pankreatitis zu nennen.

### Sepsis

► **Definition.** Sepsis ist definiert als lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine dysregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion verursacht wird. Diese im Jahr 2016 vorgeschlagene Definition unterstreicht

- die primäre pathophysiologische Reaktion der nicht homeostatischen Wirtsantwort, die durch eine Infektion ausgelöst wird;
- die mit dieser Reaktion verbundene erhöhte Letalität; sowie
- die Wichtigkeit eines unmittelbaren Erkennens der bedrohlichen Situation (► Tab. 22.15).

Die bisher verwendeten, aber unspezifischen, SIRS-Kriterien werden weiterhin hilfreich sein, um eine Infektion differenzialdiagnostisch zu vermuten, insbesondere auch in Ergänzung zu im Rahmen einer Infektion auftretenden Befunden wie Hautbefunden, pneumonischen Befunden, Dysurie, Peritonitis etc., welche auf mögliche Quellen einer Sepsis schließen lassen. Die SIRS-Kriterien sind nicht nur unspezifisch, sondern können auch die Folge einer angepassten Reaktion auf eine Infektion sein. Demgegenüber weist die neue Definition auf die pathophysiologisch gefährlichen und lebensbedrohlichen Folgen einer Infektion hin.

► **Klinik.** Die Sepsis ist einerseits charakterisiert durch die unspezifischen SIRS-Kriterien, d. h. eine Hypothermie (Temperatur  $< 35,6^\circ\text{C}$ ) oder Fieber (Temperatur  $\geq 38,3^\circ\text{C}$ ), Tachykardie ( $> 90/\text{min}$ ), Tachypnoe ( $> 20/\text{min}$ ) und klinische Infektzeichen, andererseits durch eine Veränderung der Parameter des SOFA-Score von 2 Punkten oder mehr gegenüber der Baseline. Zur Bestimmung des SOFA-Score sind Laboruntersuchungen nötig (► Tab. 22.16). Im

Tab. 22.15 Definitionen der Sepsis.

alte Definitionen	neue Definitionen
<b>Sepsis</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>mikrobiologische oder klinische Dokumentation einer Infektion + SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>definiert als lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine dysregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion verursacht wird</li> </ul>
<b>SIRS = 2 oder mehr Befunde/Symptome</b>	<b>Organdysfunktion</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypothermie (<math>&lt; 35,6^{\circ}\text{C}</math>) oder Fieber (<math>&gt; 38,3^{\circ}\text{C}</math>)</li> <li>Tachykardie (<math>&gt; 90/\text{min}</math>)</li> <li>Tachypnoe (<math>&gt; 20/\text{min}</math>)</li> <li>Leukozyten <math>&gt; 12\,000</math> oder <math>&lt; 4\,000/\text{mm}^3</math> und Dokumentation einer Infektion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>definiert durch Veränderung des SOFA (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment) Score von 2 Punkten oder mehr gegenüber der Baseline. Der Baseline SOFA Score wird als 0 angenommen, außer es besteht eine vorbestehende akute oder chronische Organdysfunktion.</li> </ul>
<b>schwere Sepsis</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sepsis und Organdysfunktion</li> <li>Hypotension (Blutdruck <math>&lt; 90\text{ mmHg}</math> oder Abfall <math>&gt; 40\text{ mmHg}</math>) oder</li> <li>Hypoperfusion, einschließlich <ul style="list-style-type: none"> <li>Laktatacidose</li> <li>Oligurie (<math>30\text{ ml/h}</math> trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr)</li> </ul> </li> <li>oder</li> <li>akute Veränderung des Bewusstseins</li> </ul>	dieser Begriff wird nicht mehr verwendet
<b>septischer Schock</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypotension (trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr) und</li> <li>Hypoperfusion (Organminderdurchblutung)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sepsis, bei welcher die pathophysiologischen Veränderungen des Kreislaufsystems, des Immunsystems und des Metabolismus so schwerwiegend sind, dass die Sterblichkeit im Vergleich zur Sepsis noch stärker erhöht ist</li> <li>persistierende Hypotension, sodass zur Erhaltung des mittleren arteriellen Drucks <math>\geq 65\text{ mmHg}</math> der Einsatz von Vasopressoren nötig ist</li> </ul>
Laborbefunde:	Laborbefunde:
<ul style="list-style-type: none"> <li>Leukozytose oder Leukopenie</li> <li>Thrombozytopenie</li> <li>Hypoxämie (<math>\text{PaO}_2 &lt; 75\text{ mmHg}</math>)</li> <li>Laktatacidose</li> <li>Gerinnungsstörungen</li> <li>Elektrolytverschiebungen, Hypophosphatämie</li> <li>positive Blutkulturen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Serumlaktat <math>&gt; 2\text{ mmol/l}</math> trotz adäquater Volumensubstitution</li> </ul>

klinischen Alltag kann anstelle dieses SOFA-Score der sogenannte qSOFA (quick SOFA) verwendet werden, der definiert ist durch eine Atemfrequenz  $> 22/\text{min}$ , ein verändertes Bewusstsein und einen systolischen Blutdruck  $\leq 100\text{ mmHg}$ .

Beim *septischen Schock* sind die pathophysiologischen Veränderungen des Kreislaufsystems, des Immunsystems und des Metabolismus so schwerwiegend, dass die Sterblichkeit im Vergleich zur Sepsis noch stärker erhöht ist. Es besteht eine persistierende Hypotension, sodass zur Erhaltung des mittleren arteriellen Drucks  $\geq 65\text{ mmHg}$  der Einsatz von Vasopressoren nötig wird. Das Serumlaktat beträgt  $> 2\text{ mmol/l}$  trotz adäquater Volumensubstitution. Die Sterblichkeit ist bei einem Anstieg des SOFA-Score um 2 Punkte rund 10%, bei einem septischen Schock beträgt sie 40%.

## Bakterämie

► **Definition.** Die Begriffe Septikämie und Bakterämie sind synonym und bedeuten, dass in der Blutbahn eines Patienten Bakterien nachgewiesen werden.

► **Blutkulturen.** Diagnostisch sind je 2 aerobe und anaerobe Blutkulturen (zusammen mindestens 30 ml Blut), die nach Möglichkeit vor Beginn einer Antibiotikatherapie entnommen werden sollten. Diese Zahl erlaubt im Allgemeinen auch eine Differenzierung zwischen einer Bakterämie und Kontaminationskeimen. Der Zeitpunkt des Fieberanstiegs und der Zeitraum 1–2 h danach erscheinen für die Blutentnahmen am zweckmäßigsten. Gramnegative und grampositive Erreger sind etwa gleich häufig, in ca. 10% der Fälle werden mehrere, vorwiegend gramnegative Keime, Anaerobier oder Pilze isoliert (► Tab. 22.17).

## Sepsisquellen, Prädisposition

Aus therapeutischen Gründen ist es wichtig, die Eintrittspforte der Sepsiserreger zu suchen, da daraus mit einiger Wahrscheinlichkeit die infrage kommenden Erreger abgeleitet werden können, was die Wahl der zunächst empirischen Antibiotikatherapie bis zum Eintreffen der bakteriologischen Resultate erleichtert.

## Fieber und Entzündung

**Tab. 22.16** SOFA (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment) Score [76].

Score					
	0	1	2	3	4
<b>Atmung</b>					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mm Hg (kPa)	≥ 400 (53.3)	< 400 (53.3)	< 300 (40)	< 200 (26.7) mit Unterstützung der Atmung	< 100 (13.3) mit Unterstützung der Atmung
<b>Gerinnung</b>					
Thrombozyten, $\times 10^3/\mu\text{l}$	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
<b>Leber</b>					
Bilirubin, mg/dl ( $\mu\text{mol/l}$ )	< 1.2 (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	> 12.0 (204)
kardiovaskulär	MAP ≥ 70 mm Hg	MAP ≤ 70 mm Hg	Dopamin < 5 oder Doputamin jegliche Dosis	Dopamin 5.1–15 oder Epinephrin ≤ 0.1 oder Norepinephrin ≤ 0.1	Dopamin > 15 oder Epinephrin > 0.1 oder Norepinephrin > 0.1
<b>Zentralnervensystem</b>					
Glasgow Coma Scale Score	15	13–14	10–12	6–9	< 6
<b>Nierenfunktion</b>					
Kreatinin, $\mu\text{mol/l}$	< 1.2 (110)	1.2–1.9 (171–290)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440)	> 5.0 (440)
Urinvolumen, ml/Tag	-	-	-	< 500	< 200

FiO<sub>2</sub> = Fraction of inspired oxygen; MAP = mittlerer arterieller Druck; PaO<sub>2</sub> = partial pressure of oxygen; Katecholamin Dosen in  $\mu\text{g/kg/min}$  über mindestens 1 Stunde

**Tab. 22.17** Häufige Erreger bei Bakteriämie.

grampositive Erreger	gramnegative Erreger
<ul style="list-style-type: none"> <li>Staphylococcus aureus</li> <li>Staphylococcus epidermidis</li> <li>Viridans-Streptokokken</li> <li>Enterokokken</li> <li>β-hämolsierende Streptokokken</li> <li>Pneumokokken</li> <li>Clostridium perfringens</li> <li>Streptococcus bovis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Escherichia coli</li> <li>Pseudomonas aeruginosa</li> <li>Klebsiellen</li> <li>Enterobacter spp.</li> <li>Serratia spp.</li> <li>Proteus spp. (meist mirabilis)</li> <li>Bacteroides spp.</li> <li>Salmonella spp.</li> </ul>

- In ca. 50 % der Fälle geht die Sepsis von den *Harnwegen* aus. Prädisponierende Ursachen sind Blasenkatheter, Instrumentierung und Obstruktion.
- In weitem Abstand folgen *Gastrointestinaltrakt* und *Gallenwege* (Divertikulitis, Perforation, Abszesse, Obstruktion durch Tumor oder Stein), *Respirationstrakt* (Intubation, Tracheotomie, maschinelle Beatmung) und *Haut* (Verbrennung, operative und andere Wunden).
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist das *Genitale* (post partum, post abortum) häufiger Ausgangspunkt.
- Auch *Tonsillitiden* oder *Otitiden* können eine Eintrittspforte für Bakterien darstellen.
- Septikämische Erkrankungen im Zusammenhang mit intravasalen oder implantierten Fremdkörpern, auch als *Endoplastitis* bezeichnet, finden sich bei Hämodialyseshunts, bei liegenden Venenkathetern, bei künstlichen Herzklappen, intravaskulären Fremdkörpern, in-

trakardialen Schrittmacherelektroden und alloplastischen Gefäß- und Gelenkprothesen. Wann immer möglich sollten sie entfernt werden.

- Unter den verschiedenen internistischen Krankheitsbildern prädisponieren insbesondere *Leukosen* und *Malignome* (v. a. unter immunsuppressiver oder Kortikosteroidtherapie), aber auch Leberzirrhosen, Diabetes mellitus, Urämie und Immunmangelsyndrome zu Infektionen. Bei diesen Patienten, aber auch während einer parenteralen Hyperalimentation oder bei liegenden Venenkathetern werden vermehrt Pilze (vor allem *Candida albicans*) als verantwortliche Erreger nachgewiesen. Die rezidivierende oder kontinuierliche Bakteriämie führt häufig zu septischen Metastasen. Dabei bestehen gewisse Assoziationen zwischen Erregerart und Ort der Ansiedlung (► Tab. 22.18).

**Tab. 22.18** Typische Lokalisationen septischer Metastasen.

Erreger	typische septische Lokalisationen
Staphylococcus aureus	Haut, Gehirn, Niere, Endokard, Lunge, Knochen, Leber, Hoden
β-hämolsierende Streptokokken	Haut, Gelenke
Pneumokokken	Meningen, Gelenke, Endokard, Peritoneum
Enterokokken und vergrünende Streptokokken	Endokard
Salmonellen	Knochen, Weichteile (Abszesse), Meningen, Perikard, Gelenke, Arterien
Meningokokken	Meningen, Haut, Gelenke, Knochen, Hoden, Augen, Endokard, Perikard
Gonokokken	Haut, Gelenke, Endokard, Meningen
Haemophilus influenzae	Meningen, Lungen, Pleura
Bacteroides	Lunge, Pleura, Leber, Gehirn
Listerien	Meningen, Augen, Lungen, Pleura, Peritoneum, Arterien

## Ausgewählte Sepsiserreger

► **Staphylokokken.** Bei tief lokalisierten Haut- oder Weichteilinfektionen mit Staphylokokken tritt in 20–30 % der Fälle eine Bakteriämie auf. Bakteriämien mit *Staphylococcus aureus*, die ohne erkennbare primäre Infektquelle außerhalb der Klinik (community-acquired) auftreten und zu septischen Metastasen führen, prädisponieren in über 50 % der Fälle zu einer Endokarditis. Ebenso sind nosokomiale Infektionen mit *Staphylococcus aureus* (z. B. Katheterinfektionen) häufig mit septischen Komplikationen verbunden, wenn sie nicht genügend lange intravenös mit Antibiotika behandelt werden.

Rezidivierende Staphylokokkeninfekte bei Kindern weisen auf die seltene septische Granulomatose hin, bei Erwachsenen ist ein Syndrom mit rezidivierenden Staphylokokkenabszessen und allergischer Rhinitis infolge einer intermittierenden Störung der Chemotaxie von Granulozyten beschrieben.

*Koagulasenegative* Staphylokokken verursachen fast ausschließlich postoperative Infektionen, nosokomiale Bakteriämien und Endokarditis nach Klappenersatz.

Das *toxische Shocksyndrom* ist charakterisiert durch hohes Fieber, Erbrechen, Durchfall, Bewusstseinsstörungen und einen Hauptschlag. Typisch ist die Schuppung der Handflächen und Fußsohlen nach ca. einer Woche. Unbehandelt kommt es zu einem rasch progredienten Schockzustand.

► **Streptokokken.** Ausgehend von lokalen Infektionsherden kann *Streptococcus pyogenes* (*Streptokokken der Gruppe A*) zu invasiven Infektionen im Gewebe (nekrotisierende Fasziitis), Bakteriämie, Sepsis und Puerperalsepsis führen.

Zunehmend wird ein Krankheitsbild beobachtet, das als *Streptococcal toxic Shock-like Syndrome* bezeichnet wird und eine Letalität von 30 % aufweist. Am häufigsten sind immunkompetente Erwachsene zwischen 20 und 60 Jahren betroffen. Zumeist nach einem Bagatelltrauma kommt es zuerst zu einer Weichteilinfektion, deren entzündlicher Rand im Gegensatz zum Erysipel unscharf be-

grenzt ist. Lokal können die Weichteile rasch nekrotisieren, der Allgemeinzustand der Patienten ist schlecht, und charakteristisch ist ein fulminanter Verlauf mit Schock, Verwirrung und Multiorganversagen.

Infektionen durch *Pneumokokken* (*Streptococcus pneumoniae*) gehen in der Regel von der eigenen Flora aus und finden sich gehäuft bei Alkoholikern, Patienten mit kardiopulmonalen Grundleiden, malignen Lymphomen, HIV-Infektion und nach Splenektomie oder Influenza. Schwere Infektionen gehen häufig mit einer Bakteriämie einher.

Invasive Infektionen mit *Streptococcus agalactiae* (*Streptokokken der Gruppe B*) sind Ursache der Neugeborenensepsis und -meningitis, Puerperalsepsis und Bakteriämien sowie von Organkomplikationen bei immunkomprimierten oder älteren Menschen.

Die als *Viridans-Gruppe* bezeichneten oralen Streptokokken können über Läsionen in der Mundhöhle in die Blutbahn gelangen und eine transitorische Bakteriämie verursachen. Sie sind die häufigste Ursache der Endokarditis an natürlichen Klappen. Septikämien mit *Streptococcus milleri* sind häufig mit Abszessen innerer Organe, des ZNS und einer Endokarditis vergesellschaftet.

► **Enterokokken.** Enterokokken weisen eine geringe Pathogenität auf. Sie sind vor allem bei schwerkranken oder immunkomprimierten Patienten Ursache von nosokomialen Infektionen.

► **Pseudomonas aeruginosa.** *Pseudomonas aeruginosa* verursacht fast ausschließlich nosokomiale Infekte:

- Septikämien, seltener Endokarditiden und Meningitiden nach diagnostischen und therapeutischen Eingriffen
- Pneumonien und Lungenabszesse vor allem bei Leukämien, zystischer Fibrose, intubierten oder tracheotomierten Patienten
- Harnwegsinfektionen und Urosepsis bei Dauerkatetherträgern sowie
- disseminierte Infektionen als Folge von sekundär infizierten Brandwunden

► **Enterobacteriaceae.** *Escherichia coli* ist der am häufigsten isolierte Keim bei Harnwegsinfektionen, gramnegativen Septikämien und Säuglingsmeningitiden.

**Klebsiellen** sind als natürliche Bewohner des Respirations- und Intestinaltraktes Erreger von Pneumonien (1–4 % der Pneumonien), Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen, Cholezystitis und Peritonitis. Bei immunsupprimierten Patienten kann eine Klebsiellen-septikämie auftreten.

*Proteus mirabilis* und *vulgaris*, *Providencia rettgeri* und *Morganella morganii* kommen normalerweise im Dickdarm vor. Neben Harnwegsinfektionen wurden diese Erreger in Abszessen mit eitrigen Wunden sowie bei Meningitiden und Septikämien gefunden.

*Enterobacter* (verschiedene Spezies), *Serratia*, *Citrobacter* und *Providencia* sind weitere gramnegative Bakterien, die in den letzten Jahren eine zunehmende Bedeutung als Erreger von nosokomialen Harnwegsinfektionen und Septikämien erlangten.

► **Gasbrand (Clostridien).** *Clostridium perfringens* und andere Spezies können vor allem bei ausgedehnten Weichteil- und komplizierten Knochenverletzungen eine rasch progrediente, äußerst schmerzhafte, phlegmonöse Lokalinfektion verursachen, die infolge Gasbildung in fortgeschrittenem Stadium beim Betasten typischerweise knistert. Bei Patienten mit malignen Erkrankungen (vor allem Leukämien, Lymphome und Kolonkarzinome) treten gehäuft Clostridienseptikämien mit fulminantem Verlauf ohne vorausgehendes Trauma oder Operationen auf.



#### Merke

Die bakteriologische Diagnostik stützt sich bei Verdacht auf Gasbrand primär auf das Gram-Präparat, da das Ergebnis der anaeroben Kultur zu spät eintrifft.

► **Bacteroides.** Die Bakterien der Gattung *Bacteroides* sind anaerobe Epiphyten der menschlichen Hohlorgane. Septikämien gehen im Allgemeinen vom Kolon oder weiblichen Genitaltrakt aus. Peritonalläre Abszesse können eine septische Jugularvenenthrombose verursachen. Pneumonien und distal einer Bronchusstenose gelegene Lungenabszesse sind in einem Drittel der Fälle durch aerobe und anaerobe Bakterien verursacht, Anaerobier allein finden sich in ca. 25 %. Infekte unterhalb des Zwerchfells – subphrenische oder Leberabszesse, Cholezystitis, Appendizitis, Divertikulitis, Nahtdehiszenzen nach Kolonoperationen oder Endometritis – sind vorwiegend durch eine Mischflora von Anaerobiern (meistens *Bacteroides fragilis*) und Enterobacteriaceae verursacht. Für die bakteriologische Diagnostik muss Aspirations- oder Punktionsmaterial (keine oberflächlichen Abstriche!) in anaerobe Transportmedien verbracht werden.

► **Candida.** Eine zunehmende *nosokomiale Komplikation* ist die Kolonisierung von intravenösen Kathetern mit *Candida*, die zu einer *Candidafungämie* und – bei entsprechender Disposition – zum klinischen Bild der Septikämie führen kann. Septikämische Metastasen finden sich vor allem in den Nieren, im Herzen und bei Kindern in den Meningen. Das klinische Bild gleicht demjenigen der bakteriellen Septikämie oder Endokarditis: (Hepato-)Splenomegalie, Fieber, reduzierter Allgemeinzustand, Leukozytose, Anämie. Pilzendokarditiden an Klappenprothesen manifestieren sich nicht selten durch zerebrale und periphere Embolien, wobei im Gegensatz zu den Mikroembolien bei der bakteriellen Endokarditis die großen Gefäße bevorzugt befallen werden.

## 22.4.15 Status febrilis und Herzfehler

### Endokarditis

► **Epidemiologie.** Der klinische Befund eines Herzfehlers (angeboren 7–16 %, postrheumatisch 20–40 %) muss bei jedem Status febrilis den Verdacht auf eine infektiöse Endokarditis lenken. Allerdings findet man bei pathologisch-anatomischen Studien in bis 50 % der Fälle Endokarditiden an normalen oder degenerativ veränderten Klappen. Am häufigsten ist die Mitralklappe betroffen, dann folgt die Aortenklappe, während Rechtsherzendo-karditiden in weniger als 10 % beobachtet werden (vor allem bei intravenösem Drogenabusus).

Postoperative Endokarditiden nach kardiochirurgischen Eingriffen, vor allem nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, Endokarditiden an künstlichen Herzklappen und die Endokarditis bei i. v. Drogenabhängigen haben in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen.

► **Klinik und Verlauf.** Akute Endokarditiden sind eher selten, *schleichende* Verläufe sind häufiger. Allgemeines Unwohlsein, unbestimmte Gliederschmerzen, subfebrile Temperaturen und Nachtschweiß sind die frühesten Symptome. Schüttelfrösste sind anfänglich eher ungewöhnlich, später häufiger.

*Nicht infektiöse* Endokarditiden (Libman-Sacks-Syndrom beim systemischen Lupus erythematoses, rheumatisches Fieber, Karzinoidsyndrom, nicht bakterielle thrombotische Endokarditis bei Malignomen, marantische Endokarditis) gehen nicht mit Schüttelfrössten einher.



#### Merke

Eine entscheidende diagnostische Bedeutung kommt einer Änderung im Geräuschcharakter des Herzauskultationsbefundes zu.

**Tab. 22.19** Prozentuale Häufigkeit der Erreger der infektiösen Endokarditis (verschiedene Sammelstatistiken).

Erreger	natürliche Klappen	künstliche Klappen (Zeit nach Operation)	
		< 8 Wochen	> 8 Wochen
Staphylokokken	20–35	50	40
• S. aureus	10–30	20	15
• S. epidermidis u. a. Staphylokokken	1–5	30	25
Streptokokken	60–80	11	35
• Viridans-Streptokokken	30–40	3	20
• andere Streptokokken	15–25	3	5
Enterokokken	5–20	5	10
gramnegative Stäbchen	< 1–2	20	10
Pilze	2–4	13	5
Polymikrobiell	1–2	–	–
andere Erreger	2–5	10	10
kulturell negativ	< 5–25		



Abb. 22.14 Periphere Mikroembolien bei Staphylokokken-endokarditis (sog. Osler-Knötchen).

Eine Splenomegalie ist vor allem in fortgeschrittenen Fällen in etwa 30 % anzutreffen. Pathognomonische Bedeutung haben *septische Mikroembolien* (ca. 30 % der Fälle), die sich besonders an den Fingern und Zehen (Osler-Knötchen), an Handflächen und Fußsohlen (Janeway-Läsionen), aber auch an den Konjunktiven oder subungual lokalisieren (► Abb. 22.14). Mikroembolien können auch noch unter einer adäquaten antibiotischen Behandlung auftreten. Größere Embolien können auch zerebrale Ausfallserscheinungen hervorrufen, sodass bei allen febrilen apoplektischen Insulten bei jüngeren Patienten immer an die Möglichkeit einer infektiösen Endokarditis gedacht werden muss.

► **Leitsymptome.** Die wesentlichen klinischen Symptome der Endokarditis sind:

- Status febrilis
- Schüttelfrost
- Herzbefund
- Mikroembolien
- Nierenbefund
- Splenomegalie

► **Erregerspektrum.** Ätiologisch sind Streptokokken und Staphylokokken die häufigsten Endokarditiserreger (► Tab. 22.19).

Bei den Endokarditiden an *künstlichen Herzklappen* unterscheidet man eine Frühform, die im Zeitraum von 6–8 Wochen nach der Operation auftritt und am häufigsten durch *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* oder gramnegative nosokomiale Erreger verursacht wird. Die Spätform gleicht demgegenüber wieder eher dem bakteriellen Spektrum der Endokarditis an natürlichen Klappen. *M. chimaera* und andere nicht tuberkulöse Mykobakterien wurden als Ursache von Endokarditis, Gefäß-graft-Infektionen und disseminierten Infektionen identifiziert bei Patienten, denen zuvor unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine eine künstliche Herzklappe oder ein Graft des Aortenbogens eingesetzt wurde.

Die häufigste Ursache von *negativen Blutkulturen* bei einer Endokarditis ist eine antibiotische Vorbehandlung. Spezielle Kulturmedien und lange Inkubationszeiten brauchen die Erreger der sog. HACEK-Gruppe sowie die Brucellen. Die *HACEK-Gruppe* besteht aus:

- *Aggregatibacter aphrophilus* (früher *Haemophilus aphrophilus* und *H. paraphrophilus*, deshalb steht das „H“ in HACEK)
- *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (früher *Actinobacillus actinomycetemcomitans*),
- *Cardiobacterium hominis*,
- *Eikenella corrodens*,
- *Kingella kingae*

Seltene Endokarditiserreger sind Legionellen, Coxiella burnetii (Erreger des Q-Fiebers), Chlamydien, und *Bartonella* spp., die nur serologisch diagnostiziert werden können.

Bei Patienten mit einer *Streptococcus-bovis*-Sepsis wurden häufig Kolonkarzinome beobachtet. Ein Morbus Whipple muss bei steriler Endokarditis und Gelenkschmerzen differenzialdiagnostisch erwogen werden. Der Erreger, *Tropheryma whipplei*, konnte molekulargenetisch in Klappenmaterial nachgewiesen werden.

Bei einer *Pilzendokarditis* (Drogenabhängige und nach Klappenersatz) bleiben Blutkulturen oftmals steril.

### Merke



Bei einem klinischen Verdacht auf eine Pilzendokarditis muss das mikrobiologische Labor unbedingt auf die Verdachtsdiagnose aufmerksam gemacht werden.

► **Diagnostik.** Diagnostisch kommt – wie bei der Sepsis – den *Blutkulturen* die entscheidende Bedeutung zu. Zwar ist die Sensitivität der transösophagealen (endoskopischen) *Echokardiografie* bedeutend besser als diejenige der transthorakalen Untersuchung, aber die Echokardiografie erlaubt nicht, eine Endokarditis sicher auszuschließen. Der echokardiografische Nachweis von persistierenden Vegetationen an der Aorten- oder Mitralklappe oder eines subvalvulären Abszesses ist diagnostisch und prognostisch bedeutend und unterstützt die Indikation zum chirurgischen Klappenersatz.

Das Blutbild ist bei mäßiger Leukozytose und eindeutiger Linksverschiebung meist toxisch verändert. Eine fokale Glomerulonephritis kommt bei ca. 50% der Endokarditiden vor und ist durch eine Erythrozyturie, Zylindrurie und Proteinurie charakterisiert.

## Andere endovaskuläre Infektionen

Neben Infektionen von intravenösen und intraarteriellen Kathetern oder Infektionen von endovaskulären Grafts können mykotische Aneurysmen oder septische Thrombophlebitiden zu Fieber ohne klinisch manifesten Fokus führen. Essenziell für die Diagnostik sind Blutkulturen, die vor der Gabe von Antibiotika abgenommen werden müssen.

► **Mykotisches Aneurysma.** Dabei handelt es sich *nicht* um eine Pilzinfektion der Arterie, sondern um ein meist bakteriell infiziertes Aneurysma, das im Bereich der ganzen Aorta oder anderer arterieller Gefäße vorkommen kann. Die Infektion von oftmals atherosklerotisch oder traumatisch vorgeschädigten Arterien führt zu einer entzündlichen Schwächung der Arterienwand und konsekutiv zur aneurysmatischen Erweiterung der Arterie, die rupturieren kann. Das Aneurysma wirkt als bakterieller

Streuherd, was sich in einer kontinuierlichen Bakterämie manifestiert. Es ist durch eine antibiotische Therapie alleine nicht zu eliminieren, und eine chirurgische Intervention ist deshalb so früh wie möglich anzustreben.

► **Septische Thrombophlebitis.** Durch Traumata, Fremdkörper (intravenöse Katheter) oder Entzündungen im Bereich von Gefäßen (z.B. Infektionen im Bereich der paranasalen Sinus) kann es zu Entzündungen der Venenwand, Thrombusbildung und konsekutiv zur bakteriellen Besiedlung der Thromben mit schweren septischen Krankheitsbildern kommen. Betroffen sind häufig oberflächliche Venen, V. subclavia, Beckenvenen, der intrakranielle Sinus cavernosus oder die Pfortader (Pylephlebitis).

## 22.5 Status febrilis mit multiplen Organmanifestationen

### 22.5.1 Viruserkrankungen

Viele virale Erkrankungen zeigen bestimmte Organlokalisierungen und werden in den entsprechenden Abschnitten von Kap. 22.4 besprochen. Oftmals sind jedoch bei Viruserkrankungen ausgesprochen starke unspezifische Beschwerden vegetativer Art vorhanden wie allgemeine Abgeschlagenheit, Erbrechen, Inappetenz oder gelegentlich im Vordergrund stehende Arthralgien und Myalgien. Besonders bei der Hepatitis können unspezifische Gelenkschmerzen oft dem Ausbruch der Krankheit während mehrerer Tage vorangehen und damit führendes Symptom werden.

► **Diagnostik.** Virale Infektionen führen zu nicht eitrigen Entzündungen. Klinisch kann dafür das Blutbild verwendet werden. Es finden sich normale Leukozytenzahlen oder höchstens eine leichte Leukozytose. Die Linksverschiebung ist wenig ausgeprägt, ebenso sind die toxischen Veränderungen der Neutrophilen äußerst gering, sofern keine bakterielle Superinfektion mitspielt. Viele Viruserkrankungen gehen mit einer *lymphozytären Reaktion* einher, die am ausgeprägtesten bei der Mononukleose ist. Eine deutliche Lymphozytose findet man häufig auch bei Masern, Röteln, Mumps, Dreitagefieber, Hepatitis und Zytomegalie.

### Merke



Diagnostisch spielen bei vielen Viruserkrankungen serologische Untersuchungen eine wichtige Rolle. Eine Virussisolierung oder der molekulargenetische Nachweis ist oft nur in speziellen Fällen möglich.

## Zytomegalie

- **Klinik.** Neben der kongenitalen Form und der Infektion während der Kindheit kann das Zytomegalievirus bei Erwachsenen ohne vorbestehende Krankheiten ein Mononukleose-ähnliches Krankheitsbild mit Fieber, Hepatosplenomegalie und pathologischen Leberfunktionen verursachen. Das Nervensystem kann in Form einer Polyradikuloneuropathie, einer Enzephalitis oder Retinitis betroffen sein. Bei Immundefizienz, insbesondere bei HIV-Infektion oder Status nach Organtransplantation, kann das Virus zu disseminierten Infektionen und Organinfektionen wie Chorioretinitis, Kolitis, Pneumonitis oder Enzephalitis führen.
- **Diagnostik.** Die Diagnose erfolgt serologisch, durch Antigennachweis oder molekulargenetischen Virusnachweis. Der Durchseuchungsgrad mit Zytomegalie ist hoch (IgG-Nachweis bei 40–50 % der Bevölkerung). Für eine frische Infektion spricht der Nachweis von IgM-Antikörpern, die allerdings bei Immunsupprimierten mit akuter Infektion oder Reaktivierung einer latenten Infektion nie gefunden werden.

## 22.5.2 Mit Zeckenstich assoziierte Infektionen

Entsprechend dem Ausbreitungsgebiet der Vektoren kommen die durch Zeckenstich (engl. Tick Bite) übertragenen Infektionen in geografisch lokalisierten Gebieten vor. Dazu gehören die folgenden Krankheitsbilder:

- Lyme-Borreliose
- Zeckenenzephalitis (europäische, russische Frühsommermeningoenzephalitis, Louping ill)
- andere Arbovirusinfektionen: Colorado-Zeckenfieber-Virus, Heartland-Virus (Missouri, USA), Bourbon-Virus (Thogoto-Virus, Kansas, USA), Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus (SFTSV, Huaiyangshan-Virus). Krim-Kongo-Virus u. a., s. Tab. 22.13)
- Rickettsiosen: mediterranes, afrikanisches, indisches und australisches Zeckenbissfieber, Rocky-Mountain-Zeckenbissfieber, Rickettsia-helvetica-Infektion, s. ► Tab. 22.8)
- Ehrlichiose, Anaplasmosis
- Babesiose
- Tularämie
- zeckenassoziierte febrile Erkrankungen durch Rückfallfieber-ähnliche Spirochäten: *Borrelia hispanica* und andere *Borrelia* spp. (Spanien, Nordafrika), *Borrelia miyamotoi* (Nordamerika), *B. lonestari* (Nordamerika: Southern Tick-associated Rash Illness [STARI]), *B. hermsii* und andere *Borrelia* spp. (Nord-, Mittel- und Südamerika), *B. duttonii* (Afrika), *B. persica* (mittlerer und nördlicher Osten). (Das Rückfallfieber durch *B. recurrentis* (Asien, Äthiopien, Zentralafrika, Südamerika) wird demgegenüber durch Läuse übertragen.)
- andere: Infektionen durch *Neoehrlichia mikurensis* oder *Spiroplasma* sp.

## Lyme-Erkrankung

Die Spirochäten *Borrelia burgdorferi* sensu stricto (im engeren Sinn, vorkommend in USA) sowie die nahe verwandten humanpathogenen *B. burgdorferi* sensu lato (im weiteren Sinn, vorkommend in Eurasien), *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii* und *B. bavariensis*, werden durch den Stich einer Zecke (*Ixodes* sp.) übertragen.

- **Klinik.** Das Krankheitsbild beginnt Tage bis Monate nach dem Zeckenstich, meist mit einem *Erythema migrans* (3–30 Tage, im Median 7 Tage nach Zeckenstich; früher: *Erythema chronicum migrans*), das in den USA häufiger und in Europa seltener von unspezifischen Allgemeinbeschwerden mit Fieber begleitet sein kann. Wochen bis Monate oder gar Jahre später können *neurologische, kardiale oder arthritische Komplikationen* auftreten (► Tab. 22.20).

Im Gegensatz zu den neurologischen Frühsymptomen (frühe Neuroborreliose mit Meningitis oder kranialer Neuropathie oder Radikuloneuropathie), die zusammen oder unmittelbar nach dem *Erythema migrans* beobachtet werden, tritt die sog. *späte Neuroborreliose* nach Monaten bis Jahren bei etwa 15 % der Patienten auf. Die klinischen Manifestationen umfassen eine Enzephalopathie, Radikuloneuropathie, Enzephalomyelitis, transverse Myelitis oder eine entzündliche Myopathie. Rhythmusstörungen infolge atrioventrikulärer Überleitungsstörung oder eine Myoperikarditis weisen auf eine *kardiale Mitbeteiligung* hin, die in knapp 10 % der Fälle beobachtet wird. Nach einigen Monaten bis zu 2 Jahren kann in bis zu 60 % eine *Arthritis* auftreten, typischerweise eine Monoarthritis eines großen Gelenks, seltener eine Polyarthritits von großen und kleinen Gelenken, die rezidivieren kann.

- **Diagnostik.** Der Nachweis von Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi* ist bezüglich Sensitivität und Spezifität z. T. immer noch problematisch. Positive Resultate der serologischen Suchtests müssen mit der Immunoblot-Methode verifiziert werden. Die Diagnose der späten Neuroborreliose beruht auf dem Nachweis einer intrathekalen Antikörperbildung, die mittels Liquoruntersuchung nachgewiesen wird. Bei der frühen Neuroborreliose zeigt der Liquor eine lymphozytäre Pleozytose.

### Merke

Der Direknachweis der Erreger mittels Polymerasekettenreaktion hat sich nur in der Diagnostik einer Lyme-Arthritis bewährt (Nachweis in Synovialbiopsie oder Gelenkflüssigkeit).



Tab. 22.20 Klinische Manifestationen und Diagnostik der Lyme-Borreliose.

Stadium	Zeckenexposition	Klinik	Diagnostik
Erythema migrans	vor Wochen	sich ausdehnender roter oder rötlich-livider Fleck, oft mit zentraler Aufhellung	kein spezifischer Laborbefund Serologie negativ
benignes (Borrelien)-Lymphozytom	Tage bis Monate	knotige blaurote Schwellungen der Haut an Ohrläppchen, Brustwarzen, selten übrige Haut	Serologie kann noch negativ sein, meist Serokonversion zu IgG-Antikörpertitern
Acrodermatitis chronica atrophicans	vor Monaten bis Jahren	lange bestehende rote oder rötlich-livide Hautläsion, die schließlich atrophisch werden kann	hohe IgG-Antikörpertiter
frühe Neuroborreliose	vor Wochen bis Monaten	Meningitis, schmerzhafte Meningoradikulitis, Fazialisparese, Neuritis anderer Hirnnerven	Pleozytose im Liquor signifikanter Anstieg von spezifischen IgG-Antikörpertitern, intrathekale spezifische Antikörperbildung
späte Neuroborreliose	vor Monaten bis Jahren	Enzephalitis, Enzephalomyelitis, Meningo-enzephalitis, Radikulomyelitis	intrathekale spezifische Antikörperbildung plus spezifische Serum-IgG
Lyme-Arthritis	vor Wochen oder vor Monaten bis Jahren	rezidivierende Attacken von objektivierbaren Gelenkschwellungen, die zu chronischer Arthritis progredieren können	signifikanter Anstieg von spezifischen IgG-Antikörpertitern (frühe Arthritis) hohe spezifische IgG-Titer (späte Arthritis)
Lyme-Karditis	innerhalb Wochen	akuter Beginn von atrioventrikulären Überleitungsstörungen	signifikanter Anstieg von spezifischen IgG-Antikörpertitern

## Ehrlichiose, Anaplasmosis

Ehrlichien und Anaplasmen sind obligat intraleukozytäre Bakterien, die durch Zecken übertragen werden. Die humanpathogenen Ehrlichien befallen entweder Monozyten (Erreger: *Ehrlichia chaffeensis*, übertragen durch *Amblyomma americanum*, Vorkommen in USA) oder neutrophile Granulozyten (Erreger: *Anaplasma phagocytophilum*, übertragen durch *Ixodes* sp., Vorkommen in USA und Europa, früher humane granulozytäre Ehrlichia genannt).

► **Klinik.** Die Infektion mit beiden Ehrlichia-Arten führt zu identischen klinischen Manifestationen mit Fieber, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Muskelschmerzen, Frösteln, Schwitzen, Übelkeit und Erbrechen. Weniger häufig treten Husten, Gelenkschmerzen, neurologische Beschwerden und selten ein disseminiertes makulopapulöses Exanthem auf. Selten kommt es zu lebensbedrohlichen Komplikationen (Pneumonitis, Nierenversagen, disseminierte intravasale Gerinnung, Krampfanfälle, Koma). Demgegenüber verlaufen wahrscheinlich viele Ehrlichia-Infektionen auch asymptomatisch. Häufige Laborbefunde sind eine transiente Thrombozytopenie, Leukopenie und transient leicht erhöhte Transaminasen. Gleichzeitige Infektionen mit Lyme-Borrelien, Ehrlichien oder anderen zeckenassoziierten Erregern kommen vor.

► **Diagnostik.** Ehrlichien können gelegentlich als Einschlusskörper (Morula) in Leukozyten lichtmikroskopisch gesehen werden (► Abb. 22.15). Die Infektion wird primär durch serologische und molekularbiologische Methoden diagnostiziert.

## Babesiose

*Babesia microti* und *Babesia divergens* sind Protozoen, die sich intraerythrozytar vermehren.

► **Klinik.** Die z.T. schweren klinischen Manifestationen umfassen Fieber, Frösteln, Myalgien, Müdigkeit und Ikterus als Folge der hämolytischen Anämie. Daneben verlaufen wahrscheinlich viele Infektionen asymptomatisch.

► **Diagnostik.** Die Diagnose kann durch die lichtmikroskopische Visualisierung der Parasiten im Blutbild, den serologischen Antikörpernachweis oder den molekulargenetischen Parasitennachweis gestellt werden. Die intraerythrozytären Formen von *Babesia* können morphologisch mit Malaria verwechselt werden.

## Neuartige zeckenassoziierte Erkrankungen

► **Borrelia miyamotoi.** Im Nordosten der USA wurde bei Patienten, die sich nach Zeckenstich mit Fieber und unspezifischen Beschwerden wie Kopfschmerzen, Frösteln, Myalgien und Arthralgien präsentierten, eine Infektion durch *B. miyamotoi* mittels molekulargenetischen Nachweises diagnostiziert. Der Erreger, der bei immunsupprimierten Personen auch zu einer Meningoenzephalitis führen kann, wurde inzwischen in Zecken in USA, Europa und Japan dokumentiert.

► **Candidatus Neoehrlichia mikurensis.** Bisher nicht kultivierbare, obligat intrazelluläre gramnegative pleo-

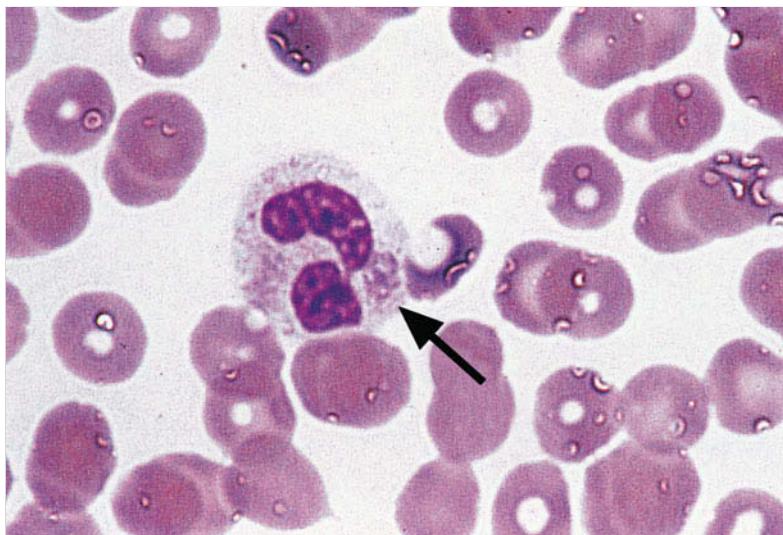


Abb. 22.15 Humane granulozytäre Ehrlichiose (Erreger Anaplasma phagocytophila). Einschlussskörper (Morula) in einem Granulozyten entsprechen einem Cluster von Bakterien (Pfeil).

morphe Kokken von 0,5–1,2 µm Größe, die phylogenetisch zur Familie der Anaplasmataceae gehören und durch Zecken (Ixodes sp.) übertragen werden können, wurden bei Patienten in Europa und China, die sich mit Fieber, Myoarthralgien, Kopfschmerzen, Nausea und Gewichtsverlust präsentierten, mittels molekularer Methoden nachgewiesen.

- **SFTSV, Huaiyangshan-Virus.** Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus (SFTSV), ein durch Zeckenstich übertragenes neuartiges Phlebovirus aus der Familie der Bunyaviridae, das in China, Japan und Südkorea identifiziert wurde, verursacht ein hämorrhagisches Fiebersyndrom mit gastrointestinalen Symptomen, Thrombopenie und Leukopenie, das zu einer hohen Sterblichkeit führt.
- **Spiroplasma sp.** Bei einer immunsuprimierten Patientin mit Lungentransplantation, die an Fieber und Hepatitis erkrankte, wurden Spiroplasmen im Lebergewebe mittels Elektronenmikroskopie und molekularer Identifizierung nachgewiesen.

### 22.5.3 Sexuell übertragene Infektionen

Bei sexuell übertragbaren Krankheiten stehen primär die lokalen Beschwerden im Genitalbereich und eventuell die regionäre Lymphadenopathie im Vordergrund. Extragenitale Manifestationen können bei Gonorrhö (Arthritis-Dermatitis-Syndrom [s. ▶ Abb. 22.4], Perihepatitis), Lues und Chlamydien-Infektionen auftreten.

### Lues (*Treponema pallidum*)

- **Übertragung.** Die Lues (Synonym: Syphilis) wird praktisch ausschließlich durch sexuelle Kontakte und selten diaplazentar übertragen.

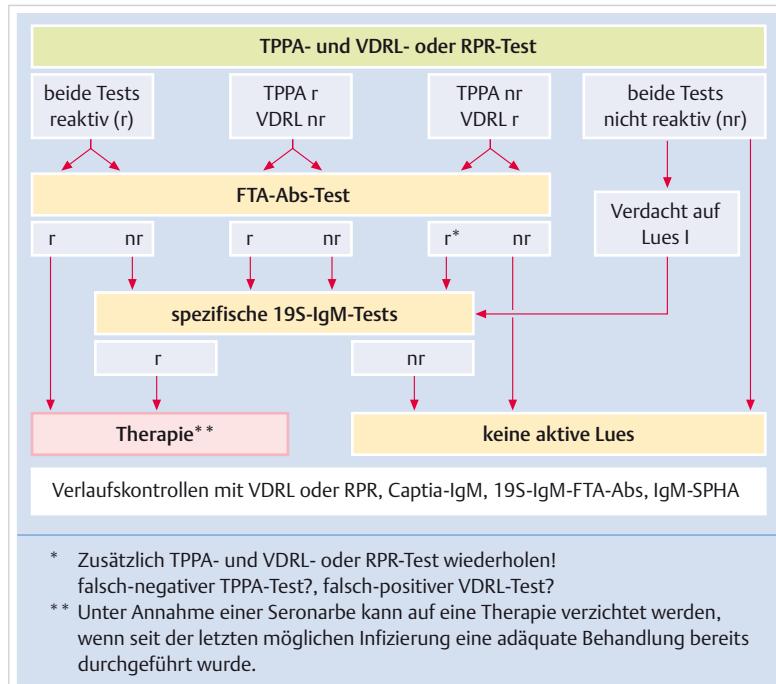
#### Wissenswertes

##### Labordiagnostik der Lues

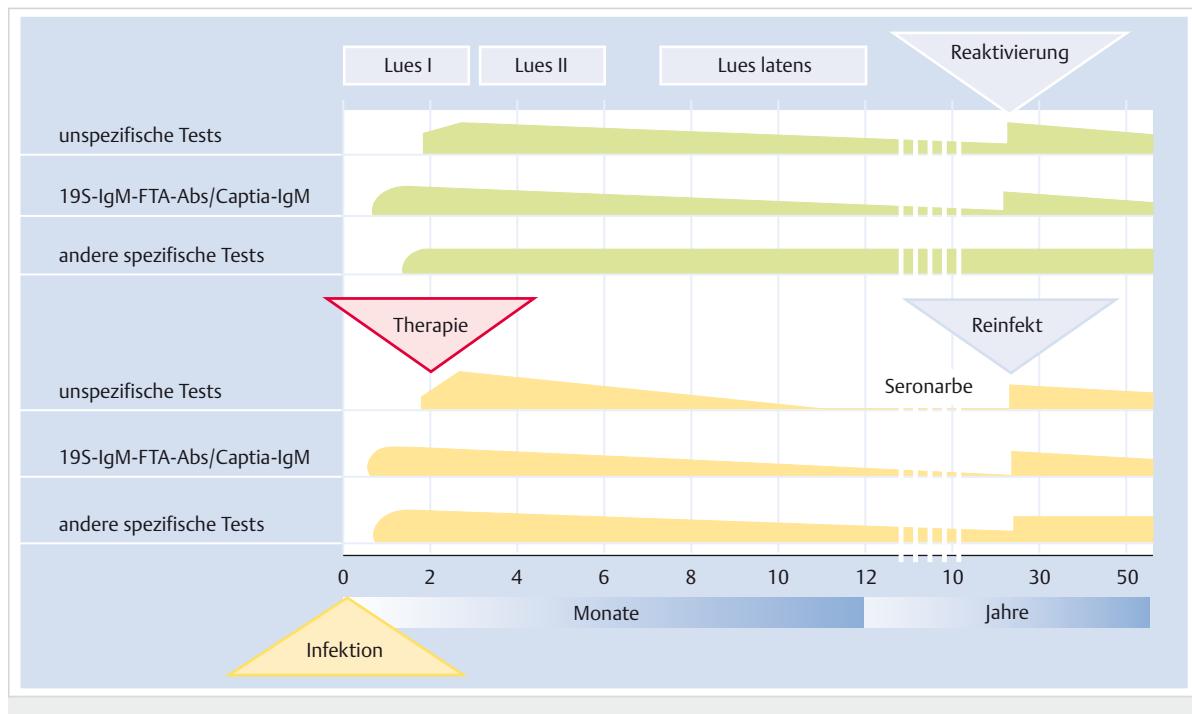
*Treponema pallidum* kann nicht kultiviert werden. Der *direkte Erregernachweis* im Presssaft kann mittels Dunkelfeldmikroskopie, direkter Immunfluoreszenzmikroskopie oder molekulargenetisch aus dem Primärulkus, Schleimhautläsionen oder Lymphknotenpunktaten erfolgen. Die Mikroskopie ist aber nicht sensitiv und kann – wie die Polymerasekettenreaktion – nur in Speziallaboratorien durchgeführt werden. Die Diagnostik der Lues beruht vor allem auf *serologischen Methoden*, wofür 2 Gruppen von Tests zur Verfügung stehen (► Abb. 22.16 und ► Abb. 22.17).

##### Unspezifische Tests

Diese weisen Reagine nach, die nicht oder nur teilweise von den Treponemen stammen, z. B. VDRL-Test (Venereal Disease Research Laboratory) oder RPR-Test (Rapid Plasma Reagins). Sie werden frühestens 5 Wochen nach Infektion reaktiv und nach Therapie innerhalb eines Jahres wieder negativ. Sie können aber auch ohne Therapie negativ werden oder trotz adäquater Behandlung niedrigtitrig reaktiv bleiben. Insgesamt korreliert ihre Titerhöhe gut mit der Aktivität der Lues (Verlaufskontrolle), sie genügen aber allein nicht zur Diagnosestellung, da sie häufig falsch positiv sind (Granulomatosen, Kollagenosen, Infektionskrankheiten, Tumoren, Schwangerschaft).



**Abb. 22.16** Vorgehen bei Verdacht auf Lues. FTA-Abs-Test: Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptions-Test, RPR: Rapid Plasma Reagins, TPPA: Treponema-pallidum-Partikel-Agglutinationstest, VDRL: Venereal Disease Research Laboratory.



**Abb. 22.17** Luesreaktionen in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium. Schematische Darstellung.

#### Spezifische Tests

Diese reagieren mit Bestandteilen von *Treponema pallidum*. Sehr hohe Spezifität besitzen der TPPA (Treponema-pallidum-Partikel-Agglutinationstest) und der TPHA (Treponema-pallidum-Hämaggglutinations-Assay). Sie

werden in der Routine zusammen mit dem unspezifischen VDRL oder RPR-Test als Screening-Test eingesetzt. Bei reaktivem Ausfall eines dieser beiden Tests wird der FTA-Abs-Test (Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptions-Test) als Kontrolltest durchgeführt. Sowohl

der TPHA/TPPA als auch der FTA-Abs-Test werden ca. 4 Wochen nach Infektion reaktiv und weisen hauptsächlich IgG-Antikörper nach. Da die beiden Tests nach erfolgreicher Therapie meist bis zum Lebensende reaktiv bleiben (Seronarbe), werden in solchen Fällen T.-pallidum-spezifische 19S-IgM-Antikörper nachweisende Tests (19S-IgM-FTA-Abs, Captia-IgM) für den Nachweis der Aktualität der Krankheit und zur Kontrolle des Therapieverlaufs verwendet. Diese können als erste bereits 3 Wochen nach Infektion aktiv werden und sind nicht plazentagängig. Ihr Nachweis ist daher beweisend für eine kongenitale Lues.

### Neurolues

Die Diagnose einer Neurolues erfordert eine positive Luesreaktion im Liquor sowie pathologische Liquorbefunde und/oder neurologische Symptome. Bei einer unbehandelten Lues von mehr als einem Jahr Dauer oder bei gleichzeitiger HIV-Infektion ist eine Liquoruntersuchung indiziert.

► **Klinik.** Etwa 3 Wochen nach Infektion entsteht der Primäraffekt (*Lues I*), eine derbe, nicht schmerzende Läsion am Eintrittsort mit korrespondierender Lymphadenopathie (Primärkomplex). Er heilt auch ohne Therapie immer ab.

Nach etwa 8 Wochen beginnt die bakteriämische Phase (*Lues II*) mit leichten Allgemeinsymptomen (Kopfschmerzen, Arthralgien, evtl. Fieber), generalisierter Lymphadenopathie und einem rezidivierenden, nicht juckenden papulösen Exanthem, das typischerweise die Hand- und Fußflächen befällt. An feuchten Hautstellen entstehen die Condylomata lata, die viele Treponemen enthalten. Weitere Manifestationen sind die Plaques muqueuses der Mundschleimhaut, die Alopecia areolata und das Leucoderma specificum (pigmentlose Stelle am Hals).

Der symptomfreie Zustand nach dem spontanen Verschwinden der Lues-II-Zeichen wird als *Lues latens* bezeichnet. In etwa 30–50 % der Fälle heilt die Lues spontan aus, und die unspezifischen Seroreaktionen sowie die Treponema-pallidum-spezifischen 19S-IgM-nachweisen den Tests werden negativ. Ohne Behandlung bleiben in einem weiteren Drittel die Seroreaktionen zwar positiv, es treten aber keine klinischen Symptome mehr auf.

Bei den restlichen unbehandelten Patienten wird nach einer Latenzperiode von 2–20 Jahren ein Übergang in eine *Lues III* beobachtet. Bei gleichzeitiger HIV-Infektion kann die Krankheit bedeutend schneller verlaufen. Die typischen Gummata (Granulationsgeschwülste) sind nicht mehr ansteckend und können in allen Körperfgeweben entstehen. Organmanifestationen sind die Myokarditis, die Mesoaortitis und die *Neurolues*. Zu ihr gehören die Lues cerebrospinalis (Meningoenzephalitis, zerebrale Vasculitis), die Tabes dorsalis (Wadenschmerzen, Ataxie, reflektorische Pupillenstarre) und die progressive Paralyse

(Artikulationsstörungen, epileptische Anfälle, Wesensveränderungen).

► **Lues connata.** Als Lues connata wird die diaplazentare (erst ab 5. Schwangerschaftsmonat) übertragene Lues des Kindes einer syphilitischen Mutter bezeichnet.

### Chlamydia trachomatis

Chlamydia trachomatis ist ein häufiger Erreger von venösen Erkrankungen.

► **Klinik.** Die Urethritis, Epididymitis, Prostatitis, Proktitis, Zervizitis, Salpingitis, Perihepatitis und Peritonitis bei Frauen sind typische Geschlechtskrankheiten unserer Breitengrade, während das Lymphogranuloma venereum, das durch eine massive abszedierende inguinale Lymphadenitis gekennzeichnet ist, vor allem in Südostasien, Zentral- und Südamerika vorkommt.

In Afrika, im Mittleren Osten und in Südostasien ist Chlamydia trachomatis der Erreger einer chronischen Konjunktivitis (*Trachom*) und die häufigste Ursache der verhütbaren Blindheit. Intra partum infizierte Neugeborene können eine Konjunktivitis oder eine Pneumonie entwickeln.

► **Diagnose.** Die Diagnose erfolgt durch den immunfluoreszenzoptischen oder molekulargenetischen Direkt-nachweis des Erregers oder durch serologischen Antikörpermachnachweis.

### 22.5.4 Zoonosen

Eine Einteilung der Zoonosen anhand der Übertragungswege der Mikroorganismen kann aus differenzialdiagnostischen (und präventiven) Überlegungen hilfreich sein:

- **Biss oder Kratzer durch Tiere:** Infektionen durch Capnocytophaga, Pasteurellose (Pasteurella multocida), Katzenkratzkrankheit (*Bartonella henselae*), Rattenbissfieber (*Streptobacillus moniliformis*, *Spirillum minus*), Tularemie, Pest, Rabies, Lymphozytäre-Choriomeningitis-Virus (LCMV)
- **direkter Kontakt mit Ausscheidungen von Tieren:** Anthrax, Brucellose, Tularemie, Q-Fieber, Pasteurellose, Leptospirose, *Mycobacterium-marinum*-Infektion, Pest, Herpes-B-Virus, Vesikuläre-Stomatitis-Virus, Orthopoxviren (Affen-, Kuhpockenviren), Parapoxvirus (Melker-knoten-Virus, Orf-Virus), neu entdeckte Paramyxoviren in Südostasien und Australien (Hendra-, Nipah-, Menangle-Virus) sowie Marburg- und Ebola-Virus
- **fäkoorale Übertragung:** bakterielle (*Campylobacter*, *Salmonellen*) und parasitäre (Kryptosporidien) Diarröherreger, *Toxocara canis*, *Echinococcus* spp., *Toxoplasma gondii*, *Baylisascaris procyonis*
- **Konsum von Fleisch oder tierischen Produkten:** bakterielle (*Campylobacter jejuni*, nicht typhöse *Salmonellen*,

enterohämorrhagische E. coli) und parasitäre (Kryptosporidien) Diarrhöerreger, Brucellose, Anthrax, Tularämie, Listeriose, tropische Helminthen, Toxoplasma gondii

- **aerogene Übertragung:** Anthrax, Q-Fieber, Pest, Rhodococcus-equi-Infektion, Psittakose, Tularämie, Brucellose, Pasteurellose, Rabies, Influenza, Lymphozytäre-Choriomeningitis-Virus, verschiedene Hantaviren ► Tab. 22.10.
- Übertragung durch Zecken, Mücken oder andere Insekten

## Brucellosen (Brucella melitensis, B. abortus [Bang], B. suis)

► **Übertragung.** Die Übertragung von Brucellen erfolgt von infiziertem Vieh (Ziegen, Rinder, Kühe, Schweine, Schafe usw.) oder dessen Produkten (unpasteurisierte Milch- und Käseprodukte) auf den Menschen. Eintrittspforten sind der Respirations- und Gastrointestinaltrakt sowie Hautverletzungen.

► **Klinik.** Die Inkubationszeit ist sehr variabel und beträgt 5–60 Tage. Der Krankheitsbeginn kann akut oder schleichend sein. Fieber von unterschiedlicher Dauer, Kopfschmerzen, Schwächezustände, Schwitzen, Schüttelfrösste, Arthralgien, Gewichtsverlust und Depressionen werden beobachtet. Seltene Komplikationen sind die Spondylitis (► Abb. 22.18) oder eine Arthritis. In ca. 10% findet man eine Splenomegalie, Lymphadenopathie oder seltener eine Hepatomegalie. Septische Metastasen kommen in sämtlichen Organsystemen vor.

► **Diagnostik.** Diagnostisch sind Blut- und Knochenmarkkulturen – vor allem in der akuten Phase – oder der spezifische IgG-Nachweis bei chronischen Formen.



Abb. 22.18 Spondylitis bei Morbus Bang. Knochendestruktion und verschmälerte Bandscheibe.

## Leptospirosen (Leptospira interrogans [Weil] und andere Serotypen)

► **Übertragung.** Das Erregerreservoir wird von frei lebenden Kleinsäugern (Ratten, Mäuse), Haustieren (Hunde, Pferde, Schweine, Rinder) und Wildtieren gebildet. Die Übertragung erfolgt durch direkten und indirekten Kontakt mit leptospirenausscheidenden Tieren über die intakte Haut oder Schleimhaut. Die häufigsten Erkrankungen treten im Spätsommer und Herbst auf. Besonders gefährdet sind Kanalarbeiter, Metzger, Tierzüchter, Reisfeldarbeiter. Es wurden auch zahlreiche Badeepidemien und Epidemien bei Wassersportlern (Wasser durch Urin infizierter Ratten verseucht) beschrieben.

► **Klinik.** Leptospirosen sind hochfieberhafte akute Infektionskrankheiten mit zweiphasigem Verlauf. Allerdings kann sich eine Leptospirose ähnlich wie ein grippales Krankheitsbild manifestieren. Die Inkubationszeit beträgt 7–12 Tage, gelegentlich länger. Das Krankheitsbild der ersten, leptospirämischen Phase ist gekennzeichnet durch einen akuten Fieberanstieg, häufig mit Schüttelfrost, hohem Fieber während 4–7 Tagen, Kopfschmerzen, Meningismus, heftigen Myalgien (vor allem in den Waden), Konjunktivitis, Episkleritis, flüchtigen Exanthemen, Hypotonie und relativer Bradykardie. Nach einem kurzen, evtl. afebrilen Intervall von 2–3 Tagen geht die Krankheit in das immungene Stadium der Organmanifestation über. Fieber, Hepatitis mit Ikterus, hämorrhagische Diathese, Meningitis, Nephritis mit Oligurie bis Anurie, Iridozyklitis, ein Leptospiren-assoziiertes pulmonales hämorrhagisches Syndrom, seltener eine myokardiale Beteiligung, kommen je nach Serotyp und Virulenz der Leptospiren und weiteren unbekannten Faktoren in verschiedenem Ausmaß vor.

► **Diagnostik.** In der ersten Krankheitswoche können Leptospiren im Blut, Liquor oder Urin nachgewiesen werden. Serologisch können von der zweiten Krankheitswoche an typenspezifische Antikörper gegen Leptospiren bestimmt werden.

## Toxoplasmose (Toxoplasma gondii)

► **Übertragung.** Die Toxoplasmose ist eine weltweit verbreitete Zoonose. Mit Oozysten kontaminiertem Katzenkot und infiziertes, rohes oder ungenügend gekochtes Fleisch sind die wichtigsten Infektionsquellen.

► **Klinik.** Sowohl die kongenitalen wie auch die erworbene Formen verlaufen klinisch meistens inapparent.

### Merke

Bei Immunkompetenten ist eine Therapieindikation ausschließlich bei der Chorioretinitis sowie der akuten Infektion während der Schwangerschaft gegeben.

M!

Am häufigsten ist die Lymphknotentoxoplasmose, die von Allgemeinsymptomen begleitet sein kann. Die Toxoplasmenzysten können sich in sämtlichen Organen ansiedeln, bevorzugt sind jedoch Gehirn, Chorioretina und die Muskulatur. Bei HIV-Infizierten mit einer fortgeschrittenen Immunschwäche kann es zur Reaktivierung im ZNS kommen, seltener sind die Chorioretinitis und die disseminierte Infektion.

► **Diagnostik.** Die Diagnostik beruht im Wesentlichen auf dem serologischen Antikörpernachweis. Bei HIV-Infizierten mit klinisch manifester Toxoplasmose finden sich charakteristischerweise keine IgM-Antikörper.

### Trichinose (*Trichinella spiralis*)

► **Klinik.** In Mitteleuropa ist trotz eines deutlichen Rückgangs (Fleischschau) die Trichinose die häufigste Wurmerkrankung, die mit einem Status febrilis einhergeht. Die initialen Symptome – Durchfall, Erbrechen, Abdominalschmerzen – machen sich typischerweise nach der Einnahme von ungekochtem infiziertem Schweinefleisch bemerkbar (häufig kleine Epidemie). Nach einer Woche treten Fieber, Muskelschmerzen und evtl. ein Gesichtsödem auf. Am häufigsten werden Zwerchfell, Brust, Arm- und Beinmuskulatur befallen.

► **Diagnostik.** Während der Invasionsphase der Trichinenlarven in die Muskulatur besteht eine hochgradige Eosinophilie. Die Diagnose kann mittels Nachweis von Trichinen in Muskelbiopsien im Bereich einer besonders schmerzhaften Stelle (Quetschpräparat) oder serologisch gestellt werden.

### Toxocara-Erkrankung

Eine seltene, überwiegend bei Kindern auftretende Erkrankung (intimer Tierkontakt) ist die Infestation mit Larven der Hunde- oder Katzenaskariden (*Toxocara canis* oder *cati*). Reduzierter Allgemeinzustand, intermittierendes Fieber, Husten, Hepatosplenomegalie, Muskel- und Gelenkschmerzen sind die häufigsten Symptome. Chorioiditis und Iritis werden gelegentlich beobachtet. Führende Laborbefunde sind die oft hochgradige Eosinophilie, Leukozytose und markante IgG-, IgM- und IgE-Erhöhung. Außerdem stehen serologische Tests zum Antikörperlernachweis zur Verfügung.

### Tollwut (Synonyma: Lyssa, Rabies; Rhabdovirus)

► **Übertragung.** Der Biss eines tollwütigen Tieres kann beim Menschen nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 1–3 Monaten eine praktisch immer letal verlaufende Erkrankung verursachen. Prinzipiell können alle erkrankten Haus- und Wildtiere die Tollwut übertragen. Am häufigsten sind es jedoch Hunde, Katzen, Füchse, aber

auch Marder, Dachse, Eichhörnchen, Rehe, Rinder sowie Fledermäuse in Spanien und Amerika. Nach Möglichkeit sollte das Tier eingefangen und zur Untersuchung in ein dafür eingerichtetes Labor (Rabies-Antikörperfluoreszenztest, Virusisolierung in Zellkulturen oder Mäusen) eingeschickt werden.

► **Klinik.** Die klinischen Symptome beginnen mit einem unspezifischen, 2–4 Tage dauernden *Prodromalstadium* (Fieber, Kopfschmerz, Appetitlosigkeit, Schluckbeschwerden, Heiserkeit). Ein charakteristisches Initialsymptom (über 80 % der Fälle) sind Parästhesien im Bereich der meist längst verheilten Bisswunde.

Das *Exzitationsstadium* ist gekennzeichnet durch wechselnde psychische und vegetative Störungen. Lähmungen der Hirnnerven äußern sich zuerst an den Augenbewegungen und Pupillenreaktionen. In dieser Phase treten auch die Schlingkrämpfe auf (daher auch der Name *Hydrophobie*), die Beteiligung der Atemmuskulatur kann zu Erstickungsanfällen führen. Sofern der Tod nicht während eines dieser Krämpfe auftritt, folgt eine dritte *paralytische Phase* mit Koma und Kreislaufkollaps.

► **Diagnostik.** Während der klinisch manifesten Erkrankung kann der Virusnachweis durch die Untersuchung eines Abklatschpräparates der Kornea oder in einer Hautbiopsie (Nacken unter der Haarlinie) mittels FA-(Fluoreszenz-Antikörper-)Test versucht werden.

### Andere Infektionen nach Tierbissen

► **Pasteurellose** (*Pasteurella multocida*). Die Infektion beim Menschen tritt meist innerhalb von 24 h nach Hund- oder Katzenbiss auf. Es entsteht eine schwere lokale Zellulitis und Lymphadenitis. Septische Komplikationen sind möglich. Vor allem bei älteren Personen kann es zu subakuten bis chronischen Infektionen der Atemwege kommen.

► **Capnocytophaga canimorsus** (CDC Group DF-2). 1–5 Tage nach einem Biss tritt vor allem bei immunkomprimierten Personen ein schweres, lebensbedrohliches Krankheitsbild mit Zellulitis, Fieber, Sepsis, Meningitis, Endokarditis oder septischer Arthritis auf. Prädisponierende Faktoren sind Splenektomie, chronische pulmonale Erkrankung und Alkoholmissbrauch. Der Erreger findet sich in der Mundhöhle von gesunden Hunden und Katzen.

### Infektionen durch Arboviren

Die Epidemiologie von Vektoren von Virusinfektionen ändert sich rasch, sodass in Zukunft mit dem Auftreten von nicht tropischen und tropischen Arbovirusinfektionen in neuen geografischen Gebieten gerechnet werden muss. So breiten sich zurzeit die Mückenarten *Aedes albopictus* und *Aedes japonicus* in Europa rasch aus.

Arbovirusinfektionen (Arthropode-borne Viruses) sind die Ursache von 4 Krankheitsgruppen:

► **Fieberhafte Arboviruserkrankungen.** Viele Arbovirusinfektionen verlaufen symptomlos. Treten Krankheitserscheinungen auf, so handelt es sich meistens um benigne, uncharakteristische fieberhafte Erkrankungen, die von Muskel- und Gelenkschmerzen begleitet sind, die aber seltener auch zu schweren Krankheitsbildern mit einer Meningoenzephalitis führen können. Dazu gehören das Phlebotomus-Fieber (Sandmückenfieber-Virus [Sandfly fever Naples virus] und Toscana-Virus mit den Serotypen Toskana, Sizilien und Neapel; mit Krankheitsnamen entsprechend der geografischen Ausbreitung: Toskana-Fieber, Dalmatien-Fieber, Chitral-Fieber, Karimabad-Fieber), das West-Nil-Fieber, die Tahyna-Virus-Infektion oder das Rift-Valley-Fieber.

► **Akute zentralnervöse Arbovirusinfektionen.** Sie manifestieren sich mit unterschiedlichem Schweregrad von der leichten aseptischen Meningitis bis zur schweren Enzephalitis mit potenziell bleibenden neurologischen Ausfällen, Koma oder Tod. In diese Gruppe gehören:

- durch Zecken übertragene Viren (z. B. Frühsommermeningoenzephalitis-Virus) (s. Tab. 22.13)
- durch Mücken übertragene Viren (s. Tab. 22.13)

► **Hämorragische Fieber.** Diese Gruppe umfasst die Infektion durch das Krim-Kongo-Virus, Dengue-Fieber und Gelbfieber ► Tab. 22.10.

► **Polyarthritides und Exanthem nach Arbovirusinfektion.** Die Arthritis tritt mit oder ohne Fieber auf und ist von variabler Dauer, z. T. aber über Monate oder Jahre persistierend. Beispiele solcher Erkrankungen sind Infektionen durch Sindbis-Virus (Afrika, Asien, Australien), Ross-River- und Barmah-Forest-Virus (Australien), Chikungunya-Virus (Afrika, Indien und Südostasien) oder Mayaro-Virus (Peru, Amazonasbecken).

## 22.5.5 HIV-Infektion und AIDS

► **Erreger.** AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) ist ein 1981 erstmals beschriebenes Krankheitsbild, das durch HIV-1 und HIV-2 (Human Immunodeficiency Virus

1 und 2) verursacht wird. Diese Retroviren der Unterfamilie der Lentivirinae sind lymphoneurotrophe Viren.

► **Übertragung.** Die Übertragung von HIV erfolgt sexuell, durch parenterale Kontakte mit Blut oder Blutprodukten, intra partum oder peripartal oder via Muttermilch.

### Akute HIV-Infektion

► **Klinik.** Eine Primärinfektion kann asymptomatisch verlaufen oder mit klinischen Manifestationen einhergehen (► Tab. 22.21). Typisch ist ein fieberhaftes, z. T. Mononukleose-ähnliches Krankheitsbild mit einem stamm-betonten makulopapulösen Exanthen und mit kleinen aphthösen Läsionen an Mund- und Genitalschleimhäuten. Auch verschiedenste neurologische und gastrointestinale Manifestationen können als Folge einer akuten HIV-Infektion auftreten. Differenzialdiagnostisch müssen in erster Linie eine Infektion mit Herpesviren, eine Toxoplasmose, Lues, eine disseminierte Gonokokkeninfektion und Reaktionen auf Medikamente ausgeschlossen werden.

► **Diagnostik.** Bei einer symptomatischen Primärinfektion sind oftmals das HIV-p24-Antigen oder die quantitative Polymerasekettenreaktion zum molekulargenetischen Nachweis von HIV bereits positiv.



#### Merke

Die Verdachtsdiagnose einer primären HIV-Infektion kann in der Regel erst nach 3 Monaten durch eine ausbleibende Serokonversion der HIV-Antikörpertiter definitiv ausgeschlossen werden.

### Asymptomatische HIV-Infektion

Die Mehrzahl der Infizierten bleibt während Jahren beschwerdefrei; dabei zeigen einige eine prognostisch unbedeutende generalisierte Lymphadenopathie. Auch während der asymptomatischen Phase findet bei über 95 % der unbehandelten HIV-Infizierten eine dauernde und ausgeprägte HIV-Replikation statt, und es entwickelt sich eine progrediente Immunschwäche mit Abfall der CD4-Lymphozyten.

Tab. 22.21 Klinische Manifestationen einer primären HIV-Infektion.

mononukleoseähnliche Manifestationen	neurologische Manifestationen	dermatologische Manifestationen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber</li> <li>• Pharyngitis</li> <li>• Lymphadenopathie</li> <li>• Arthralgien, Myalgien</li> <li>• Kephalea, retroorbitale Schmerzen</li> <li>• Lethargie, Malaise</li> <li>• Anorexie, Gewichtsverlust</li> <li>• Diarröh</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningitis</li> <li>• Enzephalitis</li> <li>• periphere Neuropathie</li> <li>• Radikulopathie</li> <li>• brachiale Neuritis</li> <li>• Guillain-Barré-Syndrom</li> <li>• kognitive und affektive Störungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• erythematöses oder makulopapulöses Exanthem</li> <li>• Röteln-ähnliches Exanthem</li> <li>• diffuse Urtikaria</li> <li>• Desquamation</li> <li>• Aloperie</li> <li>• palatinale, gingivale oder genitale Ulzera</li> </ul>



Abb. 22.19 Soorstomatitis bei HIV-Krankheit.

22

## Symptomatische HIV-Infektion, AIDS

► **Klinik.** In der Regel nach Jahren manifestiert sich die Immunschwäche durch das Auftreten nicht lebensbedrohlicher opportunistischer Erkrankungen wie einer Candidastomatitis oder einer oralen Leukoplakie (► Abb. 22.19 und ► Abb. 22.20).

Etwa 10–11 Jahre nach der Primärinfektion erkranken 50 % der unbehandelten Infizierten an AIDS-definierenden opportunistischen Infektionen und Tumoren (► Tab. 22.22 und ► Tab. 22.23; ► Abb. 22.21). Mit zunehmender Krankheitsdauer werden gehäuft neurologische und neuropsychiatrische Krankheitsbilder beobachtet.

Anamnestische Fragen nach Risikofaktoren (ungeschützte hetero- und homosexuelle Kontakte, Angaben über Spritzen- bzw. Nadeltausch, Bluttransfusionen vor 1985, Hämophilie) erlauben häufig, die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Infektion abzuschätzen und dadurch klinische Bilder differenzialdiagnostisch in erster Linie als Manifestation einer opportunistischen Infektion zu interpretieren.

► **Diagnostik.** Die Diagnosesicherung einer HIV-Infektion erfolgt serologisch und mittels molekulardiagnostischer Methoden.

### Merke

Zur Abschätzung des Ausmaßes der Immunschwäche hat sich die Bestimmung der CD4-Lymphozytenzahl bewährt. Die Aktivität der Virusreplikation wird mittels

M!

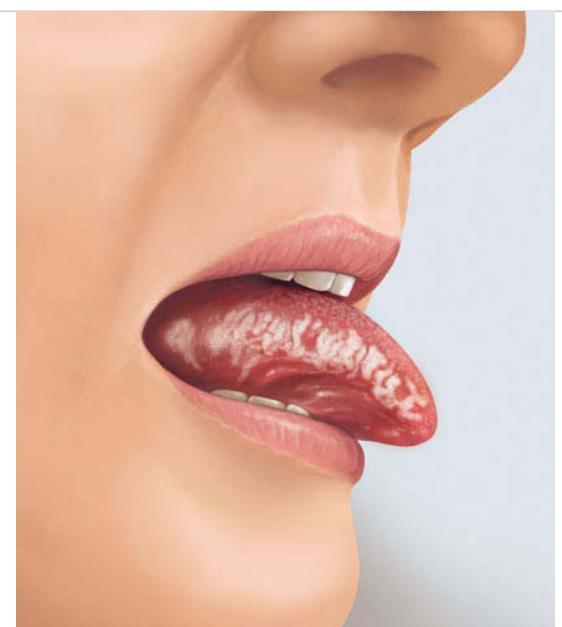


Abb. 22.20 Orale Leukoplakie bei HIV-Krankheit.

quantitativer Bestimmung der HIV-1-RNA (quantitative PCR) gemessen. Diese beiden Parameter dienen zur Indikationsstellung und Verlaufsbeobachtung einer antiretroviralen Therapie.

**Tab. 22.22** HIV-assoziierte Krankheiten (Klassifikation nach den amerikanischen Centers for Disease Control [CDC] und der Weltgesundheitsorganisation [WHO] 1993).

CDC-Klassifikation		
klinische Kategorie		
A	B	C (AIDS)
<ul style="list-style-type: none"> <li>HIV-Primärinfektion</li> <li>asymptomatische HIV-Infektion</li> <li>Lymphadenopathie-Syndrom</li> </ul>	<b>Infektionskrankheiten</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aspergillose</li> <li>Bartonella-henselae-Infektion (bazilläre Angiomatose, Peliosis hepatis, Bakterämie)</li> <li>Candidastomatitis</li> <li>Candidiasis vulvovaginal</li> <li>Herpes zoster, mehrere Dermatome</li> <li>Leishmaniose, viszerale</li> <li>Listeriose</li> <li>Mikrosporidiose</li> <li>Nokardiose</li> <li>orale Leukoplakie (Epstein-Barr-Virus)</li> <li>Pelvic-inflammatory-Syndrom</li> <li>Progressive outer retinal Necrosis Syndrome</li> <li>Rhodococcus-equi-Infektion</li> <li>Strongyloidiasis, extraintestinal</li> <li><b>andere</b></li> <li>Allgemeinsymptome: <ul style="list-style-type: none"> <li>Gewichtsverlust &gt; 10 % oder</li> <li>Fieber &gt; 1 Monat oder</li> <li>Diarröh &gt; 1 Monat (ungeklärte Ätiologie)</li> </ul> </li> <li>Morbus Hodgkin</li> <li>Myelopathie, HIV-assoziiert</li> <li>Neuropathie, peripher, HIV-assoziiert</li> <li>Pneumopathie, lymphoide interstitielle</li> <li>pulmonale Hypertonie, primäre, HIV-assoziiert</li> <li>Thrombozytopenie, HIV-assoziiert</li> <li>zervikale Dysplasie, Carcinoma in situ</li> </ul>	<b>Infektionskrankheiten</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Candidainfektionen (Ösophagus, Bronchien)</li> <li>Herpes-simplex-Infektionen (Haut, Schleimhaut, persistierendes Ulkus &gt; 1 Monat) oder Befall von Bronchien, Lunge, Ösophagus</li> <li>Histoplasmose, disseminiert</li> <li>Isospora-belli-Infektion (persistierende Diarröh &gt; 1 Monat)</li> <li>Kokzidioidomykose, disseminiert</li> <li>Kryptokokkose, Meningitis, disseminiert</li> <li>Kryptosporidieninfektion (persistierende Diarröh &gt; 1 Monat)</li> <li>Leukenzephalopathie, progressive multifokale (PML)</li> <li>Mykobakteriose, nicht tuberkulöse, disseminiert</li> <li>Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie</li> <li>Pneumonie, rezidivierend (≥ 2 Jahre)</li> <li>Salmonellensepsis, rezidivierend</li> <li>Toxoplasmose, zerebral</li> <li>Tuberkulose</li> <li>Zytomegalievirusinfektion (außer Leber-, Milz-, Lymphknotenbefall)</li> </ul> <b>Tumoren</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kaposi-Sarkom</li> <li>Non-Hodgkin-Lymphom</li> <li>Zervixkarzinom, invasiv</li> <li>ZNS-Lymphom, primär</li> </ul> <b>andere</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enzephalopathie, HIV-assoziiert (AIDS-Demenz)</li> <li>Wasting-Syndrom</li> </ul>
Labor-Kategorie (CD4-Lymphozytenzahl)		
1	2	3
> 500/ $\mu$ l	200–500/ $\mu$ l	< 200/ $\mu$ l
Voraussetzung zur Klassifikation ist eine positive HIV-Serologie. CDC-Klassifikationen: A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2, C3 Beispiele: asymptomatische HIV-infizierte Person mit CD4-Lymphozyten von 523/ $\mu$ l = CDC-Stadium A1 HIV-infizierter Patient mit Soorstomatitis und CD4-Lymphozyten von 268/ $\mu$ l = CDC-Stadium B2 HIV-infizierter Patient mit Z. n. Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie und CD4-Lymphozyten von 123/ $\mu$ l = CDC-Stadium C3		

Da AIDS-definierende opportunistische Erkrankungen in der Regel erst bei einer Zellzahl unter 200/ $\mu$ l ( $< 0,2 \times 10^9/\text{l}$ ) auftreten, kann diese bei einem Status febrilis zudem differenzialdiagnostisch verwertet werden.

### Fieber bei HIV-Infektion

Bei immundefizienten HIV-Infizierten ohne antiretrovirale Therapie sind opportunistische Infektionen oder Neoplasien die häufigsten Ursachen von Fieber; differenzialdiagnostisch wichtig sind zudem Arzneimittelfieber und die HIV-Infektion selber, die bei schwerer Immundefizienz unbehandelt lang dauerndes Fieber verursachen kann.

► **Opportunistische Infektionen.** Die opportunistischen Infektionen haben geografisch eine unterschiedliche Prävalenz. In nördlichen Ländern sind die Pneumocystis-Pneumonie, zerebrale Toxoplasmose, Kryptokokkose, Zytomegalievirus-Chorioretinitis und nicht tuberkulöse Mykobakteriosen häufig. In ressourcenarmen Ländern ist die Tuberkulose sehr verbreitet. Spezielle endemische Erkrankungen sind die Infektion durch Talaromyces marneffei (früher: Penicillium marneffei) in Südostasien, die sich mit molluskenähnlichen Hautläsionen und Pneumonie manifestiert, und die afrikanische Histoplasmose durch Histoplasma capsulatum var. duboisii in Subsahara-Afrika (► Abb. 22.21c).

HIV-infizierte Personen unter antiretroviraler Therapie können – je nach Immunlage, aber besonders bei CD4-

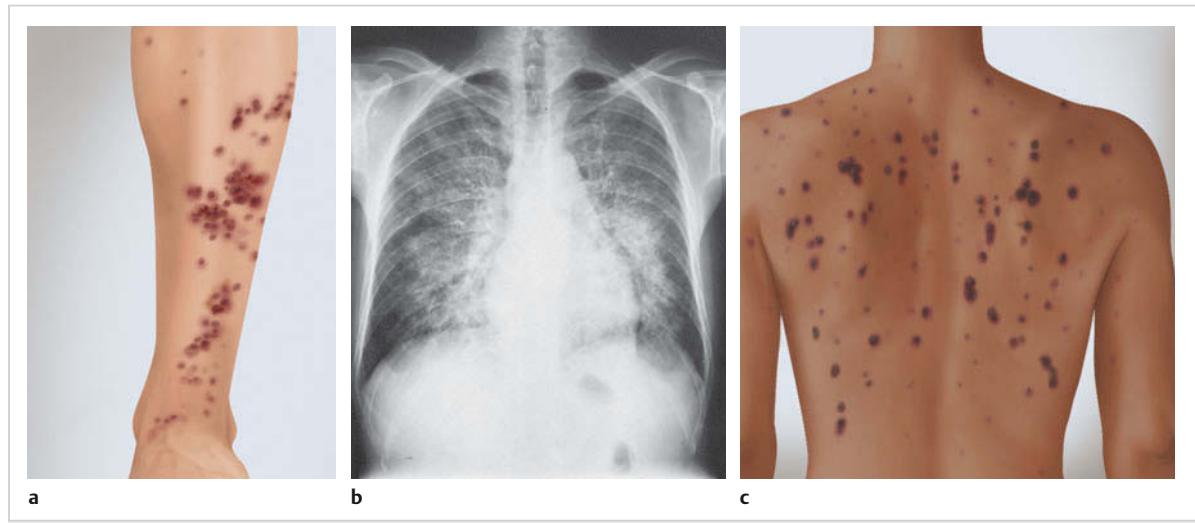
Tab. 22.23 HIV-assoziierte Erkrankungen. Betroffene Organsysteme und Häufigkeit in Europa.

Häufigkeit	Erkrankungen
<b>Nervensystem</b>	
häufig	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toxoplasma-Enzephalitis, -Abszess</li> <li>periphere Neuropathie (HIV-induziert)</li> <li>Enzephalopathie, Demenz (HIV-induziert)</li> <li>Zytomegalievirus-Retinitis</li> <li>Myelopathie (HIV-induziert)</li> <li>progressive multifokale Leukenzephalopathie (JC-Virus)</li> <li>primäres ZNS-Lymphom</li> <li>Kryptokokkenmeningitis</li> </ul>
selten	<ul style="list-style-type: none"> <li>virale Enzephalitis (CMV, HSV, VZV)</li> <li>virale Myelitis (CMV, HSV, VZV)</li> <li>aseptische Meningitis (akute HIV-Infektion)</li> <li>Mikrosporidieninfektion</li> </ul>
<b>Atemwege</b>	
häufig	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie</li> <li>bakterielle Pneumonie (Pneumokokken, Haemophilus influenzae)</li> <li>Tuberkulose</li> </ul>
selten	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kaposi-Sarkom</li> <li>Mycobacterium-kansasii-Pneumonie</li> <li>Zytomegalievirus-Pneumonie</li> <li>Talaromyces marneffei (früher: Penicillium-marneffei)-Pneumonie</li> <li>Rhodococcus-equi-Pneumonie</li> </ul>
<b>Magen-Darm-Trakt</b>	
häufig	<ul style="list-style-type: none"> <li>Candidastomatitis und -ösophagitis</li> <li>orale Leukoplakie</li> <li>anorektaler Herpes simplex</li> <li>Kryptosporidiose</li> <li>Isosporiasis</li> <li>Mikrosporidiose</li> </ul>
selten	<ul style="list-style-type: none"> <li>orale Ulzera</li> <li>Gingivitis, Periodontitis</li> <li>Kaposi-Sarkom</li> <li>Zytomegalievirus-Kolitis</li> <li>Herpes-simplex-Virus-Ösophagitis</li> <li>Non-Hodgkin-Lymphom</li> </ul>
<b>Haut</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>seborrhoische Dermatitis</li> <li>Herpes zoster</li> <li>Herpes genitalis und analis</li> <li>Kaposi-Sarkom</li> <li>bazilläre Angiomatose</li> </ul>
<b>systemisch/generalisiert</b>	
häufig	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mycobacterium-avium-Komplex-Infektion</li> <li>Tuberkulose</li> <li>Salmonellensepsis</li> </ul>
selten	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leishmaniose</li> <li>Strongyloidiasis</li> <li>Histoplasmose</li> <li>Kokzidioidomykose</li> </ul>

CMV: Zytomegalievirus, HSV: Herpes-simplex-Virus, VZV: Varicella-Zoster-Virus, ZNS: Zentralnervensystem

Lymphozytenzahlen unter 200/ $\mu$ l – ebenfalls unter opportunistischen Komplikationen leiden. Wichtig ist, immer – auch bei wenig eingeschränkter oder gar normaler zellulärer Immunität – an die *Tuberkulose* zu denken, die sich klinisch sehr unspezifisch manifestieren kann.

► **Immunrekonstitutionssyndrom.** Bei schwer immundefizienten Personen, die mit einer antiretroviren Therapie beginnen, kann es innerhalb von wenigen Wochen bis vielen Monaten nach Therapiebeginn zu einem Immunrekonstitutionssyndrom (Immune Reconstitution in-



**Abb. 22.21 AIDS-definierende opportunistische Infektionen und Tumoren.**

a Kaposi-Sarkom bei AIDS.

b Interstitielle Pneumonie durch *Pneumocystis jiroveci*.

c Disseminierte Infektion durch *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* bei einem HIV-infizierten Afrikaner mit 2 CD4-Zellen/ $\mu$ l. Grafische Umsetzung. Der Patient litt an Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Diarröh und Husten. Neben den abgebildeten Hautläsionen, in denen die Histoplasmose bioptisch gesichert wurde, waren multiple Organe vom Pilz befallen (Lymphknoten, Milz, Knochen). Eine Tuberkulose wurde ausgeschlossen.

**Tab. 22.24 Manifestationsformen eines Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS) bei schwer immundefizienten HIV-Infizierten nach Beginn einer antiretroviralnen Therapie.**

klinisches Krankheitsbild	Charakteristika
durch antiretrovirale Therapie induziertes IRIS nach adäquater Therapie einer vorherigen opportunistischen Infektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>infektiöses/entzündliches Syndrom, das in der Regel innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der antiretroviralen Therapie auftritt,</li> <li>nachdem eine opportunistische Infektion vor Beginn der antiretroviralen Therapie adäquat therapiert worden war,</li> <li>und dessen Symptome weder durch eine neu erworbene infektiöse Komplikation noch durch den Verlauf der vorangegangenen opportunistischen Infektion noch durch unerwünschte Wirkungen der Medikation erklärbar sind</li> </ul>
IRIS als Folge einer Demaskierung einer subklinischen opportunistischen Infektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>infektiöses/entzündliches Syndrom, das in der Regel innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der antiretroviralen Therapie auftritt</li> <li>und nicht durch eine neu erworbene opportunistische Infektion, sondern durch die Demaskierung einer bisher subklinischen opportunistischen Infektion erklärbar ist</li> <li>und nicht die Folge ist von unerwünschten Wirkungen der Medikation</li> </ul>
IRIS bei chronischer Hepatitis-B- oder -C-Virus-Infektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>ein Hepatitis-„Flare-up“ (Aufflackern), das in der Regel innerhalb von 3 Monaten nach Beginn einer antiretroviralen Therapie auftritt</li> <li>und weder durch eine neu erworbene Infektion noch durch den Verlauf einer bestehenden chronischen Hepatitis noch durch unerwünschte Wirkungen der Medikation erklärt werden kann</li> </ul>
IRIS, das sich als Autoimmunerkrankung manifestiert	<ul style="list-style-type: none"> <li>eine Autoimmunerkrankung, die nach Beginn einer antiretroviralen Therapie erstmals neu auftritt</li> </ul>
IRIS: Immune Reconstitution inflammatory Syndrome	

flammatory Syndrome [IRIS]) kommen, dessen Leitsymptom oftmals Fieber ohne Fokus ist (► Tab. 22.24). Opportunistische Infektionen, die sich oftmals als Folge eines IRIS manifestieren, umfassen: Tuberkulose, nicht tuberkulöse Mykobakteriosen, Kryptokokkose, Histoplasmose, Kokzidiodomykose, Zytomegalie und Toxoplasmose.

► **Erfolgreiche antiretrovirale Therapie.** Bei erfolgreich antiretroviral therapierten HIV-Infizierten gehören die folgenden Erkrankungen zu den häufigen Fieberursachen: nicht-HIV-assoziierte Komorbiditäten, unerwünschte Medikamentenwirkungen, reiseassoziierte sowie sexuell übertragbare Infektionen.

**Tab. 22.25** Erregerspektrum von Infektionen bei immunkompromittierten Personen.

Art der Immundefizienz	Erregerspektrum oder Art der Infektion
zelluläre Immundefizienz (HIV-Infektion, Status nach Organtransplantation, Chemotherapie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• opportunistische, v. a. intrazelluläre Erreger (Bakterien, tuberkulöse und nicht tuberkulöse Mykobakterien, Viren, Pilze, Protozoen, Strongyloides)</li> </ul>
Neutropenie und qualitative Defekte der Phagozytose (Chemotherapie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bakterien, die auf der Haut, im Mund, im Gastrointestinaltrakt und in den Atemwegen als Normalflora vorkommen</li> <li>• Bakterien der „Krankenhausflora“</li> <li>• Herpes-simplex-Virus</li> <li>• Candida, Aspergillen</li> </ul>
humorale Immundefizienz und Komplementdefizienz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rezidivierende eitrige Infektionen der Sinus und der unteren Atemwege</li> </ul>
Splenektomie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bekapselte Bakterien (Pneumokokken, Haemophilus, Meningokokken)</li> <li>• Capnocytophaga canimorsus (Biss von Hunden oder enger Kontakt mit Hunden)</li> <li>• Babesia</li> </ul>
Therapie mit sog. Biologicals	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schwere Haut- und Weichteilinfektionen</li> <li>• Atemwegsinfektionen</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Infektionen durch Mycobacterium tuberculosis sowie andere opportunistische Erreger (wie bei zellulärer Immundefizienz)</li> </ul>
angeborene Immundefekte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• s. Kap. 22.8</li> </ul>

## 22.5.6 Infektionen bei Immun-kompromittierten

► **Klassifizierung.** Die Klassifizierung der Infektionen beruht auf folgenden prädisponierenden Faktoren:

- zelluläre Immundefizienz (HIV-Infektion, Immunsuppression nach Organtransplantation, Chemotherapie)
- Neutropenie und qualitative Defekte der Phagozytose (Chemotherapie)
- humorale Immundefizienz und Komplementdefizienz
- Splenektomie
- Therapie mit sog. Biologicals wie z. B. Therapie mit anti-TNF-Wirkstoffen, oder Antikörper gegen Adhäsionsmoleküle

► **Klinik.** Mit diesen verschiedenen Ursachen der Immundefizienz ist ein unterschiedliches, meist „typisches“ Erregerspektrum assoziiert (► Tab. 22.25), das im Folgenden besprochen wird.

### Merke



Die klinischen Manifestationen von Infektionen bei Immundefizienz sind oftmals sehr unspezifisch und die Infektionskrankheiten können sehr fulminant und lebensbedrohlich verlaufen. Schwer immundefizierte Personen, vor allem mit Neutropenie, entwickeln oftmals keine oder nur verminderte lokale oder systemische Entzündungszeichen.

So kann anstelle einer Abszessbildung lediglich eine kutane Zellulitis sichtbar sein, die klassischen Pneumoniezeichen können trotz ausgedehnter bakterieller Invasion der

Atemwege fehlen oder meningitische Zeichen sind bei Meningitis nicht zu finden.

22

► **Diagnostik.** Die Diagnostik erfordert eine sorgfältige Anamnese und wiederholte klinische Untersuchungen. Die Anamnese muss Risikofaktoren eruieren wie Reisen, Infektionen in der Umgebung, Kontakt zu Tieren, Drogenmissbrauch und Medikamente. Es sollen initial mikroskopische Untersuchungen von Wundsekreten, kutanen Läsionen, Eiter, Sputum oder Trachealsekret, ggf. Liquor, Pleura, Aszites und Urin vorgenommen werden, und Kulturen von Blut, Urin, anderen Sekreten und ggf. Kathetern sollen bei Fieber vor Beginn der antibiotischen Therapie angelegt werden.

Bei neutropenischen Patienten mit Fieber wird wegen des potenziell fulminanten Verlaufs von Infektionen sofort – vor dem Erhalt der mikrobiologischen Resultate – anhand eines definierten Algorithmus eine empirische Therapie eingeleitet.

## Opportunistische Virusinfektionen

Infektionen durch folgende Viren werden bei *zellulärer Immundefizienz* gehäuft beobachtet: Herpes-simplex-Virus, Varicella-Zoster-Virus, Zytomegalievirus, JC-Virus (ein Papovavirus, Ursache der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie), Epstein-Barr-Virus (orale Leukoplakie, Non-Hodgkin-Lymphome) und humanes Herpesvirus 8 (HHV-8).

Virale Erkrankungen bei *Neutropenie* werden fast ausschließlich durch Herpes-simplex-Viren verursacht.

► **Zytomegalievirus (CMV).** Als opportunistische Infektion bei Patienten unter zytostatischer oder immunsuppressiver Therapie oder nach Operationen am offenen

Herzen (multiple Transfusionen) kann sich die Zytomegalie in Form eines Status febris ohne Leitsymptome, einer Pneumonie, Myokarditis oder Hepatitis manifestieren. Bei fortgeschrittener HIV-Erkrankung treten eine CMV-Chorioretinitis, Kolitis, Enzephalitis oder Pneumonie auf.

► **Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8).** Das humane Herpesvirus 8 wurde vorerst in Kaposi-Sarkom-Läsionen nachgewiesen und scheint eine kausale Bedeutung bei der Entstehung dieses Hauttumors zu haben. Ferner ist HHV-8 möglicherweise kausal assoziiert mit der multi-zentrischen Castleman-Erkrankung, dem HIV-assoziierten Primary Effusion (Body Cavity) Lymphoma sowie der angioimmunoblastischen Lymphadenopathie bei Immun-kompetenten.

## Opportunistische bakterielle Infektionen

► **Zelluläre Immundefizienz.** Rezidivierende bakterielle Pneumonien, Lungenabszesse durch *Pseudomonas aeruginosa* oder *Rhodococcus equi* sowie die kutane oder viszerale bazilläre Angiomatose sind bei Personen mit zellulärer Immundefizienz gehäuft. Zudem erkranken diese Patienten häufiger an tuberkulösen oder nicht tuberkulösen Mykobakteriosen, Nokardiose, Listeriose und nicht typhösen Salmonellosen.

► **Neutropenie.** Neutropenische Patienten erkranken häufiger an Infektionen durch gramnegative Bakterien (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp.), Staphylokokken und Streptokokken, und bei Hospitalisation sind sie besonders durch nosokomiale Infektionen gefährdet.

► **Humorale Immundefizienz und Splenektomie.** Diese Patienten sind vor allem durch Infektionen mit bekapselten Bakterien (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*), *Capnocytophaga canimorsus* (foudroyante Sepsis nach Hundebiss) und die seltenen Babesien gefährdet.

► **Therapie mit Anti-TNF-Substanzen.** Patienten mit rheumatologischen oder immunologischen Grundleiden, die mit Anti-Tumornekrosefaktor-Medikamenten behandelt werden, erkranken gehäuft an Infektionen durch intrazelluläre (Tuberkulose) oder andere opportunistische Erreger sowie an schweren Haut- und Weichteilinfektionen.

### Merke

Vor Einsatz von Anti-TNF-Substanzen soll nach einer latenten Tuberkulose gesucht werden.



## Opportunistische Pilzerkrankungen

► **Risikofaktoren.** Mit der zunehmenden Überlebensdauer von Patienten mit Transplantaten, Leukosen, metastasierenden Malignomen und resistenzmindernden Grundkrankheiten, aber auch mit zunehmendem Verbrauch von Breitspektrumantibiotika, Kortikosteroiden, Immunsuppressiva und Zytostatika hat die Zahl der systemischen Mykosen wesentlich zugenommen.

► **Neutropenie.** Patienten mit medikamentös induzierter Neutropenie sind einerseits durch nosokomiale Infektionen, durch die Kolonisierung oder endogene Reaktivierung von opportunistischen Keimen (*Candida*) oder durch Schimmelpilze aus der Umwelt (Aspergillen) gefährdet. Bei bis zu 10–20 % der Patienten mit Neutropenie und Pilzinfektionen finden sich zunehmend weitere Pilzarten: *Fusarium* spp., *Trichosporon* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Bipolaris*, *Alternaria* und *Scedosporium*.

► **Steroide, Diabetes mellitus, Azidose.** Risikofaktoren für eine Mukormykose sind vor allem eine Immunsuppression durch Steroide oder Stoffwechselkrankheiten (Diabetes mellitus, Azidose).

► **Zelluläre Immundefizienz.** Patienten mit zellulärer Immunschwäche erkranken häufiger an *Candida*- oder Kryptokokkeninfektionen (HIV-Infektion) oder Aspergillose (Organtransplantation) sowie – je nach geografischer Lokalisation bzw. Reisetätigkeit – an Infektionen mit *Histoplasma* (Amerika, Afrika, Asien), *Coccidioides immitis* (Amerika) oder *Talaromyces marneffei* (früher: *Penicillium marneffei*, Südostasien).

► **Candidiasis (verschiedene Candidaspezies).** Eine Besiedlung der oberen Luftwege (inkl. Oropharynx), des oberen Verdauungstraktes oder der Haut kommt vor allem bei Säuglingen und bei Patienten mit beeinträchtigter Infektabwehr vor, ist aber nicht mit einer Infektion gleichzusetzen. Letztere geht am häufigsten vom Darm (Kolonisation nach lang dauernder Antibiotikatherapie) oder von lange liegenden venösen Dauerkathetern aus.

Bei HIV-Infizierten ist die *Candidastomatitis* (► Abb. 22.19) häufig. Seltener wird eine Ösophagitis beobachtet. Die *Oral hairy Leukoplakia* ist differenzialdiagnostisch von einer Candidastomatitis zu unterscheiden. Es handelt sich dabei um eine zumeist am lateralen Zungenrand gelegene, weiße, nicht abstreifbare Schleimhautveränderung, pathologisch-anatomisch um eine Hyper- und Parakeratose, bei deren Pathogenese dem Epstein-Barr-Virus eine entscheidende Rolle zukommt (► Abb. 22.20).

Im Anschluss an eine *Candidafungämie* kann es zu einer Septikämie kommen. Primäre Candidainfektionen manifestieren sich vor allem in Form einer Bronchopneumonie, Pneumonie, Enterokolitis oder in Form von Urogenitalerkrankungen (*Candida* im Urin, vor allem bei Diabeti-

kern). Ein für Patienten mit lang dauernder Neutropenie typisches Krankheitsbild ist die *hepatosplenische Candidiasis* mit multiplen hepatischen und splenischen Abszessen.

► **Kryptokokkose (Cryptococcus neoformans).** Die Kryptokokkose ist eine chronisch verlaufende Pilzinfektion, die vor allem das zentrale Nervensystem und die Lungen, seltener Haut oder Knochen befällt. Maligne Erkrankungen (Morbus Hodgkin, Thymom), immunsuppressive Behandlungen (Status nach Organtransplantation), aber auch die HIV-Infektion, die Sarkoidose und der Diabetes mellitus prädisponieren zur Kryptokokkose.

Außer dem direkmikroskopischen (Liquor) und kulturellen Nachweis steht ein sehr sensitiver serologischer Antigentest zur Verfügung. Die pulmonale Manifestation und die basale Meningitis erinnern differenzialdiagnostisch an die Tuberkulose.

► **Aspergillose (A. fumigatus, A. flavus).** Die Aspergillose ist wie die Candidiasis oder die Kryptokokkose eine Infektion bei Immundefizienz, anderen Risikofaktoren oder auf vorgeschädigtem Gewebe. Der Befall des *Respirationstraktes* ist weitaus am häufigsten. Hier beruht die frühe Diagnostik auf der Computertomografie des Thorax, da die Infiltrate initial auf dem konventionellen Thorax-Röntgenbild oftmals nicht zu sehen sind. Ein Erreger-nachweis gelingt nur selten oder könnte nur mit sehr invasiven – angesichts des Zustandes der Patienten nicht vertretbaren – Untersuchungen bioptisch gesichert werden. Serologische Antigentests (Galaktomannan) sind bei Immun-supprimierten oftmals nicht sensitiv, können aber ggf. in der Verlaufsbeobachtung wertvolle Resultate ergeben.

Seltene Lokalisationen einer Aspergillose sind der Gehörgang und das Auge sowie in der Lunge in Kavernen beim Morbus Wegener unter Behandlung mit Immunsuppressiva. Die disseminierte Aspergillose hat eine schlechte Prognose. Das septikämische Bild wird vor allem durch den Nierenbefall (Hämaturie, Niereninsuffizienz) und den Befall des ZNS (Kopfschmerzen, Krämpfe, fokale neurologische Ausfälle) bestimmt. Daneben kommen auch Endokarditiden mit den typischen klinischen Befunden vor. Grundsätzlich können alle Organsysteme befallen werden.

► **Mukormykose (verschiedene Zygomyzeten).** Zygomyzeten (*Rhizopus*, *Absidia*, *Mucor*) sind ubiquitäre saprophytäre Pilze, die praktisch nur beim immun-supprimierten Patienten eine Mykose verursachen.

Klinisch unterscheidet man eine zerebrale, pulmonale, gastrointestinale und disseminierte Form. Die zerebrale Form kommt vor allem bei Diabetikern vor. Sinusitis mit blutigem Nasensekret und Hirnnervenausfälle, die insbesondere die Augenfunktion beeinträchtigen, sind typisch. Maligne Lymphome und Leukosen prädisponieren

zur pulmonalen und disseminierten Form. Der Lungenbefall imitiert das klinische Bild der Lungenembolie.

Da die kulturelle Untersuchung häufig nicht gelingt, ist der histologische Nachweis von großen, verzweigten, nicht septierten Hyphen neben den klinischen Befunden die einzige diagnostische Methode.

► **Pneumocystis-jiroveci-Infektion.** Neuere phylogenetische Analysen weisen darauf hin, dass der früher bei den Protozoen klassifizierte Erreger zu den Pilzen gehört. *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonien sind praktisch ausschließlich bei immun-supprimierten Patienten zu beobachten und gehören zu den häufigsten opportunistischen Infektionen bei Patienten mit AIDS.

Beim *klinischen Vollbild* dominieren Fieber, trockener Husten, Dyspnoe und Tachypnoe und kontrastieren zu dem fehlenden auskultatorischen Befund.

### Merke

Ein radiologisch normales Lungenbild schließt eine *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie nicht aus; bei schweren Erkrankungen findet sich typischerweise das Bild einer bilateralen interstitiellen Pneumonie (► Abb. 22.21b).



In 70 % der Fälle lässt sich die Diagnose aus einem provozierten (3 %ige NaCl-Inhalationen) Sputum, in 30 % der Fälle erst nach einer bronchoalveolären Lavage stellen. Pneumozysten können durch fluoreszenzmarkierte monoklonale Antikörper oder molekulardiagnostische Methoden, etwas weniger sensitiv mittels Giemsa-, Toluidin- oder Methenamin-Silber-Färbung nachgewiesen werden. Extrapulmonale Erkrankungen sind selten.

### Opportunistische Protozoen und Helminthen

Die mit zellulärer Immundefizienz assoziierten opportunistischen Parasiten sind im Abschnitt der HIV-Infektion (s. ► Tab. 22.22 und ► Tab. 22.23) aufgelistet. Nach Organtransplantation kann es bei Infektion mit *Strongyloides stercoralis* zu einer foudroyant verlaufenden und lebensbedrohlichen Dissemination mit Hypereosinophilie-Syndrom kommen.

### 22.5.7 Mykosen in lokalisierten Endemiegebieten

In geografisch lokalisierten Gebieten kommen verschiedene Umweltpilze endemisch vor, darunter die Blastomykose (mittlerer Westen und Süden der USA), Kokzidiodiomykose, Histoplasmose und Parakokzidiodiomykose (Mittel-, Südamerika). Solche Infektionen verlaufen bei Immunkompetenten häufig asymptomatisch oder führen

zu pulmonalen, dermalen und selten zu systemischen Erkrankungen. Bei immundefizienten Patienten verursachen sie schwere disseminierte lebensbedrohliche Krankheitsbilder.

### Kokzidiodomykose (*Coccidioides immitis*)

► **Klinik.** Die Infektion mit *Coccidioides immitis* erfolgt vorwiegend im Südwesten der USA, in Mexiko und Zentralamerika. Die Krankheit ist hochinfektiös, bei Menschen ohne HIV-Infektion verlaufen jedoch 95 % der Kokzidieninfektionen asymptomatisch. Von allen Organen ist der Respirationstrakt am häufigsten befallen; in einem Drittel der Fälle wurde dabei ein *Erythema nodosum* beobachtet, was die sonst schon naheliegende Differenzialdiagnose einer Tuberkulose weiter erschwert. Die disseminierte Form der Kokzidiodomykose ist sehr selten und tritt im Anschluss an einen katarhalischen Infekt (primäre Lungen-Kokzidiodomykose) auf. Dabei können sämtliche Organsysteme, vor allem das Skelett (Osteolyse, Periostitis bis subkutane Abszesse und Granulome), Milz und Nieren (asymptomatisch) sowie Leptomeningen (Liquor) befallen werden.

► **Diagnostik.** Diagnostische Methoden sind der serologische Antikörpernachweis und die Kultur.

### Histoplasmose (*Histoplasma capsulatum*)

► **Klinik.** Eine in Europa seltene, in Amerika häufige Pilzerkrankung ist die Histoplasmose. Die primäre Infektion erfolgt aerogen im Bronchialbaum und verursacht eine klinisch häufig inapparente Bronchopneumonie mit regionärer Lymphadenitis. Vor allem bei Säuglingen, Erwachsenen jenseits des 50. Lebensjahres (Männer überwiegend häufiger als Frauen) und immunsupprimierten Patienten (Morbus Hodgkin, akute und chronische lymphatische Leukämien, HIV-Infizierte) kann sich eine disseminierte Form mit Befall sämtlicher Organsysteme entwickeln. Klinisch dominiert der Befall der Lungen und der Organe des retikuloendothelialen Systems. In absteigender Reihenfolge sind Nieren, Oropharynx (Ulzera), Meningen, Endokard, Nebennieren, Gastrointestinaltrakt und die Haut betroffen.

► **Diagnostik.** Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie kommen in über der Hälfte der Fälle vor. Diagnostisch wegweisend bei der disseminierten Form sind Knochenmarkbiopsien. Kulturen aus Blut, Liquor, Sputum oder Biopsien wachsen nur sehr langsam. Zudem stehen serologische Antikörpertests zur Verfügung.

### 22.5.8 Reise- und Tropenkrankheiten

Bei Tropenrückkehrern mit Fieber sollen zuerst potenziell lebensbedrohliche Krankheiten ausgeschlossen werden. Differenzialdiagnostisch sind neben spezifischen Tropenkrankheiten vor allem auch sexuell übertragbare Krankheiten sowie nicht tropische Leiden zu erwägen. Je nach besuchtem Endemiegebiet, Exposition und durchgeführten prophylaktischen Maßnahmen umfassen die lebensbedrohlichen Notfallsituationen in erster Linie:

- Malaria
- Typhus
- hämorrhagische Fieber
- Amöbenabszess der Leber
- Meningitis
- Enzephalitis
- Endokarditis
- Diphtherie
- Tetanus
- Rabies
- Hepatitis A und B
- HIV-Infektion
- Intoxikationen (Gifttiere, Drogen)

► **Infektionen.** Die meisten während einer Reise auftretenden Infektionskrankheiten werden durch ubiquitäre Mikroorganismen und nicht nur durch „tropische“ Parasiten verursacht. Das Risiko einer Exposition mit durch Nahrungsmittel übertragenen Krankheiten (Hepatitis A, Salmonellosen, intestinale Protozoen) ist bei Besuch von tropischen Klimazonen erhöht. Ebenso sind Freizeitaktivitäten in den Tropen (Schwimmen, Wandern, Sexualkontakte) z.T. mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden.

Der diagnostische Algorithmus von häufigen tropischen Infektionskrankheiten geht von Leitsymptomen aus, die in ► Tab. 22.26 zusammengestellt sind, und berücksichtigt die geografische Epidemiologie und die Inkubationszeiten der möglichen Differenzialdiagnosen. Mit längeren Inkubationszeiten von über 21 Tagen muss vor allem bei folgenden Infektionskrankheiten gerechnet werden: *Plasmodium vivax* und *P. ovale*, Schistosomiasis, Tuberkulose, HIV-Infektion, virale Hepatitis, Filariasis, Rickettsiosen, sekundäre Syphilis, Leberabszess durch Amöben, Leishmaniasis, Brucellose, Bartonellose, Babesiose, Rabies, Schlafkrankheit, Mononukleose und Zytomegalie.

► **Andere Erkrankungen.** Während oder kurz nach einer Reise auftretende Krankheiten müssen nicht zwingend mit der Reise assoziiert sein (z.B. akute Appendizitis), umfassen auch nichtinfektiöse Leiden (z. B. Lungenembolie nach langem Sitzen im Flugzeug) oder können durch prophylaktische medikamentöse Maßnahmen verursacht sein (z. B. unerwünschte Arzneimittelwirkung bei Malaria prophylaxe).

**Tab. 22.26** Fieber bei Reiserückkehrern und Migranten aus Tropen: wichtige Differenzialdiagnosen [17].

	<b>Leitsymptom, Befund, Exposition</b>	<b>wichtige Differenzialdiagnosen*</b>
allgemein	Fieber	bei Rückkehr aus Endemiegebiet immer nach Malaria suchen, unabhängig von weiteren Leitsymptomen nicht tropische Erkrankungen nicht infektiöse Erkrankungen (Lungenembolie etc.) sexuell übertragbare Infektionen
Notfallsituation	Meningismus, neurologische Symptomatik Ateminsuffizienz Kreislaufversagen, Schock Nieren-, Leberversagen schwere Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie	Indikation zur notfallmäßigen Hospitalisation
Anamnese	Hautkontakt mit Frisch- oder Brackwasser	Schistosomiasis, Leptospirose
	beruflicher Kontakt mit Tieren	Leptospirose, Anthrax
	sexuelle Kontakte	HIV, Herpes, Hepatitis B, Hepatitis C, Syphilis, Gonorrhö, Chlamydien, Lymphogranuloma venereum
	Injektionsmaterial	HIV, Hepatitis B, Hepatitis C
	Konsum ungekochter Milchprodukte	Brucellose, Tuberkulose, nahrungsmittelassoziierte bakterielle Infektionen
Leitsymptome	Fieber ohne Lokalsymptome	Malaria, Typhus, Rickettsiosen, Amöbenabszess der Leber, Dengue-Fieber, HIV-Infektion, Endokarditis, Tuberkulose, Zytomegalie, Epstein-Barr-Virus-Infektion
	makulopapulöses Exanthem	Dengue-Fieber, Rickettsiosen, Typhus, Masern, Rückfallfieber, akute HIV-Infektion, Leptospirose
	Blutungen, Petechien	Dengue-, Krim-Kongo-, Ebola-, Marburg-, Lassa-Fieber, Leptospirose
	Ulzera Haut (ohne Genitale)	Rickettsiosen, bakterielle Hautinfektion, afrikanische Trypanosomiasis, Pest, Anthrax
	Ikterus (und/oder Transaminasen-erhöhung)	virale Hepatitis A, B, C; Typhus, Gelbfieber, Leptospirose, Rückfallfieber
	Husten oder Dyspnoe	Pneumonie (inkl. Legionellose), Tuberkulose, amerikanische Histoplasmose, Melioidose, Typhus, Lungenembolie, Malaria
	Husten, Dyspnoe mit Eosinophilie	tropische pulmonale Eosinophilie, Ascariasis, Strongyloidiasis, Ancylostomiasis, Paragonimiasis, Schistosomiasis
	Halsschmerzen	virale und bakterielle Tonsillopharyngitis, Diphtherie, Marburg-, Lassa-Fieber, akute HIV-Infektion
	Abdominalschmerzen	Typhus, Leberabszess (Amöben)
	Diarröh	bakterielle, virale, parasitäre intestinale Infektion, Typhus
	Hepatomegalie	virale Hepatitis A, B, C; Leberegel, Leberabszess (Amöben), viszerale Leishmaniose
	Splenomegalie	viszerale Leishmaniose, Brucellose, Malaria, Typhus, Tuberkulose, Mononukleose, Endokarditis
Labor	Eosinophilie	lymphatische Filariosen, Loasis, Onchozerkose, Schistosomiasis, Strongyloidiasis, Ancylostomiasis, Infektion mit Leberegeln, Trichinose

\* abhängig von Aufenthalt in entsprechenden Endemiegebieten

## Malaria

► **Erreger.** Das Auftreten von Malariafällen in nicht endemischen Gebieten ist dem zunehmenden Reiseverkehr in die Tropen zuzuschreiben, meistens aufgrund fehlender oder ungenügender Prophylaxe. Selten erfolgt die Übertragung durch Bluttransfusionen, Spritzenausch oder durch Mücken, die mit Flugzeugen eingeschleppt wurden („Flughafenmalaria“).

- Die häufigste und gefährlichste Malariaform ist durch *Plasmodium falciparum* (*Malaria tropica*) bedingt.
- Seltener sind *Malaria quartana* (*Plasmodium malariae*) und
- *Malaria tertiana* (*Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale*). Diese zeigen einen meist gutartigeren Verlauf. Bei *Plasmodium vivax* und *ovale* muss, um Rezidive zu vermeiden, im Anschluss an eine gegen erythrozytäre Formen gerichtete Therapie eine Behandlung der latenten

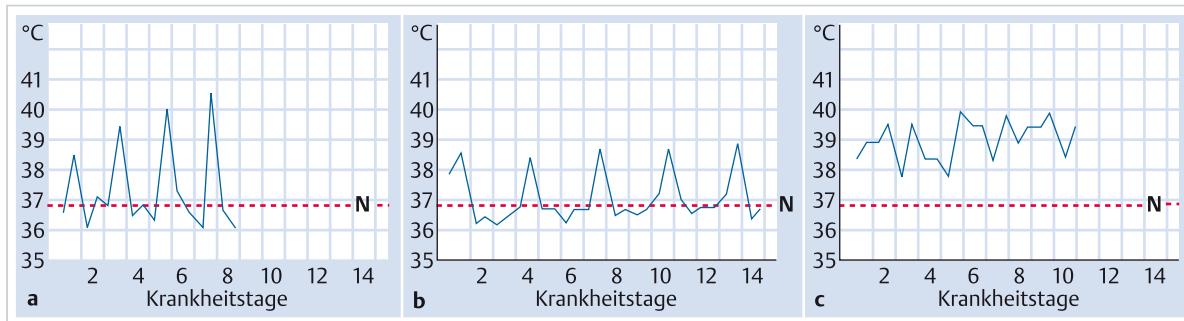


Abb. 22.22 Fieberverlauf bei den 3 Malariaformen.

- a Malaria tertiana.
- b Malaria quartana.
- c Malaria tropica.

IV

ten extraerythrozytären Stadien in der Leber (Hypnozoiten) durchgeführt werden.

- *Plasmodium knowlesi* ist zwar seit den 1930er Jahren als humanpathogen bekannt, aber erst nach dem Jahre 2000 wurde der Parasit als ein wichtiger Krankheitserreger in Südostasien erkannt. Mikroskopisch sind die Parasitenformen im Blutausstrich mit *P. malariae* zu verwechseln, aber die Parasitämie kann bei *P. knowlesi* – im Gegensatz zu *P. malariae* – sehr hoch und mit schweren Krankheitsverläufen und Todesfällen assoziiert sein.

### Merke



Der charakteristische Fieberverlauf (alle 3 oder 4 Tage Fieber) (► Abb. 22.22a und ► Abb. 22.22b) ist selten. Meistens ist der Fiebertypus unregelmäßig, kontinuierlich oder intermittierend.

► **Klinik.** Nach einer Inkubationszeit von einer bis mehreren Wochen treten als erste klinische Manifestationen unspezifische Prodromalsymptome auf, danach folgen die mehrere Stunden dauernden Fieberanfälle. Die Inkubationszeit der gefährlichsten *P.falciparum*-Malaria beträgt 7–30 Tage, bei unvollständiger Prophylaxe möglicherweise länger; *P. ovale* und *P. vivax* treten im Mittel nach 12–18 Tagen auf; eine Reaktivierung der Leberformen von *P. ovale* und *P. vivax* kann nach Wochen bis Monaten auftreten. Heftigste Kopfschmerzen, Myalgien und gastrointestinale Beschwerden begleiten die Fiebeattacken. Tropenrückkehrer mit Malaria präsentieren sich nicht selten initial mit einer fiebrigen „Reisediarröh“. Mit zunehmender Krankheitsdauer entwickelt sich eine Splenomegalie (weich!), die Leber ist meistens vergrößert. Differenzialdiagnostisch ist an eine Grippe, Salmonellose (Typhus), Dengue-Fieber oder Hepatitis zu denken. Das Blutbild zeigt normale oder nur geringgradig gesteigerte Leukozytenwerte während der Anfälle, Leukopenie im fieberfreien Intervall sowie eine leichte Anämie, evtl. Thrombopenie.

► **Besonderheiten der Malaria tropica.** Die Malaria tropica kann innerhalb von Tagen zum Tode führen. Die charakteristischen Fieberanfälle, abgelöst von einem symptomfreien Intervall, fehlen oft. Der Fieberverlauf ist remittierend oder intermittierend (► Abb. 22.22c). Die rasche Vermehrung der intraerythrozytären Parasiten verursacht eine Stase der Erythrozyten und Hypoxie in den Kapillargebieten der inneren Organe, womit das Krankheitsbild durch den Ausfall des am meisten geschädigten Organs bestimmt wird.

Folgende Formen kommen vor:

- **zerebrale Formen**, bei denen Bewusstseinstrübungen bis Koma, Krämpfe, akuter exogener Reaktionstyp oder Hyperreflexie mit Pyramidenzeichen im Vordergrund stehen (außer einem erhöhten Druck und einer Eiweißvermehrung ist die Liquoruntersuchung wenig ergiebig)
- **biliäre Formen** mit intravasaler Hämolyse und Hämoglobinurie (Schwarzwasserfieber), Cholestase, LDH- und Transaminasenerhöhungen sowie Urobilinkörpern im Urin
- **renale Formen** mit Niereninsuffizienz und Oligurie
- **kardiale Formen** mit EKG-Veränderungen, Rhythmusstörungen und Herzversagen
- **gastrointestinale Formen** mit Durchfällen, evtl. Meläna

► **Diagnostik.** Zur Diagnose der Malaria sind Blutentnahmen in der febrilen Phase erforderlich. Die Erreger können mikroskopisch in einem „*dicken Tropfen*“ (Hämolyseren der Erythrozyten) oder einem gewöhnlichen mit May-Grünwald-Giemsa gefärbten Blutausstrich visualisiert werden. Für therapeutische Entscheidungen müssen die Plasmodienart und der Anteil befallener Erythrozyten (in %, d. h. Anzahl befallener Erythrozyten pro 100 Erythrozyten) bekannt sein.

Die Plasmodien zeigen verschiedene Erscheinungsformen gemäß ihrem *Entwicklungszyklus* im Menschen, der extraerythrozytär (in den Leberzellen) beginnt und sich dann intraerythrozytär fortsetzt (► Abb. 22.23):

- Wachstum als Trophozoit von Ringformen (► Abb. 22.24a) zu amöboiden Formen

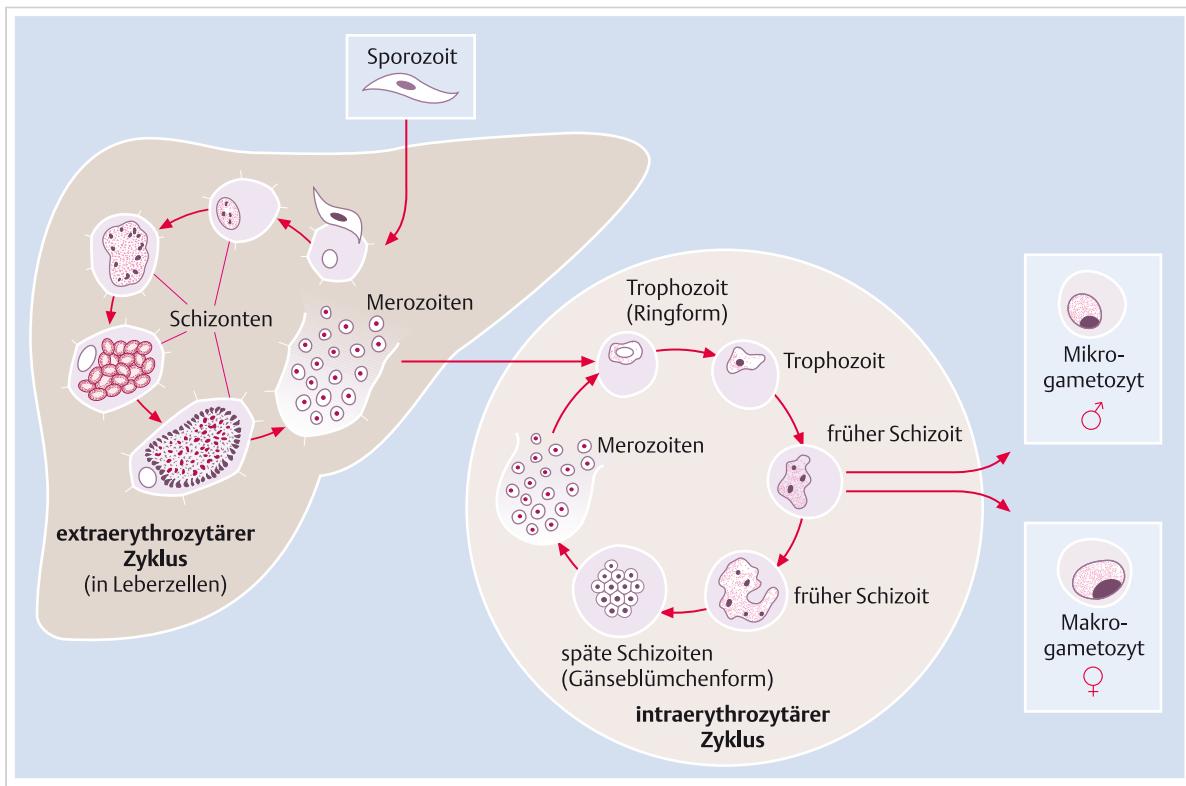


Abb. 22.23 Vermehrungszyklen der Malaria-Plasmodien im Menschen.

- Vermehrung als Schizonten bis zur Gänseblümchenform (► Abb. 22.24b)
- Ausschwärmen als Merozoiten nach Platzen der Blutzelle und Befall neuer Erythrozyten
- Verwandlung vereinzelter Schizonten in geschlechtliche Formen (Mikro- und Makrogametozyten) (► Abb. 22.24c)

Antigenschnelltests sind nicht sensitiver als die Mikroskopie, können die Parasitämie nicht quantifizieren und bleiben nach erfolgreicher Therapie noch einige Wochen positiv.

## Leishmaniose (*Leishmania donovani*)

► **Kutane Form.** Die kutanen Formen der Leishmaniose führen nicht zu einer Dissemination der Erreger.

► **Klinik der viszeralen Form.** Die viszrale Leishmaniose (Kala-Azar) ist eine in den Mittelmeerlandern, Afrika, Indien und Bangladesh, seltener in Südamerika endemische Infektionskrankheit, die durch den Stich einer Phlebotomenart übertragen wird. Die Inkubationszeit variiert zwischen Monaten und Jahren. Die klinischen Manifestationen sind durch die besondere Affinität zum retikuloendothelialen System geprägt: Hepatosplenome-

galie, Lymphknotenvergrößerungen, Leukopenie bis Panzytopenie. Der Fieberverlauf ist intermittierend.

► **Diagnostik.** Der Erregernachweis erfolgt bei der kutanen Form aus dem Randgebiet einer Hautläsion, bei der viszeralen Form aus dem Knochenmark, dem Milz- oder Lymphknotenpunktat mittels Mikroskopie, Kultur oder molekulargenetischer Methoden. Zudem stehen serologische Methoden zum Antikörpennachweis zur Verfügung. In Endemiegebieten bzw. bei entsprechender Reiseanamnese ist bei HIV-Infizierten mit einem unklaren Status febrilis unbedingt an eine viszrale Leishmaniose zu denken. Knochenmarkkulturen sind dabei entscheidend, da die Serologie bei HIV-Infizierten eine Sensitivität von weniger als 50% aufweist.

## Schistosomiasis (Bilharziose)

► **Übertragung.** Die Schistosomiasis ist eine Wurmerkrankung (Trematoden). Die notwendigen Zwischenwirte (Schnecken), die nur in Gewässern der Tropen und Subtropen vorkommen, nehmen die Mirazidien auf und geben nach einem Vermehrungszyklus Wurmlarven (Zerkarien) ab. Diese penetrieren im Wasser die gesunde Menschenhaut und gelangen via Lunge in die Leber, wo sie zu erwachsenen Würmern heranreifen (Länge 1–2 cm). Von

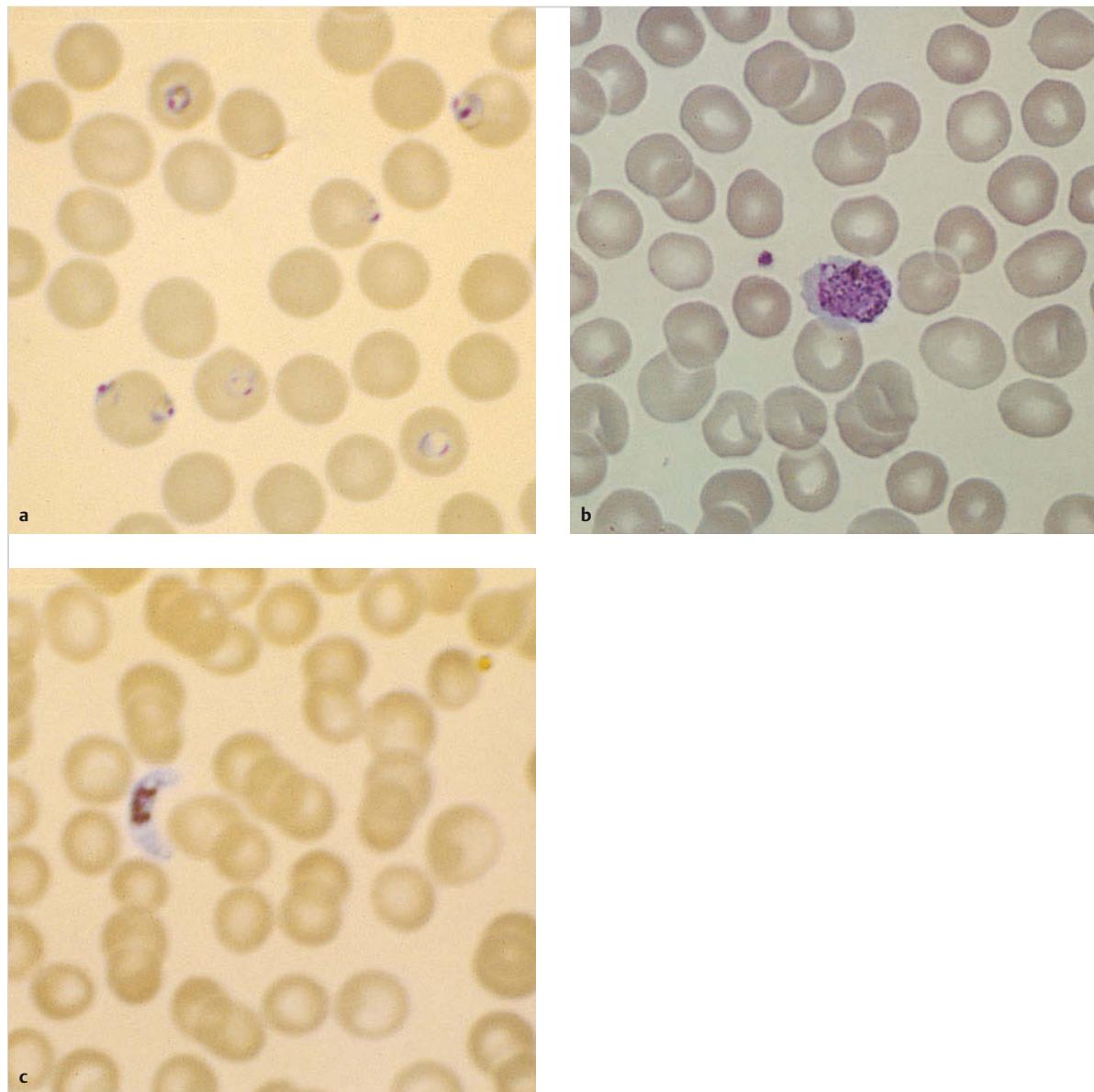


Abb. 22.24 Malaria (Blutausschüsse).

- a Erythrozyten mit Trophozisten (Ringformen).
- b Erythrozyt mit Schizont (Plasmodium vivax).
- c Gametozyt (Plasmodium falciparum).

dort begeben sie sich in bestimmte Venengebiete, wo sie – ohne sich weiter zu vermehren – bis zu 30 Jahre überleben können. Jedes Wurmweibchen kann aber täglich Hunderte von Eiern abgeben, die eine eosinophile granulomatöse Entzündung hervorrufen, die durch fibröse Narbenbildung zu den typischen chronischen Organschäden führt.

► **Klinik.** Das akute, der Serumkrankheit ähnelnde *Katayama-Fieber* entsteht in der Phase der ersten Eiablage

(Allergie!), die beim *Schistosoma japonicum* am zahlreichsten erfolgt.

*Schistosoma mansoni* und *Schistosoma japonicum* residieren vornehmlich in den Mesenterialvenen, *Schistosoma haematobium* in den Harnblasenvenen. Dementsprechend verursachen die beiden ersten neben der *Hepatopathie* vor allem gastrointestinale Beschwerden. Die resultierende Stauung im Pfortaderkreislauf führt zu Splenomegalie und Ösophagusvarizen. Die Eier können aber auch hämatogen in Lunge, Herz und Hirn gelangen und dort die beschriebenen Granulome verursachen.

Schistosoma haematobium ist gemäß seiner Lokalisation charakterisiert durch *Dysurie und Hämaturie*. Stenosierende Granulome können zu beidseitigen Hydroureten mit Hydronephrose führen.

► **Diagnostik.** Eine Bluteosinophilie ist vor allem bei den Frühformen der Bilharziose zu erwarten. Die Diagnose wird durch den Nachweis von Eiern im Stuhl oder im Urin gestellt, die auch bereits die Speziesunterteilung erlauben. Gelegentlich ist eine Rektumschleimhautbiopsie notwendig.

### Merke



Serologische Untersuchungen sind oft falsch positiv oder falsch negativ und lassen keine Aussage über die Aktivität der Krankheit zu.

## Lymphatische Filariose

► **Übertragung.** Die lymphatische Filariose wird durch Nematoden (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* und *Brugia timori*) verursacht. Adulte weibliche Würmer, die sich in Lymphgefäßen aufhalten, produzieren Mikrofilarien, die 6–12 Monate nach Infektion im peripheren Blut erscheinen und dort zirkulieren. Das Erregerreservoir für alle Filarienarten ist der Mensch, für B. malayi sind es zusätzlich Kleinsäuger und nichthumane Primaten. Die Übertragung von infektiösen Larven erfolgt durch verschiedene Mückenarten (*Culex*, *Anopheles*, *Aedes*). *W. bancrofti* ist praktisch in allen tropischen Klimazonen Lateinamerikas, Afrikas und Asiens endemisch. Die beiden anderen Filarienarten kommen in lokalisierten Gebieten Asiens vor.

► **Diagnostik.** Die Diagnose erfolgt bei klinischem und auf einer häufig vorkommenden Eosinophilie basierendem Verdacht durch den Nachweis von Mikrofilarien, die je nach Filarienart tagsüber oder nachts im peripheren Blut nachweisbar sind. Zudem stehen serologische Methoden zur Verfügung.

► **Klinik.** Das Spektrum der klinischen Manifestationen ist äußerst variabel und schließt die folgenden Situationen ein:

- asymptatisch und parasitologisch negativ nach Exposition mit Erreger
- asymptatisch bei Mikrofilarämie
- akutes, rezidivierendes *Fieber*, *Lymphadenitis* und *Lymphangitis*, mit oder ohne Mikrofilarämie
- chronische Erkrankung mit Zeichen der *chronisch obstruierenden Lymphangitis* (Hydrozele, Chylurie, Elephantiasis der Extremitäten, Mammae oder Genitalien), in der Regel mit einer wenig ausgeprägten oder nicht feststellbaren Mikrofilarämie

- *tropische pulmonale Eosinophilie* mit anfallsweiser nächtlicher asthmatischer Atemnot und chronischer interstitieller Pneumopathie ohne Mikrofilarämie

## Gewebefilariosen

Bei der in Regenwaldgebieten Afrikas vorkommenden *Loa-Loa-Infektion* stehen klinisch ödematöse Hautschwellungen, juckende Hautknötchen und Augenentzündungen im Vordergrund.

Die *Onchozerkose*, die im tropischen Afrika, südlichen arabischen Ländern und einigen Ländern Mittel- und Südamerikas vorkommt, verursacht je nach Immunstatus Hautknoten (Onchozerkom), pruriginöse Hautveränderungen oder eine sklerosierende Keratitis, Chorioretinitis und Neuritis des Sehnervs.

## Dengue-Fieber

Das Dengue-Virus, das vor allem in städtischen Gebieten der Tropen durch Aedes-Mücken übertragen wird, breitet sich rasch aus und ist inzwischen praktisch in allen tropischen Ländern endemisch. Es verursacht eine akute febrile Erkrankung, die meist 3–5 Tage dauert und z.T. biphasisch verläuft. Begleitende Symptome sind starke Kopfschmerzen, Myalgien, Arthralgien, retroorbitalen Schmerzen, gastrointestinale Beschwerden und manchmal ein generalisiertes makulopapulöses Exanthem, das gegen Ende der Fieberphase auftritt. Geringgradige petechiale Blutungen der Haut, Epistaxis oder Zahnfleischbluten sind häufig. Gewöhnlich sind eine Lymphadenopathie und Leukopenie festzustellen. Schwere Thrombozytopenien und erhöhte Transaminasen sind selten. Die Diagnose erfolgt serologisch.

Beim in den letzten Jahren häufiger beobachteten lebensbedrohlichen *hämorrhagischen Dengue-Fieber* oder *Dengue-Schock-Syndrom* kommt es zu Störungen der vaskulären Permeabilität, Hypovolämie und Gerinnungsstörungen.

## Gelbfieber

Das im tropischen Afrika und Lateinamerika vorkommende Gelbfieber ist eine akute febrile virale Erkrankung, die sich klinisch mit unterschiedlichem Schweregrad manifestiert. Typische Begleitsymptome sind Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Myalgien, Nausea und Erbrechen. Der Ikerus ist initial leichter Natur und wird mit zunehmender Krankheitsdauer ausgeprägter. Die meisten Erkrankten erholen sich nach dieser Phase. Bei wenigen Patienten kommt es nach einer kurzzeitigen und vorübergehenden Remission zu einem hämorrhagischen Fieber mit Blutungskomplikationen, Leber- und Nierenversagen.

Die Diagnose erfolgt durch die Virusisolierung, den AntigenNachweis im Blut oder den serologischen Antikörpernachweis.

## Andere Tropenkrankheiten

Weitere Tropenkrankheiten werden aufgrund der Reiseanamnese erwogen.

- Die *Melioidose* (*Burkholderia pseudomallei*) ist vor allem in Südostasien endemisch und kann sich als Sepsis oder nekrotisierende Pneumonie manifestieren.
- Die *africanische Trypanosomose* (*Schlafkrankheit*) beginnt mit unspezifischen Allgemeinsymptomen und einer Lymphadenopathie. Später entwickeln sich meningoenzephalitische Beschwerden.
- Die akute Infektion verläuft bei der *südamerikanischen Trypanosomose* (*Chagas-Krankheit*) meist asymptomatisch. Selten treten – vor allem bei Kindern – Fieber, Ödeme, eine Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie und eine Myokarditis auf. Nach einer Latenz von bis zu 20 Jahren werden die Folgen einer chronischen Gewebe- und Ganglizellschädigung manifest (Kardiomyopathie, Megakolon, neurologische Störungen).
- Regelmäßig werden neuartige zoonotische Krankheiten entdeckt: So breitet sich seit ca. 2007 in tropischen Gebieten des Pazifiks, Asiens, Afrikas und Südamerikas das durch Mücken übertragene und 1947 entdeckte *Zika-Virus* aus. Die Symptome umfassen Fieber, Hautausschlag, Gelenkschmerzen, Konjunktivitis sowie seltener Muskel-, Kopfschmerzen und Erbrechen. Der Hautausschlag hält im Mittel 6 Tage an. Im Jahre 2008 wurde in Südafrika ein neuartiges Arenavirus, das *Lujo-Virus*, als Ursache eines hämorrhagischen Fiebers beschrieben. Im Jahre 2012 wurde bei Reiserückkehrern aus Pangkor (Malaysia), die sich mit Fieber, Myalgien, Kopfschmerzen und Husten präsentierten, eine neuartige Muskelparasitose durch *Sarcocystis nesbitti* diagnostiziert. 2012 wurde das *Sosuga-Virus*, ein Paramyxovirus, als Ursache von schweren fieberhaften Infektionen im Sudan und in Uganda beschrieben.
- Die häufigen *Rickettsiosen* (s. ▶ Tab. 22.8), *Typhus* (s. ▶ Tab. 22.14), und *virale hämorrhagischen Fieber* (▶ Tab. 22.10) werden in Kap. 22.4 dargestellt.
- Bei Reiserückkehrern sind zudem oftmals *sexuell übertragbare Krankheiten* inklusive der akuten HIV-Infektion differenzialdiagnostisch zu erwägen.

## 22.6 Status febrilis bei autoimmunologisch bedingten Krankheiten

Das Immunsystem des Menschen besitzt die Fähigkeit, körpereigene von körperfremden Proteinen (Antigenen) zu unterscheiden und mit der Bildung von spezifischen Antikörpern („humorale Immunantwort“) und sensibilisierten Lymphozyten („zelluläre Immunantwort“) zu reagieren. Vor allem bei bakteriellen Infektionen kann die Immunantwort massiv verstärkt werden durch die Aktivierung des Komplementsystems und Überstimulation

der Makrophagen, die Zytokine wie Interleukin-1 und -6 sowie Tumornekrosefaktor  $\alpha$  bilden.

► **Autoantigene.** Als Antigene können nicht nur Bakterien und deren Toxine, Viren und Medikamente vom Immunsystem erkannt werden, sondern auch körpereigene Moleküle, Autoantigene genannt, wie z.B. DNS, Ribonukleoproteine, Thyreoglobulin etc. In der Entwicklung eliminiert das Immunsystem gegen „Selbst“ gerichtete Lymphozytenklone, fördert die Bildung von gegen „Fremd“ gerichtete Klone und unterdrückt im Erwachsenenalter gebildete autoreaktive Klone (Anergie). Ein Zusammenbruch der Toleranz gegen Autoantigene, z.B. durch Verminderung oder Funktionseinbuße von regulatorischen T-Lymphozyten (TREG), kann zur Entwicklung von Autoimmunkrankheiten führen. Autoantikörper können relativ oft nachgewiesen werden, führen aber nicht obligat zu eigentlichen Autoimmunerkrankungen. So können nach Untergang körpereigener Strukturen, wie z.B. nach Myokardinfarkt oder nach Herzoperation, oft – vorübergehend – Antikörper gegen das zerstörte Gewebe nachgewiesen werden. In seltenen Fällen treten aber auch Krankheitserscheinungen im Sinne des Dressler-Syndroms bzw. des Postkardiotomiesyndroms mit Fieber, Polylyserositis und beschleunigter Blutsenkungsreaktion auf.

► **Autoimmunerkrankungen.** Wir unterscheiden zwischen:

- *systemischen Autoimmunerkrankungen*, die in der Regel durch zirkulierende unspezifische Autoantigene hervorgerufen werden, und
- *organspezifischen Autoimmunerkrankungen*, bei denen sich der gewebeschädigende Prozess auf ein Organ oder nur wenige Organe beschränkt.

Zwischen diesen 2 Gruppen kann jedoch nicht immer scharf unterschieden werden, da gelegentlich ein fließender Übergang besteht.

### 22.6.1 Lokalisierte oder organspezifische Autoimmunerkrankungen

In die Gruppe der organspezifischen Autoimmunerkrankungen fallen Krankheiten, bei denen in den betroffenen Organen Lymphozyten und im Serum Autoantikörper nachgewiesen werden, die gegen ein Organ gerichtet sind. Die bekanntesten organspezifischen Antikörper sind gegen Schilddrüse, Nebenniere, Magen und Pankreas gerichtet. Weitere Beispiele lokalisierte Autoimmunprozesse sind die Immunkomplexnephritis, die Immunthrombozytopenie und gewisse Formen von aplastischer Anämie. Beim sog. „autoimmunen Polyendokrinopathie-Syndrom Typ 1“ – einer familiären endokrinologischen Erkrankung, bedingt durch Mutation im „autoimmunen Regulator-Gen (AIRE)“ auf Chromosom 21q22.3 – finden sich immunologisch bedingt ein Hypoparathyreoidismus (oft schon in

früher Kindheit), ein Morbus Addison und häufig eine mukokutane Candidiasis. Bei Typ II und III der Erkrankung sind die Schilddrüsen- und/oder die Pankreasinselzellen sowie die Nebennieren Zielorgane der Autoimmunreaktion.

## 22.6.2 Generalisierte Autoimmunerkrankungen (Vaskulitiden, Kollagenosen)

Beispiele generalisierter Autoimmunerkrankungen beim Menschen sind Vaskulitiden und ihnen nahestehende Krankheiten, die auch unter der Bezeichnung Kollagenosen zusammengefasst werden. Obwohl Vaskulitiden als Krankheitsgruppe meistens im Kontext von generalisierten Autoimmunkrankheiten diskutiert werden, muss betont werden, dass bei vielen dieser Krankheiten die klassischen Zeichen autoimmuner Pathogenese, wie die genannten Autoantikörper, bisher nicht nachgewiesen werden können. Dies gilt insbesondere für einige der häufigsten Krankheiten dieser Gruppe wie die Arteritis temporalis. Die Bezeichnung Kollagenose wird heute vorwiegend für Krankheitsbilder gebraucht, bei denen einerseits eine entzündliche, z.T. die Gefäße miteinbeziehende Komponente vorliegt und andererseits das Bindegewebe alteriert ist. Beispiele dafür sind die Sklerodermie, die

„Mixed Connective Tissue Disease“ (Sharp-Syndrom) und die Dermatomyositis. Vaskulitiden und Kollagenosen gehen oft mit Immunkomplexen einher und manifestieren sich klinisch als Systemleiden mit Multiorganbefall.

► **Diagnostik.** Laborchemisch gehen diese Erkrankungen meist mit einer mäßig erhöhten Blutsenkungsreaktion, einer Anämie, Thrombozytose bzw. erhöhtem C-reaktivem Protein einher. Immunserologisch finden sich oft Antikörper gegen Zellkerne, native DNS, Chromatin und Ribonukleoproteine (SS-A und SS-B) sowie Anti-Neutrophilen-Zytoplasma-Antikörper (ANCA) (► Tab. 22.27). Diese Antikörper richten sich gegen Antigene in den Granula der Neutrophilen, wobei cANCA die Protease-3 und pANCA die Myeloperoxidase erkennen. Zudem sind häufig Rheumafaktoren und Kryoglobuline nachweisbar und die Immunoglobuline quantitativ vermehrt.

### Systemischer Lupus erythematoses

► **Definition und Formen.** Beim systemischen Lupus erythematoses (SLE) handelt es sich um eine systemische Autoimmunerkrankung unbekannter Ursache, bei der vorwiegend immunkomplexvermittelte Gewebsläsionen, eine polyklonale B-Lymphozyten-Stimulation sowie Antikörper gegen Zellkernkomponenten vorliegen.

Tab. 22.27 Autoantikörper bei Vaskulitis und Kollagenosen.

Krankheit	Autoantikörper	Sensitivität		Spezifität	
		hoch	tiefe	hoch	tiefe
systemischer Lupus erythematoses	ANA	+			+
	anti-nDNS	+		+	
	anti-Sm		+	+	
	antiribosomales P-Protein	+ bei ZNS-Lupus		+	
	anti-C 1q	+ bei Lupus-Nephritis			+
	anti-Histon, anti-Chromatin		+ bei medikamentösem SLE		+
Mischkollagenosen	anti-U1-snRNP	+			+
Sklerodermie					
• diffuse Form	anti-Scl 70		+	+	
• limitierte Form	anti-Centromer		+	+	
Polymyositis	anti-Jo 1	+ bei Polymyositis mit Lungenfibrose		+	
	anti-PM-Scl		+	+	
	anti-Mi 2		+	+	
rheumatoide Arthritis	Rheumafaktor	+			+
	anti-CCP	+		+	
Granulomatose mit Polyangiitis	ANCA (v. a. cANCA)	+ bei Vollbild	+ bei lokalisierter Form	+	
eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis	ANCA (v. a. pANCA)		+	+	

ANA: antinukleäre Antikörper, ANCA: Anti-Neutrophilen-Zytoplasma-Antikörper (c: zytoplasmatisch, anti-Protease-3; p: perinuklear, anti-Myeloperoxidase), nDNS: native DNS, RNP: Ribonukleoprotein, SLE: systemischer Lupus erythematoses, Sm: Smith-Zellkern-Antigen, ZNS: Zentralnervensystem

**Merke**

Im Gegensatz zum Lupus erythematoses discoides, einer auf die Haut beschränkten Erkrankung, handelt es sich beim systemischen oder viszeralen Lupus erythematoses um eine generalisierte Erkrankung, die in erster Linie auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen DNS und gegen Ribonukleoproteine sowie auf Immunkomplexablagerungen zurückzuführen ist.

M!

- **Medikamentös bedingter SLE.** Während beim idiopathischen SLE kein direkter Zusammenhang zwischen äußeren Faktoren und der Krankheit vorhanden ist, wird der medikamentös bedingte SLE durch verschiedene Medikamente ausgelöst und erlischt im Allgemeinen auch wieder nach Absetzen der entsprechenden Substanz.

Vor allem Hydralazin und Procainamid, aber auch Diphenylhydantoin, Mesantoin, Isoniazid, Betablocker, TNF-blockierende Biologika und andere Medikamente können ein typisches SLE-Syndrom mit entsprechenden klinischen und immunologischen Veränderungen hervorrufen. Der medikamentös induzierte SLE manifestiert sich vorwiegend in Form von Fieber, Arthralgien, Serositis und evtl. Myalgien. Eine Beteiligung der Niere oder des ZNS ist selten und dementsprechend sind die Serumkomplementfaktoren C3 und C4 nicht erniedrigt. Zudem sind Antikörper gegen native DNA meist negativ, solche gegen Zellkerne, Histone und Chromatin positiv.

- **Klinik des SLE.** Der SLE ist eine meist febrile Autoimmunerkrankung, die überwiegend bei Frauen zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr vorkommt. Die klinischen Manifestationen sind außerordentlich vielfältig, da sämtliche Organsysteme befallen sein können (► Tab. 22.28). Der Verlauf ist sehr variabel, die meisten Patienten haben jedoch eine Überlebensrate von weit mehr als 10 Jahren.

- Der klinische Aspekt der *Gelenkerscheinungen* kann in etwa 10 % einer chronischen Polyarthritis gleichen, häufig jedoch werden auch große Gelenke befallen, Knochenusuren und -deformitäten sind dagegen selten.
- Die *Hautmanifestationen* (► Abb. 22.25) können so typisch sein, dass sie eine Prima-vista-Diagnose erlauben. Sie bestehen meistens aus einer Kombination von Erythem, Teleangiektasien, Pigmentverschiebungen, Atrophie und Hyperkeratose. Eine Alopecia areata kommt ebenfalls vor. Sonnenbestrahlung führt vor allem bei Patienten mit Antikörpern gegen SS-A-Antigen oft zu einer Exazerbation der Hauterscheinungen, die aber durchaus nicht immer den charakteristischen Schmetterlingsaspekt im Gesicht haben müssen, sondern sich auf wenige uncharakteristische Hauteffloreszenzen (z. B. an den Fingern), hauptsächlich an den unbedeckten Stellen, beschränken können.
- Eine *Nierenbeteiligung* (Glomerulonephritis) wird in mehr als der Hälfte der Fälle beobachtet und kann sich

Tab. 22.28 Systemischer Lupus erythematoses.

klinische Manifestationen und Laborbefunde	Häufigkeit
<b>klinische Manifestation</b>	%
Arthralgien	92
Fieber	84
Hauterscheinungen	72
Lymphknotenschwellungen	59
pathologische Nieren- und Urinbefunde	53
Anorexie, Nausea, Erbrechen, Durchfälle	53
Gelenkschwellungen	49
Myalgien	48
Pleuritis	45
Pericarditis exsudativa	32
Lungenveränderungen	30
Veränderungen im Zentralnervensystem	26
Gelenkdeformationen	26
Hepatomegalie	23
Herzgeräusche	20
Abdominalschmerzen	19
Raynaud-Phänomen	18
Splenomegalie	9
<b>Laborbefunde</b>	%
Senkungsbeschleunigung	84
Anämie (Hämoglobin < 11 g/dl [110 g/l])	72
Leukopenie (< 4 500/mm <sup>3</sup> = < 4,5 × 10 <sup>9</sup> /l)	61
Thrombozytopenie (< 100 000/mm <sup>3</sup> = < 100 × 10 <sup>9</sup> /l)	15
positiver direkter Coombs-Test	14
antinukleäre Antikörper*	99
Anti-DNS-Antikörper*	92
γ-Globulin-Erhöhung (> 1,5 g/dl [15 g/l])	77
Komplementerniedrigung (C3 und/oder C4)*	75
zirkulierende Immunkomplexe*	70
Rheumafaktor	20
Antikardiolipin- und Anti-2-Glykoprotein-Antikörper	30

\* bei aktiver Erkrankung

in jeder Form – angefangen von einem pathologischen Sedimentsbefund (Erythrozyturie) und/oder Proteinurie bis zur progressiven Niereninsuffizienz – äußern. Letzterer liegt meistens eine diffuse membranoproliferative Glomerulonephritis zugrunde.

- **Ergüsse der serösen Häute** (Perikarditis, Pleuritis, Aszites) kommen ebenfalls in fast 50 % der Fälle vor und können klinisch und radiologisch nachgewiesen werden.
- Parietale abakterielle *Endokardläsionen* (Endokarditis Libman-Sacks) betreffen vorwiegend die Mitralklappe, evtl. kombiniert mit Läsionen der Aorten- oder Trikuspidalklappe, und gehen meist mit einer Perikarditis einher. Klinisch führt die Endokarditis zu Klappeninsuffizienz, selten -stenose, und kann von thromboembo-

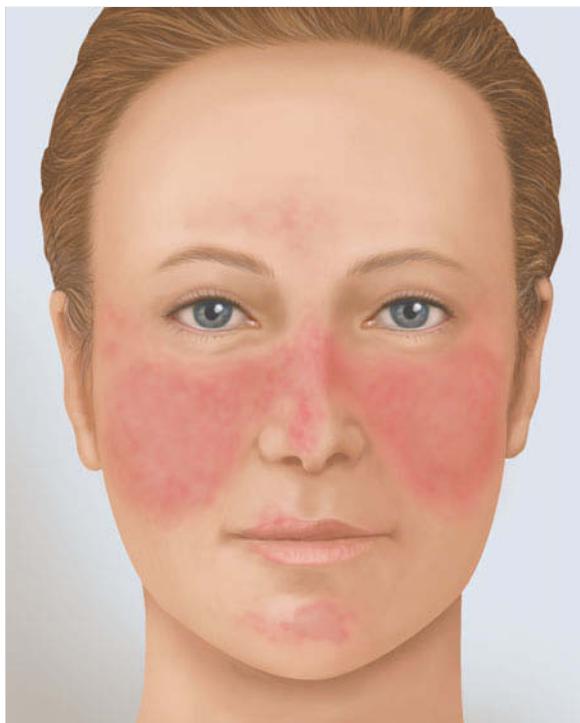


Abb. 22.25 Hautmanifestation bei Lupus erythematoses.  
Typische Schmetterlingsform über Nase und Wangen.

- lischen Ereignissen (zerebral!) kompliziert werden. Differenzialdiagnostisch ist eine infektiöse Endokarditis mittels Blutkulturen auszuschließen.
- **Lungenerscheinungen** sind sehr vielgestaltig, sie können sich als diskrete pneumonische Verschattungen, vorwiegend in den Unterfeldern, als interstitielle Pneumopathie oder als Lungenembolie, z. B. bei Antikardiolipin-Antikörpern, bis hin zur Lungenhämmorrhagie äußern.
  - Krämpfe, ein organisches Psychosyndrom, Hirnnervenausfälle und Hemiplegien gehören zu den häufigsten **zerebralen Manifestationen** eines SLE. Häufiger als eine Vaskulitis der intrazerebralen Gefäße stecken hinter zentralnervösen Symptomen Komplikationen der Hypertonie bei Lupus-Nephritis, Thromboembolien bei Endokarditis Libman-Sacks und Vaskulopathien im Rahmen einer thrombotisch-thrombopenischen Purpura (TTP). Periphere Neuropathien werden selten beobachtet.
  - Die sog. *transverse Myelitis* kann als vaskulitisbedingte ZNS-Beteiligung bei SLE und anderen systemischen Autoimmunkrankheiten vorkommen und ist ein medizinischer Notfall, der sich gelegentlich klinisch wenig impo-sant (beispielsweise als scheinbar banaler Harnverhalt bei einer Patientin mit SLE) manifestieren kann.
  - Verschiedene *angiologische Krankheitsbilder* wie Raynaud-Syndrom, Arterienverschlüsse, Ulcera crurum und rezidivierende Thrombophlebitiden kommen beim SLE vor.

► **Klinische Diagnosekriterien.** Die American Rheumatism Association (ARA) hat versucht, Kriterien für die klinische Diagnostik des Lupus erythematoses aufzustellen. Wenn 4 oder mehr der folgenden 11 Manifestationen zeitweise oder gleichzeitig nachweisbar sind, ist ein SLE mit größter Wahrscheinlichkeit anzunehmen. Die 11 Manifestationen sind:

- Gesichtserythem
- Hauteffloreszenzen anderer Lokalisation
- Fotosensibilität
- orale oder nasopharyngeale Ulzerationen
- Arthritis ohne Deformationen
- Serositis
- Proteinurie oder zelluläre Zylinder
- Psychose oder Konvulsionen
- hämolytische Anämie oder Leukopenie oder Lymphozytopenie oder Thrombopenie
- Nachweis von spezifischen Autoantikörpern (anti-DNS, anti-Phospholipid, anti-SM oder falsch positive Luesreaktion)
- Nachweis von antinukleären Antikörpern

► **Labordiagnostik.** Die typischen Laborbefunde sind in ► Tab. 22.28 zusammengefasst. Das Blutbild zeigt eine Leukopenie. Agranulozytosen kommen vor und disponieren zu entsprechend schweren Infekten. Nicht selten ist eine thrombopenische Purpura das Erstsymptom, das den Patienten in die Sprechstunde führt. Neben einer fast obligaten Senkungs- und  $\gamma$ -Globulin-Erhöhung können in praktisch allen Fällen während einer aktiven Krankheitsphase immunologische Veränderungen nachgewiesen werden. Eine starke Erhöhung des klassischen Entzündungsmarkers CRP wird bei SLE-Aktivität oft nicht beobachtet, außer es liegt eine ausgeprägte Polyserositis vor. Hohes CRP muss daher bei einem Patienten mit SLE immer an eine Infektion denken lassen.

► **Immunologische Diagnostik.** Typisch ist bei etwa 95 % der Patienten der Nachweis von *antinukleären Antikörpern* (ANA), die aber auch bei verschiedenen anderen Autoimmunerkrankungen bzw. Kollagenosen, insbesondere beim Sjögren-Syndrom, der Sklerodermie und beim Sharp-Syndrom vorkommen (► Tab. 22.27).

### Merke

M!

Antikörper gegen native DNS (Anti-nDNS) kommen bei etwa 90 % der Patienten vor und sind pathognomonisch für den SLE. Sie werden sonst bei keiner anderen Krankheit nachgewiesen und finden sich meist zusammen mit antinukleären Antikörpern und Anti-Chromatin-Antikörpern.

Sehr selten nur zeigen sich Anti-nDNS ohne gleichzeitige ANA. Ebenfalls sehr spezifisch, aber nur bei 20–25 % der

SLE-Patienten vorkommend, sind Antikörper gegen das Sm-Antigen. Anti-Histon-Antikörpern begegnet man beim medikamentös induzierten SLE. Patienten mit hohen Antikörpern gegen native DNS und gegen das Ribonukleoprotein SS-A sind assoziiert mit dem HLA-Haplotyp DR2 und DR3 und weisen ein erhöhtes Nephritisrisiko auf. DR4-positive Patienten, die sowohl Antikörper gegen SS-A wie SS-B haben, zeigen tiefere Antikörpertiter gegen native DNS und ein geringeres Nephritisrisiko.

Durch direkte Immunfluoreszenz können beim SLE an der Basalmembran der Haut (sog. Hautbandtest) sowie der Basalmembran der Nierenglomeruli granuläre Ablagerungen von Immunglobulinen und Komplement beobachtet werden. Im Gegensatz zum SLE sind beim diskoiden Lupus der Haut lediglich in der befallenen Haut Immunglobulinablagerungen diagnostizierbar. Neben zirkulierenden Immunkomplexen (C1q-Bindungstest, Granulozytenphagozytosestest, Raji-Zelltest) werden beim SLE tiefe Komplementwerte (C3 und C4) beobachtet, wobei das Ausmaß der Verminderung von C3 und C4 sowie die Höhe der Anti-nDNS, Anti-Chromatin und Anti-C1q-Antikörper die Krankheitsaktivität widerspiegeln.

Daneben werden Antikörper gegen Erythrozyten, Thrombozyten, Neutrophile und Gerinnungsfaktoren gefunden. Eine falsch positive Luesreaktion ist Ausdruck des Vorkommens von Phospholipidantikörpern. Diese Antikörper sind wie beim primären Phospholipidantikörper-Syndrom oft vergesellschaftet mit arteriellen oder venösen Thromboembolien, rezidivierenden Aborten, neurologischen Symptomen (Apoplexie, Demenz) und Thrombopenie.

## Dermatomyositis (Polymyositis)

► **Definition.** Dermatomyositis und Polymyositis betreffen in erster Linie quergestreifte Muskulatur, Haut und die verschiedenen Bindegewebe des Körpers. Wenn die Krankheit auf die quergestreifte Muskulatur beschränkt bleibt, spricht man von Polymyositis, wenn die Haut mitbetroffen ist, von Dermatomyositis.

► **Klinik.** Bei der Dermatomyositis sind Frauen dreimal häufiger betroffen als Männer. Die *Muskelschwäche* ist typischerweise proximal und umfasst in absteigender Reihenfolge folgende Muskelgruppen: Beine, Arme, Hals und Schlund. Spontanschmerzen und Druckdolenz sowie Atrophien im Bereich der betroffenen Muskelpartien kommen in etwa der Hälfte der Fälle vor.

Das klassische *Exanthem* der Dermatomyositis wird bei etwa 40 % der Patienten mit entzündlichen Muskelveränderungen gesehen. Es handelt sich um eine dunkelrote, makulopapulöse, glatte, evtl. leicht schuppende Eruption an Ellenbogen, Knien, Knöcheln, über der Dorsalseite der Finger und im Gesicht (perinasal, periorbital).



Abb. 22.26 Dermatomyositis mit entsprechender Rötung des Gesichtes.

### Merke

M!

Eine dunkle Lilaverfärbung der ödematischen Augenlider ist pathognomonisch für die Dermatomyositis (► Abb. 22.26). Wie beim Lupus erythematoses kann eine erhebliche Fotosensibilität bestehen.

Weitere *Symptome* sind Fieber, Gelenkschmerzen, Raynaud-Syndrom und selten eine Lungenfibrose sowie eine Herzbeteiligung mit Störungen des Reizleitungssystems. Die Lungenfibrose geht mit Jo-1-Antikörpern einher, die sich gegen Histidin-t-RNS-Synthetase richten. Neben anti-Jo-1 ist mittlerweile eine ganze Serie von ähnlichen sog. Anti-Synthetase-Antikörpern beschrieben. Der Komplex einer relativ akuten Erkrankung mit Fieber, Myositis, Arthritis, Lungen- und Hautbeteiligung bei gleichzeitigem Nachweis von Synthetase-Antikörpern wird daher gelegentlich auch als *Anti-Synthetase-Syndrom* bezeichnet. Ein typisches Zeichen sind die sog. „Mechanikerhände“. Beziehungen zu anderen Kollagenosen, vor allem zur Sklerodermie, scheinen häufig vorzukommen.

Von besonderer klinischer Bedeutung ist die Tatsache, dass Dermato- und Polymyositispatienten mit zunehmendem Alter bis viermal häufiger an einem *malignen Tumor* erkranken als Normalpersonen. Besonders zu beachten sind Ovarialkarzinome und Karzinome des Ma-

gen-Darm-Traktes, des Pankreas, der Lunge sowie Lymphome.

► **Diagnostik.** Labochemisch gibt die Bestimmung der Muskelenzyme (Kreatinphosphokinase [CK], Aldolase, Myoglobin, Transaminasen) Aufschluss über die Aktivität der Krankheit. Für die Erkrankung spezifisch sind Antikörper gegen Jo-1 (20 %) und Mi-2 (10%). Die Rheumafaktoren können gelegentlich positiv ausfallen. Antinukleäre Antikörper werden oft nachgewiesen (s. ► Tab. 22.27). Die Blutsenkungsreaktion sowie die  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Globuline sind meistens erhöht.

Das Elektromyogramm ist pathologisch verändert und kann zusammen mit einer Muskelbiopsie die Diagnose erhärten. Die Nagelfalzkapillarmikroskopie zeigt von der Sklerodermie schwer unterscheidbare mikroangiopathische Veränderungen, die sich gelegentlich schon makroskopisch beobachten lassen.

► **Differenzialdiagnose.** Differenzialdiagnostisch ist bei über 50-jährigen Patienten vor allem die Einschlusskörpermyositis auszuschließen (distale Beteiligung, asymmetrische Beteiligung, CK weniger hoch). Die Polymyalgia rheumatica hat eine normale CK! Im Gegensatz zur progressiven Muskeldystrophie, die selten nach dem 30. Lebensjahr beginnt, kann die Dermatomyositis sämtliche Altersgruppen betreffen und außer der Stamm- und Extremitätenmuskulatur auch Larynx-, Pharynx- und Halsmuskeln befallen. Gelegentlich kann auch eine Trichinose eine ähnliche Symptomatik verursachen. Auszuschließen sind ferner Endokrinopathien (Hyper- und Hypothyreose, Morbus Cushing und Morbus Addison), Alkoholmyopathien, Myasthenia gravis, Amyloidose und Neuropathien.

## 22.6.3 Vaskulitiden

► **Klassifikation.** Die Vaskulitiden lassen sich verschieden einteilen. Als *infektiöse Angiitis* werden Vaskulitiden, die im Rahmen einer akuten Infektionskrankheit auftreten, bezeichnet, z.B. bei Infektion mit Spirochäten (Lues, Lyme-Borreliose), Rickettsien oder pyogenen Bakterien. Die *nicht infektiösen Vaskulitiden* können nach dem Typ des befallenen Gefäßes (groß, mittelgroß und klein) und dem histologischen Bild (Granulome, Nekrosen, Riesenzellen, Eosinophile) eingeteilt werden (► Tab. 22.29).

► **Klinik.** Klinisch sind die systemischen Vaskulitiden durch einen gleichzeitigen Befall mehrerer Organe gekennzeichnet.



### Merke

Arthralgien/Arthritis, Hautveränderungen (Purpura, Exanthem), Glomerulonephritis, Perikarditis, Pleuritis, Alveolitis und Mononeuritis können einer systemischen Vaskulitis zugrunde liegen.

22

Differenzialdiagnostisch sind neben Infektionskrankheiten (Sepsis, Endokarditis, Borreliose) vor allem Cholesterinembolien auszuschließen (so nach Gefäßeingriffen inkl. Katheteruntersuchungen) sowie das Vorhofmyxom und mit Vaskulitis einhergehende Malignome und virale Erkrankungen (Hepatitis-B- und -C-Infektion, Zytomegalievirus, Herpes-simplex-Virus).

Tab. 22.29 Einteilung der Vaskulitiden.

Befall großer Gefäße	Befall mittelgroßer Gefäße	Befall kleiner Gefäße
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arteritis temporalis (Riesenzellarteriitis)</li> <li>• Takayasu-Arteriitis</li> <li>• inflammatorisches Aortenaneurysma (evtl. assoziiert mit retroperitonealer Fibrose)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klassische Panarteriitis nodosa</li> <li>• Morbus Buerger</li> <li>• Kawasaki-Krankheit</li> <li>• primäre Angiitis des Zentralnervensystems</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANCA-assoziierte Vaskulitiden <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)</li> <li>◦ mikroskopische Polyangiitis (MPA)</li> <li>◦ eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)</li> </ul> </li> <li>• Immunkomplexinduzierte Vaskulitiden <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Hypersensitivitätsangiitis bei Medikamenten, Malignomen, Infektionskrankheiten</li> <li>◦ Serumkrankheit</li> <li>◦ systemischer Lupus erythematoses</li> <li>◦ Schoenlein-Henoch-Krankheit</li> <li>◦ Purpura-Arthralgie-Nephritis-Syndrom bei chronischer Hepatitis C</li> <li>◦ Goodpasture-Syndrom</li> <li>◦ Behçet-Syndrom</li> <li>◦ hypokomplementäre Urtikariavaskulitis</li> <li>◦ Schnitzler-Syndrom</li> </ul> </li> <li>• Kollagenosen <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Sklerodermie</li> <li>◦ Mischkollagenosen</li> <li>◦ Sjögren-Syndrom</li> <li>◦ Dermatomyositis</li> </ul> </li> </ul>

## Vaskulitiden mit Befall großer Gefäße

### Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis Horton) und Polymyalgia rheumatica

► **Definition und Histologie.** Die Arteriitis temporalis (cranialis) Horton ist eine entzündliche, nekrotisierende und granulomatöse Panangiitis, die bevorzugt die Temporalarterien, die Aa. ophthalmicae und die Retinagefäße betrifft, aber bei 20% der Patienten auch an Aorta, Karotiden, Subklavia, Vertebralarterien, Koronargefäßen und weiteren Arterien auftreten kann.

Histologisch findet man eine Panarteritis mit herdförmigen Nekrosen, lymphozytären Infiltraten und Riesenzellen in der Nähe der Lamina elastica interna, weshalb man heute im Hinblick auf die unterschiedliche Lokalisation besser von *Riesenzellarteriitis* spricht. Fortgeschrittene Fälle zeigen sekundäre Thrombosierung und Gefäßverschlüsse.

Die Arteriitis temporalis geht oft mit einer *Polymyalgia rheumatica* einher. Der Übergang dieser beiden Krankheiten kann fließend sein, beide Erkrankungen kommen aber auch ohne Überlappung vor. Beide Krankheitsbilder sind relativ selten, werden jedoch oft verkannt. Sie kommen im höheren Lebensalter vor (über 50 Jahre). Frauen scheinen häufiger betroffen zu sein als Männer.

► **Klinik.** Bei der *Arteriitis temporalis* findet man charakteristischerweise uni- oder bilaterale Kopfschmerzen in der Temporalgegend, eine Empfindlichkeit der Kopfhaut und eine Claudicatio der Kiefermuskulatur (oft beidseitig). Die Temporalarterien werden bei der Untersuchung verdickt, derb, stark druckdolent und evtl. ohne Pulsation vorgefunden (► Abb. 22.27).

Bei der *Polymyalgia rheumatica* stellen z.T. heftige Schmerzen im Nacken, in den Schultern, im Rücken und seltener im Beckengürtel das Leitsymptom dar. Die Schmerzen treten bei Bewegung und in der Nacht verstärkt auf, und es besteht eine ausgeprägte Morgensteifigkeit. Bei der Untersuchung fehlen Muskelatrophie sowie Lokalfunde.

► **Komplikationen.** Die Komplikationen der Arteriitis temporalis basieren auf der vaskulären Beteiligung. So wird zuerst häufig ein okulärer Befund beobachtet (retrobulbäre Neuritis, ischämische Optikusatrophie), was zu einer irreversiblen Erblindung führen kann. Daneben sind auch zerebrale (apoplektischer Insult) und selten koronare Durchblutungsstörungen (Herzinfarkt) und Aortenaneurysmen infolge der Panarteritis möglich.

► **Diagnostik.** Die Laborbefunde sind bei beiden Erscheinungsformen dieselben und zeigen eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins, Anämie, Leukozytose mit Linksverschiebung und Erhöhung der  $\alpha_2$ - und evtl. der  $\gamma$ -Globuline. Erwähnenswert ist, dass Muskelenzyme und Rheumafaktoren unauffällig sind.



Abb. 22.27 Arteriitis temporalis Horton. Vorspringende A. temporalis.

Die Diagnose kann durch eine *Probeexzision* aus einer Temporalarterie erhärtet werden, wobei die Histologie auch ohne charakteristische lokale Beschwerden positiv sein kann. Wichtig ist, dass das exzidierte Gefäßstück repräsentativ, d. h. mindestens 2 cm lang ist und in Stufenschnitten alle 3–5 mm untersucht wird. Bei der *Polymyalgia rheumatica* wird die Biopsie aus der A. temporalis ohne entsprechende Symptome derselben nicht empfohlen. Immer häufiger wird vor der Biopsie eine Ultraschalluntersuchung der kranialen Arterien durchgeführt, die im Falle einer floriden Arteriitis ein sog. Halo-Phänomen als Ausdruck des ausgeprägten Gefäßödems zeigen kann. Die FDG-PET-Untersuchung kann eine begleitende oder gelegentlich auch isoliert vorliegende Entzündung der großen thorakalen und extrathorakalen Arterien (Aorta, A. subclavia, A. carotis) darstellen.

► **Differenzialdiagnose.** Die Differenzialdiagnose umfasst vor allem Malignome, Infektionskrankheiten (Endokarditis), chronische Polyarthritis und Sepsis.

## Vaskulitiden mit Befall mittelgroßer Gefäße

### Periarteriitis nodosa (Panarteriitis oder Polyarteriitis nodosa)

► **Definition und Histologie.** Die Periarteriitis nodosa ist eine nekrotisierende Vaskulitis der kleinen und mittelgroßen Arterien. Da manchmal die nodulären entzündlichen Infiltrate entlang der Gefäße unter der Haut tastbar sind, wurde von den Erstbeschreibern (Kußmaul und Maier) die Bezeichnung Periarteriitis nodosa gewählt. Da aber knötchenförmige Infiltrate bei Weitem nicht immer vorkommen und alle Schichten der Arterienwand befallen werden, werden heute vermehrt die Begriffe Panarteriitis oder Polyarteriitis nodosa verwendet. Dieses ätiologisch unklare, z. T. mit Medikamenten und Viren (Hepatitis-B-Virus, HIV, HTLV-1) oder Malignomen in Zusammenhang gebrachte Leiden (sog. sekundäre Periarteriitis nodosa) befällt bevorzugt Männer (2- bis 3-mal häufiger als Frauen).



#### Merke

Treten Symptome vonseiten mehrerer Organe gekoppelt mit flüchtigen, rezidivierenden Arthralgien, subfebrilen bis septischen Temperaturen, Gewichtsabnahme und deutlich beschleunigter Blutsenkungsgeschwindigkeit auf, muss das Vorliegen dieses Krankheitsbildes in Erwägung gezogen werden.

► **Ursachen.** Anamnestisch werden gehäuft allergische Erscheinungen (Asthma, Urtikaria, Medikamentenallergie), die Einnahme von Sulfonamiden, Antibiotika und die Behandlung mit Vakzinen angegeben. Das Hepatitis-B-Virus gilt unter anderen Viren als eine der möglichen Ursachen der Periarteriitis nodosa. Bei 40% der Patienten mit Panarteriitis können nämlich HBs-Antigene (20%) und/oder Anti-HBs-Antikörper bzw. Anti-HBc-Antikörper im Serum sowie Immunkomplexe mit HBs-Antigen in den befallenen Arterien und Arteriolen nachgewiesen werden. Diese Immunkomplexe scheinen den Entzündungsvorgang auszulösen.

► **Klinik.** Je nach Organbefall dominieren folgende Symptome:

- Sind die *abdominellen Gefäße* betroffen, stehen objektiv heftige Krämpfe im Abdomen im Vordergrund, die von Erbrechen und blutigen Durchfällen (Ulzerationen durch arterielle Gefäßveränderungen der Darmwand) begleitet sein und ein akutes Abdomen vortäuschen können. Beim Auftreten eines Ileus muss ursächlich an Mesenterialinfarkte gedacht werden.
- Eine *Splenomegalie* ist in etwa 10% der Fälle nachweisbar, ein *Leberbefall* an einer Transaminasenerhöhung erkennbar.

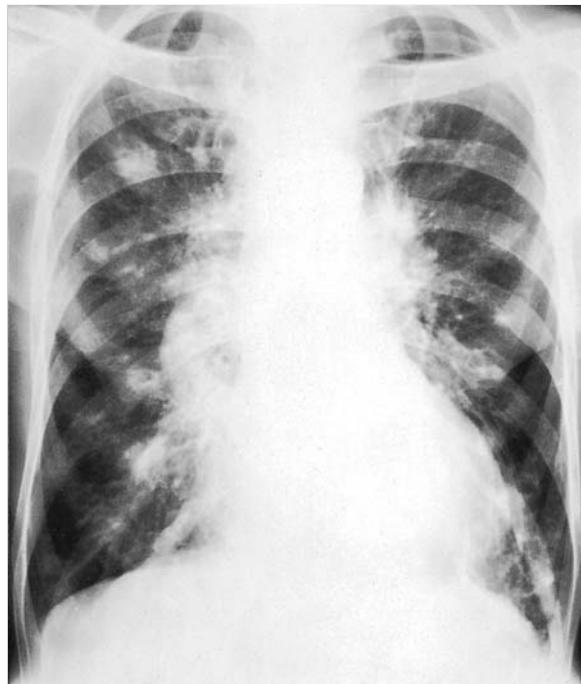


Abb. 22.28 Periarteriitis nodosa. Lungenveränderungen als Folge multipler Infarkte bei einem 53-jährigen Patienten.

- Angina pectoris, Rhythmusstörungen und Herzinsuffizienz sind Folge einer entzündlichen *Mitbeteiligung der Koronararterien* (Koronarsklerose gefördert durch Hypertonie und Kortikosteroidtherapie). Eine Endokarditis, wie sie beim rheumatischen Fieber oder SLE beobachtet werden kann, trifft man bei der Periarteriitis nodosa nicht an.
- Stenosen und/oder Mikroaneurysmen der *A. renalis* und/oder der *intrarenalen Arterien*.
- *Polyneuritische und polymyositische Beschwerden* sind in der Regel durch entzündliche Veränderungen der *Vasa nervorum* (Mononeuritis multiplex) oder der intramuskulären Gefäße bedingt (Differenzialdiagnose: Polymyositis).
- Apoplektische Insulte, epileptiforme Anfälle, das Hinzutreten von zentralen herdförmigen Ausfällen oder ein Meningismus können als Zeichen der *zerebralen Manifestation* des Leidens gewertet werden.
- Bei der klassischen Form der Periarteriitis nodosa ist eine Lungenbeteiligung im Gegensatz zum Morbus Wegener und Churg-Strauss-Syndrom selten. Bei der Periarteriitis deuten kleinherdige weiche Verschattungen im Thorax-Röntgenbild auf einen Mitbefall der *Lungengefäß* hin (► Abb. 22.28) und können z. B. als bronchopneumonische Veränderungen fehlgedeutet werden. Bei Verschluss größerer Äste kann es zum Auftreten von Lungeninfarkten mit Hämoptoe kommen. Die für einen SLE typische Polyserositis wird hingegen bei der Periarteriitis nodosa vermisst.

Tab. 22.30 Differenzialdiagnose Periarteriitis nodosa: klassische Form (PAN) und mikroskopische Polyangiitis (MPA).

diagnostische Kriterien	PAN	MPA
Glomerulonephritis	nein	ja
Hypertonie	ja (20 %)	nein
Lungenblutung	nein	ja
Mononeuritis	ja (70 %)	ja (20 %)
Krankheitsrezidive	selten	ja
Hepatitis-B-Serologie	ja (30 %)	nein
ANCA	selten	ja
Angiografie: Mikroaneurysmen	ja	nein

ANCA: antineutrophile zytoplasmatische Antikörper

- Neben einem Fundus hypertonicus kann am Auge eine Arteritis der Chorioidea- und Retinagefäße nachweisbar sein und in seltenen Fällen zu Sehstörungen führen.
- Nach *Hautveränderungen* muss immer wieder gezielt gesucht werden, falls man das Vorliegen einer Periarteriitis nodosa vermutet. Subkutane Knoten oder Ulzera sowie Livedo racemosa sind nicht selten.
- Ein Teil der Patienten bemerkt Schmerzen oder Druckgefühl in den *Hoden*, was histologisch auf eine Vaskulitis zurückzuführen ist und, wenn vorhanden, von großer diagnostischer Spezifität ist.

- **Diagnostik.** In der Diagnostik (► Tab. 22.27 und ► Tab. 22.30) geht die klassische Form der Periarteriitis nodosa selten mit Anti-Neutrophilen-Zytoplasma-Antikörpern (ANCA) einher. Typisch für die Periarteriitis nodosa sind die folgenden Laborbefunde:
- Blutsenkungsbeschleunigung
  - Leukozytose, seltener mit Eosinophilie
  - normochrome Anämie
  - Thrombozytose
  - Hypergammaglobulinämie
  - Transaminasenerhöhung bei Hepatitis-B-/C-Infektion
  - pathologisches Urinsediment (Hämaturie, dysmorphie Erythrozyten, Proteinurie, Zylindrurie)
  - Kreatininerhöhung
  - CK-Erhöhung bei Vaskulitis in der Skelettmuskulatur
  - Rheumafaktoren in ca. 20 % der Fälle
  - Immunkomplexe, evtl. Hypokomplementämie
  - Anti-Neutrophilen-Zytoplasma-Antikörper (ANCA)

Die Bestätigung der Diagnose erfolgt durch gezielte Muskel- und Hautbiopsie zum Nachweis der fibrinoiden, nekrotisierenden Vaskulitis. Angiografische Untersuchungen (z.B. der Nieren) zum Nachweis von Aneurysmen oder ischämischen Nekrosen sind ebenso wie Leber- und Nierenbiopsie als diagnostische Hilfsmaßnahmen zu werten.

► **Verlauf.** In der Spätphase der klassischen Panarteriitis stehen ischämisch bedingte Symptome vor allem an Herz, Hirn und Niere im Vordergrund, wobei die als Ausdruck

des entzündlichen Geschehens in der Akutphase zu registrierenden Allgemeinsymptome vermisst werden und die Gefäße histologisch eine Intimaproliferation ohne eine entzündliche Komponente erkennen lassen.

## Vaskulitiden mit Befall kleiner Gefäße

Bei den sog. Kleingefäßvaskulitiden handelt es sich um die größte Gruppe der Vaskulitiden, die wiederum in die sog. ANCA-assoziierten und nicht ANCA-assoziierten Krankheiten unterteilt werden kann.

- Die *ANCA-assoziierten* Krankheiten umfassen die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) und die mikroskopische Polyangiitis (MPA).
- Die *nicht ANCA-assoziierten* Kleingefäßvaskulitiden sind eine sehr heterogene Krankheitsgruppe und umfassen insbesondere sekundäre Vaskulitisformen, die z.B. im Rahmen von Kollagenosen oder anderen entzündlichen Systemkrankheiten auftreten können.

## Granulomatose mit Polyangiitis (vormals Wegener-Granulomatose)

Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) ist durch eine nekrotisierende Vaskulitis und granulomatöse Entzündung charakterisiert. Sie betrifft in erster Linie den oberen und unteren Respirationstrakt und die Nieren. Wenn die Krankheit auf den Respirationstrakt beschränkt ist, spricht man auch von einer lokalisierten GPA. Im Gegensatz zum Vollbild der GPA werden dann die ANCA selten positiv nachweisbar. Das Krankheitsbild ist in Kap. 5.2.7 ausführlicher abgehandelt.

## Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (vormals Churg-Strauss-Syndrom)

► **Klinik.** Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) zeigt eine ausgesprochene Eosinophilie, eosinophile Lungeninfiltrate, perivaskuläre Granulome und die klinische Verbindung mit einem Bronchialasthma. Dazu gesellen sich oft eine Rhinitis und/oder Sinusitis bei z.T. über Jahre vorbestehender Atopieanamnese. Im Unter-

**Tab. 22.31** Differenzialdiagnose der Vaskulitiden kleiner Gefäße, Angaben in % (Quelle: [41]).

	Purpura Schoenlein-Henoch	Purpura-Arthralgie-Nephritis-Syndrom	MPA	GPA	EGPA
Kryoglobuline/Rheumafaktor/C4 ↓	< 25	> 75	< 25	< 25	< 25
Hepatitis-C-Infektion	< 25	> 75	25–75	< 25	< 25
IgA-Ablagerungen (Haut, Niere)	> 75	25–75	< 25	< 25	< 25
ANCA	< 25	< 25	> 75	> 75	> 75
Asthma bronchiale, Eosinophilie	< 25	< 25	< 25	< 25	100
Hautbeteiligung	90	100	80	40	60
Nierenbeteiligung	50	50	90	80	45
Ohr, Nase, Pharynx	< 25	< 25	35	90	50
Muskeln, Gelenke	75	70	60	60	50
Nervensystem	< 25	40	30	50	70
Gastrointestinaltrakt	60	30	50	50	50

ANCA: antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, EGPA: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, GPA: Granulomatose mit Polyangiitis, MPA: mikroskopische Polyangiitis

schied zur Periarteriitis, bei der nur wenige Patienten (10%) eine Eosinophilie aufweisen, ist die Myokardbeteiligung häufig, hingegen sind Zeichen einer renalen Manifestation selten.

► **Diagnostik.** Wie bei der mikroskopischen Polyangiitis können ANCA sowie Rheumafaktor und Immunkomplexe nachweisbar sein (s. ▶ Tab. 22.27). Differenzialdiagnostisch können sich Schwierigkeiten ergeben bei Asthmakern mit Eosinophilie und bei pulmonaler Aspergillose, bei der chronisch eosinophilen Pneumonie sowie beim hypereosinophilen Syndrom, das flüchtige Lungeninfiltrate, eine Endokardfibrose und oft eine Demenz, Neuropathie und Hautexanthem zeigt.

### Mikroskopische Polyangiitis

Die mikroskopische Polyangiitis (MPA) ist eine ANCA-assoziierte nekrotisierende Vaskulitis mit präferenziellem Befall der kleinen und mittelgroßen Gefäße in der Lunge und den Nieren. Die Krankheit manifestiert sich daher meist primär als Glomerulonephritis (70%), seltener als pulmorenales Syndrom mit pulmonaler Kapillaritis bzw. alveolärer Hämorrhagie oder Pneumonitis. Ein isolierter Lungenbefall ist relativ selten. Häufig sind begleitende kutane Manifestationen (Purpura der unteren Extremität) sowie ein Befall des peripheren Nervensystems in Form einer Mononeuritis multiplex. Der akuten vaskulitischen Krankheitsphase kann eine teilweise jahrelange Prodromalphase mit unspezifischen Beschwerden (B-Symptome, Arthralgien/Arthritis) vorangehen.

### Hypersensitivitätsangiitis

Die Hypersensitivitätsangiitis ist eine nekrotisierende Vaskulitis der kleinen Gefäße, die histologisch als leukozytolytische Vaskulitis in Erscheinung tritt. Klinisch sind sehr verschiedene Krankheitsbilder hier einzuordnen, wobei oft eine auslösende Noxe (Viren, Tumoren, Medikamente) eruierbar ist.

Leitsymptom ist eine chronische Purpura an den unteren Extremitäten, die mit Arthralgien, Myalgien und bei 50% der Patienten mit einer diffusen membranoproliferativen Glomerulonephritis und Polyneuropathie einhergeht. Obligat sind eine Rheumafaktoraktivität im Serum, tiefe Komplementfaktor-C4-Werte und der Nachweis von Kryoglobulinen vom gemischten Typ (meist IgM-IgG). Bei den meisten Patienten liegt dem Krankheitsbild eine chronische Hepatitis-C-Infektion zugrunde (▶ Tab. 22.31).

### Purpura-Arthralgie-Nephritis-Syndrom

Leitsymptom ist eine chronische Purpura an den unteren Extremitäten, die mit Arthralgien, Myalgien und bei 50% der Patienten mit einer diffusen membranoproliferativen Glomerulonephritis und Polyneuropathie einhergeht. Obligat sind eine Rheumafaktoraktivität im Serum, tiefe Komplementfaktor-C4-Werte und der Nachweis von Kryoglobulinen vom gemischten Typ (meist IgM-IgG). Bei den meisten Patienten liegt dem Krankheitsbild eine chronische Hepatitis-C-Infektion zugrunde (▶ Tab. 22.31).

### Morbus Behçet

► **Definition und Epidemiologie.** Beim Morbus Behçet handelt es sich um eine entzündliche Systemerkrankung, die typischerweise charakterisiert ist durch orale und genitale Ulzera, pustulöse Hautmanifestationen, Erythema nodosum, Entzündungen verschiedener Augenabschnitte, Arthritis der großen Gelenke und Vaskulitis. Der Morbus Behçet tritt gehäuft in der Region der ehemaligen Seidenstraße auf, die sich von Südostasien bis in die Mittelmeerregion erstreckt. Die höchste Prävalenz ist in der Türkei dokumentiert. Typischerweise sind junge Erwachsene zwischen 20 und 40 Jahren betroffen. Die Krankheit tritt sporadisch auf.

► **Klinik.** Zentral in der Manifestation des Morbus Behçet ist eine *Vaskulitis*, die die arterielle und/oder venöse Strombahn betreffen kann. Im Gegensatz zu vielen anderen Vaskulitiden manifestiert sich der Morbus Behçet in Gefäßen aller Kaliber. Eine sehr häufige vaskuläre Manifestation sind entzündliche Thrombosen, die entweder als oberflächliche und tiefe Venenthrombosen, Sinusvenenthrombosen, V.-cava-Thrombosen oder als Budd-

Chiari-Syndrom auftreten können. Als seltene, aber pathognomische vaskuläre Manifestation gelten aneurysmatische Veränderungen der Pulmonalarterien, die zu Hämoptoe und seltener zu tödlichen Lungenblutungen führen können. Oberflächliche und tiefe Thrombosen treten gehäuft als Cluster mit anderen vaskulitischen Manifestationen (z. B. Aneurysmen) auf. Die Konstellation wird auch als *Angio-Behçet* bezeichnet.

Die häufigste Primärmanifestation des Morbus Behçet sind *mukokutane Aphthen*, wobei insbesondere orale Aphthen als Sine-qua-non-Manifestation der Krankheit gelten. Diese Aphthen sind meist sehr schmerhaft sowie größer und langsamer (typischerweise länger als eine Woche) heilend als gewöhnliche Aphthen. Spezifischer für die Krankheit ist das gleichzeitige Auftreten von Aphthen im Genitalbereich (ca. 75 % der Patienten).

Die höchste Morbidität der Behçet-Erkrankung ist die Folge von entzündlichen *okulären* und den selteneren *neurologischen Manifestationen* (aseptische Meningitis oder parenchymatöse Läsionen, typischerweise im Hirnstamm [Pons]), die gehäuft bei jungen Männern auftreten. Typisch sind eine anteriore oder posteriore Uveitis, eine retinale Vaskulitis, seltener eine Panuveitis mit gleichzeitiger Entzündung aller Augenabschnitte. Die Augenbeteiligungen sind oft aggressiv und können zur Erblindung führen.

### Merke



Da insbesondere Entzündungen der hinteren Augenabschnitte klinisch nicht evident sein müssen, sollen alle Patienten mit Neudiagnose eines Morbus Behçet von einem Ophthalmologen untersucht werden.

Patienten mit Morbus Behçet haben in Phasen von gesteigerter Krankheitsaktivität oft Fieber und Nachtschweiß.

► **Diagnostik.** Die Diagnose eines Morbus Behçet muss aufgrund der klinischen Präsentation gestellt werden. Diagnosekriterien stellen eine Hilfe dar; es muss aber bedacht werden, dass sich ein Vollbild der Krankheit oft erst über Jahre entwickelt. Spezifische serologische Marker oder Antikörper existieren nicht, die bestehende Assoziation mit HLA-B51 ist weder krankheitsspezifisch noch -sensitiv und spielt daher in der Diagnostik des Morbus Behçet eine untergeordnete Rolle. Während aktiver Krankheitsphasen sind die klassischen Entzündungsmarker (CRP, BSG) oft erhöht. Der klassische Pathergie-Test (Bildung einer Pustel nach steriler Punktion der Haut an der Vorderarminnenseite) ist wenig sensitiv.

## 22.7 Periodisches Fieber und autoinflammatorische Syndrome

► **Definitionen.** Ein *periodisches Fieber* zeichnet sich durch über Jahre in mehr oder weniger regelmäßigen Abständen auftretende Fieberschübe von 1–4 Tagen Dauer aus. Die Episoden sind selbstlimitierend und meistens begleitet von zusätzlichen lokalisierten entzündlichen Manifestationen (z. B. Serositis). Periodische Fiebersyndrome sind in der Regel verursacht durch eine Dysregulation von Entzündungsprozessen in neutrophilen Granulozyten und Makrophagen. Das weltweit häufigste periodische Fiebersyndrom ist das familiäre Mittelmeerfieber.

Bei den sog. *autoinflammatorischen Erkrankungen* im engeren Sinn steht die inadäquate Aktivierung des Inflamasoms im Vordergrund. Dies führt über die Aktivierung von Caspase-1 zur Bildung von Interleukin-1β. Damit verbunden sind verschiedene, sich bereits im Kindesalter manifestierende seltene Erkrankungen wie das familiäre kalteinduzierte autoinflammatorische Syndrom, das Muckle-Wells-Syndrom und das sog. CINCA-Syndrom des Neugeborenen.

In den letzten Jahren wurden viele neue periodische Fiebersyndrome beschrieben und zunehmend setzt sich der Begriff *autoinflammatorisches Syndrom* für die ganze Gruppe von Krankheiten durch. Derzeit sind weit mehr als 20 molekular definierte Entitäten bekannt. Die Mutationen betreffen zahlreiche und immer neue Gene, die in der Regulation von Entzündungsprozessen eine Rolle spielen. In diesem Kapitel kann nur auf die häufigsten Entitäten eingegangen werden.

► **Klinik und Diagnostik.** Als objektiv festzustellende Parameter sind neben dem Status febrilis eine Erhöhung der Blutsenkungsreaktion, des CRP, eine mäßige Leukozytose mit Linksverschiebung, seltener Gelenkschwellungen, Exanthem sowie ein akutes Abdomen, Hörstörungen und neurologische Manifestationen zu erwähnen.

### Merke



Jahrelang immer wieder auftretende Fieberschübe lassen nach Ausschluss infektiöser und neoplastischer Erkrankungen sowie von Kollagenosen an die in ► Tab. 22.32 dargestellten Krankheitsbilder denken.

### 22.7.1 Familiäres Mittelmeerfieber

Es handelt sich um eine hereditäre autoinflammatorische Erkrankung mit autosomal-rezessivem Erbgang. Es finden sich Mutationen im sog. Mediterranean Fever Gene (MEFV), dem Pyrin-Gen auf Chromosom 16p13.3. Diese Erkrankung wurde hauptsächlich bei Juden, Armeniern

**Tab. 22.32** Differenzialdiagnose von familiärem Mittelmeerfieber (FMF), Hyper-IgD-Syndrom (HIDS) und TNF-Rezeptor-assoziiertem periodischem Fieber (TRAPS).

	FMF	HIDS	TRAPS
Mutation	Pyrin-Gen	Mevalonatkinase-Gen	TNFR1-Gen
Vererbung	autosomal-rezessiv	autosomal-dominant	autosomal-dominant
Alter bei Krankheitsbeginn (Jahre)	<20	<1	<20
Dauer der Fieberattacken	12–72 h	3–7 (max. 14) Tage	1–2 (max. 10) Tage
Symptome	Serositis (Pleura und/oder Peritoneum) Arthritis	Lymphadenopathie Arthritis Peritonitis Exanthem	Myalgien periorbitales Ödem Pleuritis Arthralgien
Laborbefunde	Leukozytose CRP ↑	Leukozytose CRP ↑ IgD ↑ (evtl. IgA ↑)	Leukozytose CRP ↑ löslicher TNFR1 ↓

und Arabern beschrieben und kommt im ganzen Mittelmeerraum vor. Neben sich innerhalb von 2–4 Wochen wiederholenden Fieberschüben von 12–72 h Dauer sind Arthritis (60%), Myalgien, meist einseitige pleurale Thoraxschmerzen (30%), erysipeloides Erythem und oft heftige Abdominalschmerzen bei Peritonitis (90%) typisch, wobei Letztere unter dem Eindruck des akuten Abdomens zu wiederholter radiologischer Diagnostik bis hin zur Laparoskopie verleiten können. Als Spätkomplikation ist die Amyloidose zu nennen, deren Häufigkeit vom Ort der Mutation im MEFV abhängt.

Pathogenetisch bedeutsam ist, dass durch Mutation des Pyrin-Gens in Leukozyten die Aktivierung verschiedener Entzündungsmediatoren wie des Komplementfaktors C5a unkontrolliert erfolgt. Im Schub sind die Blutsenkungsreaktion, das C-reaktive Protein und Fibrinogen erhöht (► Tab. 22.32).

## 22.7.2 Hyper-IgD-Syndrom

Ein dem familiären Mittelmeerfieber klinisch ähnliches Krankheitsbild ist das Hyper-IgD-Syndrom. Im Säuglings- oder Kleinkindesalter beginnend, kommt es zu Fieberattacken von 3–7 (max. 14) Tagen Dauer, die sich in Abständen von 4–8 Wochen wiederholen. Das Fieber wird begleitet von Lymphknotenschwellung, Splenomegalie (50%), Arthralgien oder Arthritis, Abdominalschmerzen bei Peritonitis mit sekundären Adhäsionen und erythematösen Hautveränderungen. Neben Leukozytose und Blutsenkungserhöhung sind wiederholt nachgewiesene Erhöhungen von IgD wegweisend (evtl. kombiniert mit erhöhtem IgA). Nachgewiesen wurde eine Mutation der Mevalonatkinase, die zu einer geringgradigen Verminderung des Serumcholesterins und zur Erhöhung der Mevalonsäure im Urin führt. Die Beziehung der Mevalonatkinasemutation zur IgD-Erhöhung und Inflammation ist unklar. IgD-Erhöhungen finden sich auch bei chronischen Infekten (HIV, Tuberkulose), Aspergillose, Sarkoidose, Lymphomen und Rauchern (► Tab. 22.32).

## 22.7.3 Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Fieber (TRAPS)

Patienten mit autosomal-dominant vererbten Mutationen im Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-Gen, beobachtet vor allem in Irland und Schottland, zeigen klinisch ein über 1–2 (max. 10) Tage anhaltendes rezidivierendes Fieber, auffallend schwere Myalgien, Abdominalschmerzen mit evtl. Diarröh, periorbitale mit Konjunktivitis einhergehende Gesichtsödeme, Hautrötung über Arealen von Fasziitis, Pleuritis und Arthralgien. Im Serum sind CRP und Leukozyten erhöht und der lösliche TNF-Rezeptor-1 vermindert (► Tab. 22.32).

## 22.7.4 „PFAPA“-Syndrom

Das ätiologisch nicht geklärte „PFAPA“-Syndrom (periodisches Fieber, Adenitis, Pharyngitis und aphthöse Stomatitis) kann bei Kleinkindern, seltener bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen zu periodischem Fieber führen. Die 3–5 Tage dauernden Schübe sind z.T. von Kopf-, Hals-, und Abdominalschmerzen begleitet, und es finden sich erhöhte Entzündungsparameter. Die Prognose ist gut und es scheinen keine Folgeerscheinungen aufzutreten.

Andere rezidivierende periodische Fieber und die *zyklische Neutropenie* müssen ausgeschlossen werden.

## 22.8 Status febrilis bei Immundefekten

### 22.8.1 Klassifizierung der Immundefekte

Da dem Immunsystem die Elimination exogener und endogener Antigene obliegt, führt ein angeborener oder erworbener Defekt des immunologischen Apparates zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Infektions-

krankheiten, Autoimmunerkrankungen und malignen Tumoren. Interaktionen von T- und B-Lymphozyten, Antikörpern, Komplementkomponenten und phagozytierenden Zellen führen zur Elimination von Antigenen und zur Vernichtung von Mikroorganismen. Deren intrazelluläre Abtötung ist der terminale Schritt des durch Chemotaxis phagozytierender Zellen und durch Opsonisation eingeschleiteten Phagozytosevorgangs.

Immunstörungen können verschiedene Abschnitte des Immunsystems betreffen und so unterschiedliche Funktionen beeinträchtigen. Art und Schweregrad der mit einem Immundefekt assoziierten Erkrankung hängen vom Ausmaß des Defektes und von der biologischen Bedeutung des beeinträchtigten Teils des Immunsystems ab.

Die Klassifizierung der Immundefekte erfolgt durch Zuordnung zu einem der 4 Effektoren des immunologischen Apparates. Es sind dies:

- humorales Immunsystem
- zelluläres Immunsystem
- Komplementsystem
- Phagozytosesystem

Die Assoziation des Immundefektes mit embryonalen Störungen (Thymusaplasie, Extremitätenmissbildungen oder Enzymdefekte), die familiäre Häufung des Immundefektes sowie dessen Erstmanifestation im Kindesalter sprechen für einen angeborenen, *primären Immundefekt*. Als Folge von Krankheiten verschiedener Ätiologie auftretende Immunstörungen werden als *sekundäre Immundefekte* bezeichnet (► Tab. 22.33).

**Tab. 22.33** Immundefekte.

primär/sekundär	Erkrankungen
<b>humorale Immundefekte (B-Zell-Defekte)</b>	
primär	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kongenitale geschlechtsgebundene Agammaglobulinämie (Bruton)</li> <li>• erworbene Agamma-, Hypogammaglobulinämie</li> <li>• selektiver IgA-, IgM- oder IgG-Subklassenmangel, IgA-Mangel mit IgG2- und IgG4-Mangel</li> </ul>
sekundär	<ul style="list-style-type: none"> <li>• medikamentös: Hydantoin, D-Penicillamin (IgA-Mangel)</li> <li>• Eiweißverlustsyndrom: nephrotisches Syndrom, exsudative Gastroenteropathie, exfoliative Dermatitis, ausgedehnte Verbrennungen (v. a. IgG- und IgA-Verminderung)</li> <li>• lymphoproliferative Krankheiten: multiples Myelom, chronisch lymphatische Leukämie, malignes Lymphom, Thymom</li> </ul>
<b>zelluläre Immundefekte (T-Zell-Defekte)</b>	
primär	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Di-George-Syndrom (kongenitale Thymusaplasie)</li> <li>• chronische mukokutane Candidiasis</li> </ul>
sekundär	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lymphoproliferative Krankheiten: malignes Lymphom, chronisch lymphatische Leukämie</li> <li>• granulomatöse Prozesse: Morbus Boeck, Lepra, Pilzerkrankungen (Kokzidiodomykose, Histoplasmose)</li> <li>• Virusinfekte: Masern, Rubeolen, Hepatitis B</li> <li>• HIV-Infektion</li> <li>• Autoimmunkrankheiten: Lupus erythematoses, chronische Polyarthritis, Thyreoiditis usw.</li> <li>• postoperativer transitorischer Immundefekt</li> <li>• maligne Tumoren</li> <li>• Nieren- und Leberinsuffizienz</li> <li>• immunsuppressive Therapie</li> </ul>
<b>kombinierte humorale und zelluläre Immundefekte</b>	
primär	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schwerer kombinierter Immundefekt</li> <li>• Nezelof-Syndrom</li> <li>• Wiskott-Aldrich-Syndrom</li> <li>• Ataxia teleangiectatica</li> </ul>
sekundär	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lymphoproliferative Krankheiten: malignes Lymphom, chronisch lymphatische Leukämie, multiples Myelom</li> </ul>
<b>Defekte des Komplementsystems</b>	
primär	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C 1-(C 1r-, C 1s-)Mangel</li> <li>• isolierter C 2-, C 4-, C 3-, C 5-, C 6- oder C 7-Mangel</li> <li>• C 1-Inhibitor-Mangel (hereditäres Angioödem)</li> </ul>
sekundär	<ul style="list-style-type: none"> <li>• membranoproliferative Glomerulonephritis (C3-Verminderung)</li> <li>• partielle Lipodystrophie (C3-Verminderung)</li> <li>• Immunkomplexkrankheiten: Serumkrankheit, Lupus erythematoses, chronische Polyarthritis, Endokarditis mit Nephritis, Shuntnephritis, Kryoglobulinämie (Mischtyp)</li> <li>• Autoimmunkrankheiten: Sjögren-Syndrom, paroxysmale Kältehämoglobinurie, hämolytische Anämie, Myasthenia gravis</li> <li>• Urtikaria</li> <li>• Septikämie (v. a. gramnegative Septikämie)</li> <li>• Leberinsuffizienz</li> </ul>

Tab. 22.33 Fortsetzung

primär/sekundär	Erkrankungen
<b>Defekte des Phagozytosesystems*</b>	
primär	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chediak-Higashi-Syndrom (C, D, A)</li> <li>• Leukozytenadhäsionsdefekt (C)</li> <li>• Job-Syndrom (Hyper-IgE-Syndrom) (C, A)</li> <li>• Down-Syndrom (P)</li> <li>• septische Granulomatose (D, A)</li> <li>• Myeloperoxidasemangel (A)</li> <li>• Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (A)</li> <li>• Glutathionperoxidasesmangel (A)</li> <li>• humorale Immundefekte (O)</li> <li>• Komplementdefekte (O, C)</li> </ul>
sekundär	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Störungen der Opsonisation: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ humorale Immundefekte (IgG, IgM)</li> <li>◦ Komplementdefekte (C3b, C5)</li> </ul> </li> <li>• Störungen der Chemotaxie: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Fehlen von chemotaktischen Faktoren (C3a-, C5a-, C5-, 6-, 7-Komplex)</li> <li>◦ Masern</li> <li>◦ Diabetes mellitus</li> <li>◦ chronische Polyarthritis</li> <li>◦ chronische Niereninsuffizienz</li> <li>◦ medikamentös (Steroide, Phenylbutazon, Colchicin, Chloroquin)</li> <li>◦ Hypophosphatämie</li> </ul> </li> <li>• Inhibitoren gegen phagozytierende Zellen: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Wiskott-Aldrich-Syndrom</li> <li>◦ chronische mukokutane Candidiasis</li> <li>◦ IgA-Myelom</li> <li>◦ Malignome</li> </ul> </li> <li>• Inaktivatoren chemotaktischer Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Morbus Boeck</li> <li>◦ Morbus Hodgkin</li> <li>◦ Lepra</li> <li>◦ Leberzirrhose</li> </ul> </li> <li>• Störung der Phagozytose: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ quantitativ: Agranulozytose</li> <li>◦ qualitativ: Diabetes mellitus</li> <li>◦ Hämolyse</li> <li>◦ lymphoproliferative Krankheiten</li> <li>◦ Immunkomplexkrankheiten</li> <li>◦ Niereninsuffizienz</li> <li>◦ Verbrennungen</li> </ul> </li> <li>• Störung der intrazellulären Abtötung: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ medikamentös (Steroide, Cyclophosphamid, Colchicin)</li> </ul> </li> </ul>

\* A: intrazelluläre Abtötung, C: Chemotaxie, D: Degranulierung, O: Opsonisation, P: Phagozytose

## 22.8.2 Humorale Immundefekte (B-Zell-Defekte)

► **B-Lymphozyten.** Das humorale Immunsystem ist geprägt durch Lymphozyten der B-Zell-Linie, die sich aus multipotenten Stammzellen des hämopoetischen Gewebes entwickeln. B-Lymphozyten sind charakterisiert durch membrangebundene Immunglobuline, durch HLA-Klasse-II-Antigene und durch verschiedene Rezeptoren, die eine Affinität haben zu

- Fc-Teilen von IgG und anderen Immunglobulin-Iso-typen,
- Komplementkomponenten (C3b und C3d), CD40-Li-gand von CD4-T-Zellen,

- Zytokinen wie Interleukin-2, Interleukin-4, Interleukin-5, Interleukin-6 und Interferon-γ; und zum
- Epstein-Barr-Virus.

Durch die Bindung von Antigen an Oberflächenimmunglobuline der B-Lymphozyten sowie als Folge komplexer Interaktionen von B-Zellen mit T-Lymphozyten prolierieren die B-Zellen und reifen zu immunglobulinsezernierenden Plasmazellen.

► **Funktion des humoralen Immunsystems.** Die von den B-Zellen freigesetzten Antikörper dienen der Abwehr von Antigenen, indem sie als Opsonine die Phagozytose von bakteriellen Erregern fördern. Sie neutralisieren zu-

dem Toxine, verhindern die Absorption von Viren an Wirtszellen und ermöglichen durch Bindung von Komplement die Zerstörung antigenbeladener Zellen. Das sekretorische Immunsystem der Schleimhäute bildet auf den Schleimhäuten des Respirations-, Magen-Darm- und Urogenitaltraktes ein lokales Schutzsystem. Das quantitativ dominierende Immunglobulin der Schleimhäute gehört der IgA-Klasse an und ist als sekretorisches IgA Bestandteil der nach oraler oder tracheobronchialer Antigenzufuhr erfolgenden lokalen humoralen Immunreaktion. Das sekretorische IgA ist als Polymer an eine J-Kette sowie eine von den glandulären Epithelzellen der Schleimhaut produzierte sekretorische Komponente gebunden.

► **Primäre humorale Immundefekte.** Beim humoralen Immundefekt besteht eine Hypo- oder Agammaglobulinämie mit Verminderung aller Immunglobulinklassen (► Abb. 22.29) oder es ist nur eine Immunglobulinklasse bzw. Immunglobulinsubklasse vermindert, was deshalb meist nicht in der Serumelektrophorese, sondern nur durch quantitative Immunglobulinbestimmung diagnostizierbar ist.

Bei der bei Kindern beobachteten *kongenitalen geschlechtsgebundenen Agammaglobulinämie* (Bruton) fehlen als Folge einer Blockierung der Reifung von Prä-B-Zellen zu B-Lymphozyten die B-Lymphozyten und Plasmazellen im Blut und in den peripheren lymphatischen Organen. Ursächlich liegt der Krankheit eine Mutation im atk-Gen, das auf dem langen Arm des X-Chromosoms liegt und eine Tyrosinkinase kodiert, zugrunde.

Die im Erwachsenenalter auftretende *erworbene Agamma- oder erworbene Hypogammaglobulinämie* (common variable immunodeficiency syndrome; CVID) kann mit verminderter oder erhöhter Zahl von B-Lymphozyten einhergehen, wobei im letzteren Fall entweder vorhandene T-Suppressorzellen die B-Zell-Reifung verhindern oder aber diese nicht erfolgen kann mangels fehlender Unterstützung durch T-Helferzellen, z.B. als Folge eines genetisch defekten Signalmechanismus. Beispiele dafür sind Mutationen im B-cell activating Factor BAFF oder dessen Rezeptoren. Bis heute lässt sich nur bei ca. 20 % der Patienten mit CVID eine molekulargenetische Ursache der Krankheit finden. Allerdings kann bei einem beträchtlichen Teil der Patienten mit CVID die gestörte Differenzierung von unreifen B-Zellen in reife Memory-B-Zellen mittels flowzytometrischer Oberflächenantigen-Phänotypisierung dokumentiert werden. Klinisch fällt auf, dass die Agamma-/Hypogammaglobulinämie in jedem Alter auftreten kann, oft familiär ist und das männliche wie das weibliche Geschlecht gleich häufig befällt.

Der *selektive IgA-Mangel*, der häufigste primäre Immundefekt, der sporadisch oder seltener familiär gehäuft in bis zu 0,1 % der Bevölkerung vorkommt, verläuft asymptomatisch außer bei Patienten, die gleichzeitig einen IgG-Subklassen-Mangel haben (IgG2 oder IgG3).

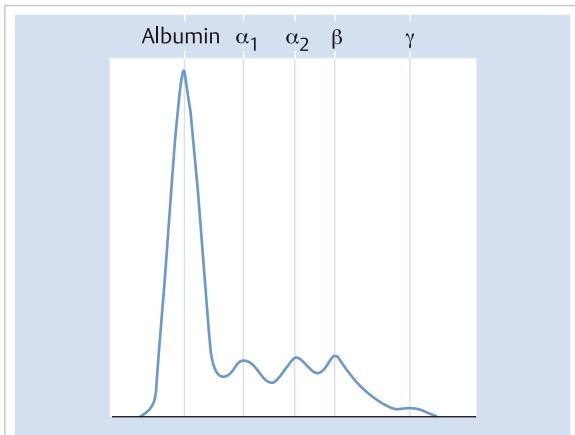


Abb. 22.29 Elektrophorese bei Agammaglobulinämie. Fast fehlende γ-Zacke.

Beim IgG2-Mangel können sich rezidivierende Infekte des oberen und unteren Respirationstraktes und eine verminderte Bildung von Antikörpern gegen Polysaccharidantigene zeigen.

Der *selektive IgM-Mangel* oder der *Mangel einzelner IgG-Subgruppen* ist seltener und von fraglicher klinischer Bedeutung (► Tab. 22.33).

► **Klinik.** Klinisch hervorstechendes Merkmal von CVID und gelegentlich auch von IgA/IgG-Subklassen-Mangel ist eine erhöhte Infektanfälligkeit.



### Merke

Vorwiegend bakterielle Infekte, insbesondere solche durch Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken und Haemophilus influenzae treten bei CVID und IgA/IgG-Subklassen-Mangel vermehrt auf.

Lokalisorisch werden unterschieden:

- *das otosinubronchiale Syndrom* mit rezidivierenden Infekten des Respirationstraktes
- *das gastrointestinale Syndrom* mit Diarröh und Malabsorption (Sprue-ähnliche Krankheitsbilder)
- *das septikämische Syndrom* mit Furunkulose, Osteomyelitis, eitriger Meningitis und Arthritis

Während Atopien (Asthma bronchiale, allergische Rhinitis und Ekzeme) ebenfalls gehäuft beobachtet werden, ist die Assoziation des humoralen Immundefektes mit Autoimmunkrankheiten, vor allem der Immunthrombozytopenie und perniziösen Anämie, und malignen Tumoren (Lymphome, Magenkarzinome) seltener.

Manche Patienten mit schwerer CVID-Manifestation entwickeln trotz ausreichender Immunglobulinsubstitution reaktive granulomatöse Veränderungen, die ins-

besondere Leber und Lunge betreffen können. Die Folge kann eine Leberfunktionsstörung mit portalen Hypertonie sein. Ein ausgeprägter Befall der Lunge kann zu einer obstruktiven oder restriktiven Pneumopathie bis hin zu einer terminalen respiratorischen Insuffizienz führen. Patienten mit CVID müssen daher regelmäßig mittels Lungengefunktionsprüfung und Abdomenultraschall auf mögliche Komplikationen untersucht werden.

► **Sekundäre humorale Immundefekte.** Als sekundäre humorale Immundefekte sind der unter Hydantoinmedikation auftretende IgA-Mangel bei Epileptikern, der IgA-Mangel unter D-Penicillamin-Behandlung sowie die Immundefekte im Rahmen von viralen Infekten und Eiweißverlustsyndromen (nephrotisches Syndrom, exsudative Gastroenteropathie, exfoliative Dermatitis, ausgedehnte Verbrennungen) bekannt. Humorale Immundefekte bei lymphoproliferativen Erkrankungen und unter immun-suppressiver Therapie gehen dagegen meist mit einem zusätzlichen T-Zell-Defekt einher. Etwa 10 % der Patienten mit Thymom zeigen eine Hypogammaglobulinämie mit Fehlen sowohl der Prä-B- wie der B-Zellen, was auf eine Störung auf Ebene der Stammzellen hinweist (► Tab. 22.33).

► **Diagnostik.** Um eine CVID zu diagnostizieren, müssen sowohl quantitative wie auch funktionelle Defekte in der Immunglobulinproduktion nachgewiesen werden. Bei Patienten mit suggestiven Symptomen (pro Jahr mehrere Infekte, insbesondere der oberen und unteren Atemwege) sollen in einem ersten Schritt IgG, IgM und IgA im Plasma bestimmt werden. Falls diese Werte im Normbereich liegen, ist die Diagnose weitgehend ausgeschlossen und es kann allenfalls noch ein IgG-Subklassen-Mangel gesucht werden. Sollten IgG und IgA/IgM erniedrigt sein, können als funktionelle Marker der Immunglobulinproduktion spezifische Antikörper gegen Tetanus-/Diphtherie- und Pneumokokkenantigene bestimmt werden, meist vor und nach (Booster-)Impfung. Eine CVID liegt nur dann vor, wenn diese spezifische humorale Immunantwort gestört ist. Zusätzlich wird heute meistens noch ein Reifungsdefekt der Memory-B-Zellen mittels flowzytometrischer Lymphozytenphänotypisierung gesucht; zunehmend werden auch genetische Tests auf CVID-assoziierte Mutationen durchgeführt.

### 22.8.3 Zelluläre Immundefekte (T-Zell-Defekte)

► **T-Lymphozyten.** Als Träger des zellulären Immunsystems werden herkömmlich die T-Lymphozyten betrachtet. Unter Einfluss des Thymusepithels sowie der Thymushormone wie Thymosin und Thymopoetin reifen die T-Zellen – die embryonal aus pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen hervorgehen – im Thymus heran. Sie durchwandern, vom Thymuskortex kommend, die Thy-

musmedulla und verteilen sich dann in die parakortikalen Regionen der Lymphknoten, in die perivaskulären Areale der Milzarterien und in die interfollikulären Areale des intestinalen lymphatischen Gewebes, um daraufhin wieder in den Blutkreislauf zu gelangen.

► **Funktion des zellulären Immunsystems.** Die Reifung der T-Zellen geht mit der Expression verschiedener auch funktionell wichtiger Membranstrukturen einher, wie dem CD3-Antigen, das mit dem sog. T-Zell-Rezeptor, der die antigenerkennende Struktur der T-Zellen darstellt, assoziiert ist. Helfer-/Induktor-T-Zellen tragen das CD4-Antigen und erkennen Antigene auf antigenpräsentierenden Zellen im Zusammenhang mit HLA-Klasse-II-Antigenen. Zytotoxische T-Zellen sind CD8-Antigen-positiv und erkennen Antigene auf HLA-Klasse-I-positiven antigenpräsentierenden Zellen. Die antigenpräsentierenden Zellen bilden Zytokine wie Interleukin-1, Interleukin-6, Interleukin-12 und Interleukin-23, die T-Zellen durch Induktion von Interleukin-2- und -7-Rezeptoren die wachstumsstimulierende Wirkung von Interleukin-2 und Interleukin-7 ermöglichen.

► **Primäre zelluläre Immundefekte.** Im Kindesalter sind als primäre zelluläre Immundefektzustände vor allem das DiGeorge-Syndrom und die chronische mukokutane Candidiasis bekannt.

- **DiGeorge-Syndrom:** Bei diesem Syndrom liegt eine konstitutive Hemmungsmissbildung der 3. und 4. Schlundtasche mit schwerer Entwicklungsstörung des Thymus und der Parathyreoidea vor.
- **Chronische mukokutane Candidiasis:** Bei dieser Erkrankung besteht lediglich ein auf Candida-Antigene beschränkter lakunärer Ausfall des T-Zell-Systems, während andere Antigene eine normale zelluläre Immunreaktion hervorrufen. Klinisch liegt eine chronische Candidainfektion der Haut, Schleimhäute und Nägel vor. Endokrinologische Störungen gehen der Candidiasis voraus oder folgen ihr, in erster Linie ein primärer Hypoparathyreoidismus, während ein Morbus Addison, eine perniziöse Anämie oder ein juveniler Diabetes mellitus selten beobachtet werden (► Tab. 22.33).

► **Sekundäre zelluläre Immundefekte.** Im Erwachsenenalter sind vor allem sekundäre zelluläre Immundefekte häufig. Defekte der T-Zell-Funktion lassen sich nachweisen bei lymphoproliferativen Krankheiten (vor allem malignes Lymphom), granulomatösen Prozessen (Morbus Boeck, Lepra, Pilzinfekte), Virusinfekten (Masern, Rubeolen, Hepatitis B, HIV-Infektion), Autoimmunkrankheiten, nach Operationen, bei Patienten mit malignen Tumoren, Nieren- und Leberinsuffizienz sowie unter immunsuppressiver Therapie (► Tab. 22.33). Ein der HIV-Infektion ähnliches Krankheitsbild mit Verminderung der CD4-T-Zellen ist beim *idiopathischen CD4-T-Zell-Mangel-Syndrom* beschrieben; der Nachweis von HIV bleibt negativ.

► **Klinik.** Als Ausdruck gestörter zellulärer Immunität kann die Zahl zirkulierender T-Lymphozyten vermindert, z.T. deren Funktion – in vitro durch Stimulation mit pflanzlichen Mitogenen und Antigenen nachgewiesen – gestört sein. Entsprechend sind die Hautreaktionen auf ubiquitäre Antigene vermindert (Hautanergie), während die Bestimmung der Zahl zirkulierender B-Lymphozyten und der Immunglobuline normal ausfällt.

### Merke



Bei Defekten des zellulären Immunsystems stehen oft fulminant verlaufende Virus- (vor allem Varizenellen, Herpes, Zytomegalie, Masern und Adenoviren), Pilz- (*Candida*, *Aspergillus*, *Pneumocystis jiroveci*) und Protozoeninfektionen (Toxoplasmose) sowie bakterielle Infekte (Mykobakterien, Listerien) im Vordergrund.

Darüber hinaus werden nicht selten Impfkomplikationen (generalisierte Vakzinia, BCG-Krankheit) bei Gebrauch von Lebendimpfstoffen sowie die Entwicklung maligner Tumoren (vor allem lymphoretikuläre Tumoren und Thymome) beobachtet.

► **Diagnostik.** Für die Diagnostik zellulärer Immunman gelzustände und lymphoproliferativer Krankheiten ist die Entwicklung monoklonaler Antikörper, die eine Spezifität gegen T-Lymphozyten und deren Subpopulationen aufweisen, von wesentlicher Bedeutung. Zur Verfügung stehen Antiseren gegen das gesamte T-Zell-Kompartiment (CD3-Zellen), gegen Helfer-T-Lymphozyten (CD4-Zellen) sowie gegen zytotoxische T-Lymphozyten (CD8-Zellen). Unter standardisierten Bedingungen bestimmt, ist das Verhältnis von CD4-T-Zellen zu CD8-T-Zellen konstant (Quotient CD4/CD8  $\geq 1,2$ ). Abnorm tiefe CD4/CD8-Quotienten werden bei AIDS, Hämophilen und Organtransplantierten mit viralen Infektionen (Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus) beobachtet.

## 22.8.4 Kombinierte humorale und zelluläre Immundefekte

Beim X-chromosomal oder autosomal vererbten schweren kombinierten Immundefekt führen die Lymphopenie, Agammaglobulinämie und fehlende T-Lymphozyten-Stimulation durch verschiedene Antigene zur Diagnose. Ein Teil der Patienten zeigt einen genetischen Enzymdefekt mit Fehlen der Adenosindearabinase. Weitere Patienten haben genetische Defekte im Interleukin-2-Rezeptor- $\gamma$ -Gen oder in Transkriptionsfaktorgenen, welche die Expression von HLA-Klasse-II-Molekülen regulieren. Die Abgrenzung anderer im Kindesalter auftretender Immundefektkrankheiten wird durch unterschiedliche klinische und immunologische Erscheinungsformen ermöglicht.

- Das *Nezelof-Syndrom* geht mit Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie und oft Coombs-positiver hämolytischer Anämie einher.
- Das X-chromosomal vererbte *Wiskott-Aldrich-Syndrom* ist charakterisiert durch die Trias Ekzem, Thromboopenie und rezidivierende Infekte mit polysaccharidhaltigen Organismen, wobei nach Immunisierung mit Polysaccharidantigenen keine Antikörperbildung erfolgt und im Serum meist ein IgM-Mangel feststellbar ist. Neben den Komplikationen durch Infekte und hämorrhagische Diathese werden bei älteren Patienten mit Wiskott-Aldrich-Syndrom gehäuft lymphoretikuläre Tumoren, vor allem im ZNS, beobachtet. Genetisch liegen Mutationen im WASP-Gen vor, dessen Funktion noch nicht schlüssig geklärt ist.
- Bei der *Ataxia teleangiectatica* treten chronische Infekte des Respirationstraktes sowie Teleangiektasien der Konjunktiven und der Haut auf. Das Krankheitsgeschehen wird bald beherrscht durch die progrediente neurologische Symptomatik mit Ataxie, Choreoathetose und extrapyramidalen Störungen, während immunologisch neben einem zellulären Immundefekt bei zwei Dritteln der Patienten ein IgA-Mangel nachweisbar ist (► Tab. 22.33). Verursacht wird die Ataxia teleangiectatica durch Mutationen im ATM-Gen auf Chromosom 11q22–23, das funktionell in die Verarbeitung von oxidativem Stress involviert ist.

## 22.8.5 Defekte des Komplementsystems

Das durch Immunkomplexe, Endotoxine usw. aktivierte Komplementsystem entfaltet eine enorme biologische Wirksamkeit, die auf der Förderung des Entzündungsvorgangs (durch chemotaktisch und anaphylaktisch wirksame Komponenten), von Phagozytose und Virusneutralisation sowie auf einer lytischen Aktivität von Zellmembranen beruht.

► **Primäre Defekte.** Bei angeborenen Defekten einzelner der bis heute charakterisierten 19 Komponenten des Komplementsystems werden selten vermehrt bakterielle Infekte (vor allem bei C1r-Mangel und Defekten der terminalen Komponenten C5–C8), häufiger hingegen dem Lupus erythematoses ähnliche Krankheitsbilder (hauptsächlich bei C1-, C4- und C2-Defekten) und Glomerulonephritiden (vor allem bei C1r- und C2-Mangel) beobachtet.

Der C1-Inhibitor-Mangel führt zum *angioneurotischen Ödem*. Dabei handelt es sich um eine seltene autosomal-dominante Erbkrankheit, die sich durch rezidivierende, nicht juckende Ödeme der Haut (vor allem im Gesichtsbereich) und der Schleimhaut äußert. Letztere führen zu den gefürchteten Larynxödemen, an denen bis zu 25% der Patienten sterben. Auch die zum Krankheitsbild gehörenden Abdominalkoliken werden intestinalen Schleim-

hautschwellungen angelastet. Pathogenetisch führt der Mangel des C1-Inhibitors zu vermehrter Komplementaktivierung durch das überschließend aktivierte C1. Dies resultiert in vermehrtem Verbrauch von C2, dessen Spaltprodukte gefäßaktiv sind, von C4 und z.T. auch von C3. Bei der Frau können Menstruation und Gravidität Anfälle auslösen. Eine erworbene Form des angioneurotischen Ödems mit z.T. nachgewiesenen Antikörpern gegen den C1-Inhibitor ist bei lymphoproliferativen Erkrankungen beschrieben.

► **Sekundäre Defekte.** Ein sekundärer Defekt liegt bei der durch den sog. C3-Nephritis-Faktor induzierten, kontinuierlichen C3-Verminderung bei Patienten mit chronisch mesangiokapillärer Glomerulonephritis und/oder partieller Lipodystrophie vor, wobei möglicherweise die Nephritis mit der chronischen C3-Verminderung in einem kausalen Zusammenhang steht. Tiefe Komplementserumkonzentrationen sind vor allem bei Immunkomplexkrankheiten, Autoimmunkrankheiten, gewissen Formen der Urtikaria, bei Septikämien und Leberinsuffizienz nachweisbar (► Tab. 22.33).

## 22.8.6 Defekte des Phagozytosesystems

► **Physiologische Grundlagen.** Granulozyten und Monozyten sind zur Opsonisation und Fixierung von Bakterien und Pilzen mit Rezeptoren für IgG und Komplement ausgestattet. Der enge Kontakt des Antigens mit der zur Phagozytose befähigten Zelle erlaubt die Einleitung des eigentlichen Phagozytosevorgangs, d. h. der Partikelaufnahme ins Innere der Zelle. Dies führt zu einer Verschmelzung von neutrophilen Granula mit dem aufgenommenen Phagosom (sog. Degranulierung), das über intrazelluläre Stoffwechselvorgänge lysiert wird, was gleichsam zum Untergang der phagozytierenden Zelle selbst führt. Die von der H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Bildung abhängende Stimulierung des Hexosemonophosphatshunts sowie die in den Granula der phagozytierenden Zelle enthaltenen Substanzen (Myeloperoxidase, antimikrobielle Stoffe und hydrolytische Enzyme) führen zur intrazellulären Abtötung mikrobieller Keime.

► **Störungen von Chemotaxis und Opsonisation.** Im Rahmen von angeborenen und erworbenen Defekten des Komplementsystems oder des humoralen Immunsystems mit Fehlen von chemotaktischen Komplementfragmenten (C3a-, C5a-, C5-, C6-, C7-Komplex), von Komplementrezeptoren (C3bi-Rezeptor) oder von Opsoninen (IgG, IgM im Komplex mit C1-C4, C3b und C5) werden Störungen der Chemotaxis phagozytierender Zellen und der Opsonisation beobachtet, was eine wirksame Phagozytose beeinträchtigt.

- Beim angeborenen *Leukozytenadhäsionsdefekt (LAD)* liegen Mutationen in der β-Kette des Adhäsionsmoleküls LFA-1 und des Komplementrezeptors 3 (MAC-1) vor, wodurch die neutrophilen Granulozyten als Folge gestörter Adhärenz und Chemotaxis nicht ins Gewebe penetrieren können.
- Eine isolierte *Störung der Chemotaxis* ist beschrieben bei Patienten, die klinisch durch chronische Ekzeme, bakterielle Hautinfekte mit Abszedierung sowie rezidivierende Pneumonien und immunologisch durch erhöhte IgE-Serumkonzentrationen auffallen.
- Zudem ist eine *Reduktion der chemotaktischen Aktivität* bei einigen Krankheitsbildern beschrieben, so bei Mäusen, beim Diabetes mellitus, bei der chronischen Polyarthritis, der chronischen Niereninsuffizienz und während Hypophosphatämie (unter parenteraler Hyperalimentation).
- Im Blut zirkulierende *Inhibitoren der Chemotaxis* können einerseits direkt die phagozytierenden Zellen beeinflussen (Wiskott-Aldrich-Syndrom, chronische mukkutane Candidiasis, IgA-Myelom, Malignome), andererseits durch Inaktivierung chemotaktischer Faktoren (Morbus Boeck, Morbus Hodgkin, Lepra, Leberzirrhose) den Chemotaxisvorgang hemmen.
- *Multiple Störungen* der Chemotaxis, Opsonisation und Phagozytose sind bei einigen seltenen Erkrankungen des Kindesalters (Job-Syndrom, Chediak-Higashi-Syndrom) nachgewiesen, während verschiedene Enzymdefekte durch Myeloperoxidasemangel, durch gestörten Hexosemonophosphatshunt (Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase- und Glutathionperoxidasesmangel) oder durch verminderte H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Bildung (NADH-Oxidase-Mangel bei der septischen Granulomatose) zu *verminderter intrazellulärer Abtötung von Mikroorganismen* führen.
- Auch verschiedene *Medikamente* beeinträchtigen die Chemotaxis (Steroide, Phenylbutazon, Colchicin, Chloroquin) oder die intrazelluläre Abtötung von Mikroorganismen (Steroide, Phenylbutazon, Sulfonamide) (► Tab. 22.33).

► **Phagozytosestörungen.** Erworbene Störungen der Phagozytose sind einerseits bei einer quantitativen Verminderung phagozytierender Zellen (Agranulozytose), andererseits vor allem bei Diabetes mellitus, bei Immunkomplexkrankheiten (Lupus erythematoses, chronische Polyarthritis), bei Hämolyse, Leukämien, Niereninsuffizienz, Verbrennungen und schweren bakteriellen Infekten nachgewiesen.

## 22.9 Status febrilis bei verschiedenen nicht infektiösen Zuständen

### 22.9.1 Fieber bei endokrinen Störungen

Bei der *Hyperthyreose* sind erhöhte Temperaturen bekannt, namentlich, wenn ihr eine subakute Thyreoiditis zugrunde liegt. Bei thyreotoxischen Krisen steigt das Fieber bis über 40 °C. Auch bei der *Addison-Krise* ist Fieber ein häufiges Symptom, woran man besonders beim Absetzen einer längeren Steroidtherapie zu denken hat. Andere *Sterioide* (z. B. *Progesteron*) dagegen wirken per se pyrogen. Vereinzelte Patienten mit *Phäochromozytom* haben ebenfalls erhöhte Temperaturen. Auf erhöhte Katecholamine wird auch die seltene Kombination von Hyperglykämie und Fieber zurückgeführt. Schließlich sind Hyperthermien bei *akutem Hyperparathyreoidismus* mit extrem hohen Kalziumwerten und bei Läsionen im Bereich des Thermoregulationszentrums im *Hypothalamus* zu erwähnen.

### 22.9.2 Fieber bei vegetativer Dystonie (habituelle Hyperthermie)

Die Unterscheidung hyperthyreoter Temperatursteigerungen von vegetativ bedingten Fieberzuständen ist oft sehr schwierig, da sich die Symptome häufig überschneiden. Die spezifischen hyperthyreoten Symptome wie feinschlägiger Tremor, konstante Ruhetachykardie, warme feuchte Haut, Augensymptome und Struma gehören allerdings nicht zur vegetativen Dystonie. In Zweifelsfällen erlauben Schilddrüsenhormonbestimmungen eine Unterscheidung.

### 22.9.3 Chronic-Fatigue-Syndrom

Eine kontroverse Entität stellt das Chronic-Fatigue-Syndrom dar, dessen Ätiologie unbekannt ist. Es handelt sich um einen Beschwerdekomplex mit chronischer Müdigkeit, die sich bei körperlicher oder mentaler Anstrengung verschlechtert und die sich durch Ruhe nicht bessert. Betroffenen ist es nicht mehr möglich, die gleiche Aktivität wie vor der Erkrankung auszuüben. Spezifische diagnostische Tests sind nicht vorhanden.

► **Klinik.** Die klinischen Manifestationen sind sehr unspezifisch und variabel und umfassen chronische Müdigkeit, Schlafstörungen, diffuse Schmerzzustände und z. T. Fieber. Die diskutierten möglichen Auslöser umfassen Infektionen, Immundysfunktionen, Muskelerkrankungen, neurobiologische Dysfunktionen oder psychogene Störungen. Verschiedene virale Erkrankungen (Epstein-Barr-

Virus, Zytomegalievirus, Enteroviren) wurden inzwischen als Ursache ausgeschlossen.

► **Diagnosekriterien.** Die Falldefinition des amerikanischen Centers for Disease Control (1994) erfordert:

- Ausschluss einer somatischen, psychischen oder psychiatrischen Grundkrankheit oder Sucht
- neu aufgetretene schwere Müdigkeit über mindestens 6 Monate, welche die täglichen Aktivitäten und die Arbeitsfähigkeit beeinträchtigt, und
- 4 oder mehr der folgenden 8 Symptome:
  - Gedächtnissstörungen oder verminderte Konzentration
  - häufige oder rezidivierende Halsschmerzen
  - schmerzhafte zervikale oder axilläre Lymphadenopathie
  - Myalgie
  - Polyarthralgie (ohne pathologische Befunde)
  - Kopfschmerzen (neu aufgetreten)
  - Schlafstörungen, nicht erholsamer Schlaf
  - eine über 24 h dauernde Malaise nach körperlicher Anstrengung

Das „Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome“ des amerikanischen Institute of Medicine hat im Jahre 2015 eine neue Bezeichnung des Syndroms, *Systemic Exertion Intolerance Disease*, sowie eine neue Falldefinition vorgeschlagen. Die Diagnose erfordert die folgenden 3 Symptome:

- eine zu einem definierten Zeitpunkt neu aufgetretene – und vor der Erkrankung nicht vorhandene – substanzelle Verminderung der Energie für berufliche, bildende, soziale oder persönliche Aktivitäten, die mehr als 6 Monate dauert und begleitet ist von Müdigkeit, die nicht durch andauernde körperliche Anstrengung verursacht ist und die sich durch Ruhe nicht bessert
- Malaise nach körperlicher Anstrengung
- nicht erholsamer Schlaf

plus mindestens eines der folgenden Symptome:

- kognitive Einschränkung
- orthostatische Intoleranz

Die Beschwerden sollten mindestens während 50% der Zeit vorhanden sein und der Schweregrad der Einschränkungen sollte zumindest substanzell oder schwerwiegend sein.

### 22.9.4 Fieber bei Tumoren

Bei manchen Tumoren stehen ungeklärte Fieberzustände oft während langer Zeit im Vordergrund des klinischen Bildes. Diese Temperatursteigerungen sind bereits in einem frühen Stadium vorhanden und können deshalb kaum mit einem Tumorzerfall erklärt werden. Unter den soliden Tumoren sind es vor allem das Hypernephrom,

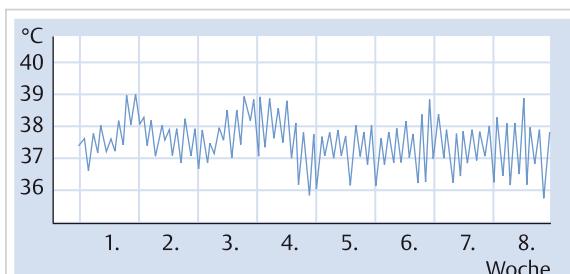


Abb. 22.30 Remittierend-intermittierende Temperaturkurve bei malignen Lymphomen.



Abb. 22.31 Periodischer Fiebertypus (Pel-Ebstein) bei Lymphogranulom.

Karzinome des Pankreas, der Leber und des Magens, die mit Fieber einhergehen. Beim Bronchialkarzinom können der Tumor selbst wie auch sekundäre pneumonische Prozesse Fieber verursachen. Eine weitere Ursache ist das Vorhofmyxom (wechselnder Auskultationsbefund, rezidivierende Embolien, Gelenkschmerzen). Tumoren des lymphoretikulären Systems wie maligne Lymphome oder Leukämien verursachen häufig rezidivierende Fieberzustände (► Abb. 22.30). Bei 5–10% der Patienten mit Lymphogranulom wird ein charakteristischer periodischer Fiebertypus (Pel-Ebstein) beobachtet (► Abb. 22.31).

### M!

#### Merke

Beim Morbus Hodgkin und beim Non-Hodgkin-Lymphom wird von einer A-Symptomatik gesprochen, wenn Allgemeinsymptome fehlen. Von einer B-Symptomatik spricht man, wenn ein Gewichtsverlust über 10 % innerhalb von 6 Monaten und/oder unerklärbares Fieber über 38 °C und/oder Nachtschweiß beobachtet werden.

Pruritus und Alkoholschmerz gelten nicht als B-Symptome.

## 22.9.5 Fieber bei Gewebsabbau oder Hämolyse

Myokardinfarkt, Lungeninfarkt, Niereninfarkt, Gangrän der Extremitäten, Pankreatitis, Leberzirrhose, sich resorbierende Blutergüsse in Körperhöhlen oder im Magen-Darm-Kanal oder intrakranielle Blutungen sind mögliche Ursachen eines Status febrilis. In diesen Fällen steht jedoch praktisch immer das primäre klinische Ereignis und nicht das Fieber im Vordergrund.

Weitere Ursachen eines Status febrilis sind *hämolytische Krisen*, vor allem bei der Sichelzellanämie, intravaskulärer Hämolyse und *Transfusionszwischenfällen*.

## 22.9.6 Hämophagozytose-Syndrom

Das Hämophagozytose-Syndrom ist eine seltene, aber oftmals sehr schwer verlaufende Multiorganerkrankung mit hoher Sterblichkeit. Sie kann *primär oder genetisch* bedingt sein und umfasst verschiedene Krankheitsbilder, wie die familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose sowie verschiedene Immundefekterkrankungen. Die *sekundäre Form* tritt auf bei Infektionen mit Herpesviren (Herpes-simplex-, Zytomegalie-, Varizella-Zoster-, Epstein-Barr-Virus und humanes Herpesvirus 8), HIV und Influenzavirus. Das Hämophagozytose-Syndrom ist auch bei Lymphomen und Autoimmunerkrankungen beschrieben. Im Knochenmark und anderen lymphoepithelialen Geweben finden sich eine erhöhte Zahl von Histiozyten, die Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten phagozytieren. Klinisch imponieren ein Status febrilis, Splenomegalie, Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Ikterus und manchmal ein Exanthem oder neuropsychologische Ausfälle. Der Leitbefund ist die Panzytopenie, und oft bestehen eine massive Erhöhung des Ferritins, eine intravaskuläre Gerinnungsstörung und eine Leberfunktionsstörung.

## 22.9.7 Fieber bei Thrombosen und Thrombophlebitiden

Thrombosen, Phlebitiden und Thromboembolien können auch ohne wesentliche klinische Befunde mit Fieber einhergehen. Unter diesen sind vor allem rezidivierende Lungenembolien von großer praktischer Bedeutung. Nach lang dauernder Infusionstherapie treten häufig Thrombophlebitiden an den Armen auf. Differenzialdiagnostisch ist in diesen Fällen auch eine Endoplastitis mit Bakteriämie oder Septikämie auszuschließen.

## 22.9.8 Arzneimittelfieber und Intoxikationen

In dieser Gruppe kommt dem *Arzneimittelfieber* die größte Bedeutung zu. Fast alle Medikamente können bei einer Überempfindlichkeit des Patienten Fieber hervorrufen. Manchmal (aber nicht obligat) geht diese Fieberreaktion

mit Hauterscheinungen einher, welche die Diagnose erleichtern. Die Arzneimittelexantheme zeigen eine sehr verschiedene Morphologie. Am häufigsten sind makulopapulöse Exantheme sowie Urtikaria, daneben kommen skarlatiniforme (z. B. Chinin), morbilliforme (z. B. Barbiturate), bullöse, ekzematöse und purpuraähnliche Exantheme vor.

Ein fieberrhaftes *Erythema nodosum* oder ein *Erythema exsudativum multiforme* wird z. B. nach Diphenylhydantoin oder Sulfonamiden gesehen.

Beim Arzneimittelfieber sind meist Eosinophile im peripheren Blut vorhanden, aber nur in ca. 20 % der Fälle besteht eine Eosinophilie. Die Blutsenkungsreaktion oder das CRP können sehr stark erhöht sein, und oft bestehen eine Leukozytose und eine leichte Transaminasenerhöhung. 1–2 Tage nach Absetzen des verantwortlichen Medikamentes ist im Allgemeinen ein Rückgang des Fiebers zu erwarten. Eine erneute Exposition mit dem angeschuldigten Medikament kann u. U. eine anaphylaktische Reaktion auslösen.

Differenzialdiagnostisch ist bei unklarem Fieber, Allgemeinsymptomen und neurologischen Störungen auch an eine *chronische Quecksilbervergiftung* zu denken. Eine detaillierte Arbeitsanamnese sowie mehrfache Bestimmungen der Quecksilberausscheidung im Urin können die Diagnose sichern.

## 22.9.9 Vorgetäusches Fieber

Vorgetäusches Fieber (Factitia) fällt bei Personen mit psychosozialen oder psychiatrischen Problemen in der Regel durch den atypischen Verlauf und das Missverhältnis zwischen Höhe der Temperatur und Pulsfrequenz auf. Eine eingehende Anamnese und die Diskrepanz zwischen Oral- und Rektaltemperatur kann es ermöglichen, diese Fälle zu erkennen.

## 22.10 Bedeutung einzelner Befunde für die Differenzierung febriler Zustände

### 22.10.1 Verlauf der Temperatur

Manche febrilen Krankheitsbilder haben einen ihnen zugehörigen charakteristischen Fieberverlauf. Die Kenntnis dieser Fieberverläufe ist differenzialdiagnostisch außerordentlich lehrreich, wenn auch in den ersten Tagen der Erkrankung, in denen die Diagnose gestellt werden muss, die typischen Merkmale in der Regel noch nicht sichtbar sind. Durch Antibiotika oder entzündungshemmende Analgetika werden die typischen Fieberverläufe zudem häufig verfälscht.

- Bei der *Kontinua* schwanken die Morgen- und Abendtemperaturen nur unbeträchtlich um 1 °C. Kontinuierliches Fieber ist z. B. typisch bei Pneumokokkenpneumo-

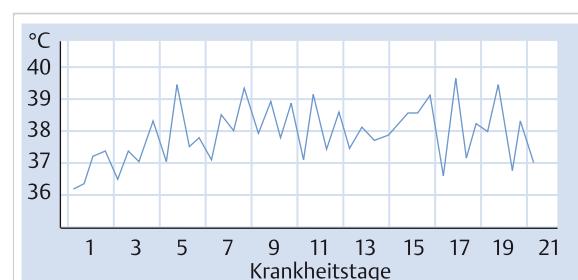


Abb. 22.32 Remittierendes Fieber bei Peritonitis tuberculosa.

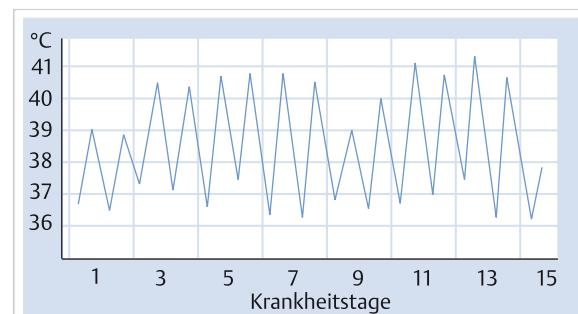


Abb. 22.33 Intermittierender Temperaturverlauf bei Septikämie.

nie, Typhus, Paratyphus, Fleckfieber und Erysipel auf der Höhe der Erkrankung.

- Der *remittierende Typus* zeigt einen beträchtlichen Unterschied (bis 2 °C) zwischen Morgen- und Abendtemperatur, wobei aber die Morgentemperatur meist keine afebrilen Werte erreicht (► Abb. 22.32). Dieser Temperaturverlauf wird bei sehr vielen Erkrankungen beobachtet, z. B. Tuberkulose, umschriebenen Eiterungen, septischen Prozessen, Bronchopneumonien, manchen Viruserkrankungen und rheumatischem Fieber.
- Beim *intermittierenden Fiebertypus* sind die Unterschiede zwischen Morgen- und Abendtemperaturen noch größer. Die Morgentemperatur sinkt auch unter 37 °C. Dieser Fiebertypus kommt z. B. bei akuter Pyelonephritis, Pleuritis und Sepsis vor (► Abb. 22.33).
- Unregelmäßige, wellenförmige (*undulierende Fieberverläufe*) werden beim Morbus Bang (allerdings nicht pathognomonisch) gesehen.
- Ein Fieberverlauf besonderer Form findet sich als *Pel-Ebstein-Fiebertypus* beim Lymphogranulom (s. ► Abb. 22.31).
- Regelmäßige periodische Temperatursteigerungen* sind typisch für die Malaria, das Fünftagefieber und die *Fever recurrens*.
- Periodisch* auftretende Temperaturen mit *unregelmäßigen Intervall* finden sich bei den zu entzündlichen Rezidiven neigenden Krankheiten wie Bronchiektasen, Cholelithiasis, Prostataleiden usw.

## 22.10.2 Schüttelfrost

Häufig werden echte Schüttelfrösste bei folgenden Zuständen beobachtet:

- Bakterämien verschiedener Ursachen
- Sepsis, subakute bakterielle Endokarditis
- bakterielle Pneumonie
- Meningokokkenmeningitis
- Erysipel
- Malaria
- akute Pyelonephritis
- Morbus Weil
- allergische Reaktionen (intravenöse Arzneimittel, Röntgenkontrastmittel oder Blutprodukte)

Sie kommen selten vor bei Tuberkulose, Paratyphus, Typhus (noch seltener als beim Paratyphus), Rickettsiosen und Viruserkrankungen und *nie* beim rheumatischen Fieber.

## 22.10.3 Entzündungsparameter

### Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Die Senkungsbeschleunigung ist in erster Linie abhängig von der Zunahme des Fibrinogens und der Globuline auf Kosten der Albumine. Solche Verschiebungen der Plasmaproteine können nicht nur bei entzündlichen Prozessen, sondern auch bei vielen anderen pathologischen Zuständen, am ausgeprägtesten bei Tumoren mit Gewebszerfall, vorkommen.

#### Merke



Bei perakuten Erkrankungen wird die Senkungsbeschleunigung im Allgemeinen vermisst, weil eine Anlaufzeit von etwa 30 h notwendig ist. Andererseits persistiert die Senkungsbeschleunigung nach krankhaften Geschehen oft wochenlang, was besonders bei der Beurteilung der Senkungswerte in der Rekonvaleszenz beachtet werden muss.

- Die Senkung ist *stark erhöht* bei allen umschriebenen, eitrigen Prozessen (wichtige Ausnahme: Appendizitis im Frühstadium), den meisten bakteriellen Infektionen (Pneumonie, Meningokokkenmeningitis, Pyelonephritis), den Leptospirosen, *mäßig stark* auch bei den Brucellosen und der Tuberkulose (nicht obligat). *Besonders hohe Werte* finden sich bei rheumatischem Fieber, Vaskulitiden, Kollagenosen, nicht entzündlichen Prozessen, die mit Dysproteinämien einhergehen (maligne Tumoren, Leberkrankheiten usw.) sowie oftmals bei Arzneimittelfieber. Die *höchsten Werte* finden sich beim multiplen Myelom (► Tab. 22.34).
- Die Senkung ist trotz febriler Zustände dagegen bei vielen Viruserkrankungen *nicht oder wenig beschleunigt*.

**Tab. 22.34** Mögliche Ursachen einer beschleunigten Blutkörperchensenkungsreaktion.

Kategorie	Erkrankungen
entzündliche Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tonsillitiden</li> <li>• verdeckte Nasennebenhöhlenleiterungen</li> <li>• Zahnganglome (nur geringgradig gesteigert)</li> <li>• phlebitische Prozesse bei Varikosis</li> <li>• Cholezystitis</li> <li>• verdeckte tuberkulöse Prozesse</li> <li>• Morbus Bang</li> </ul>
rheumatische Affektionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaskulitiden und Kollagenosen</li> </ul>
Leber- und Nierenaffektionen	
Neoplasien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypernephrom</li> <li>• Tumoren des Magen-Darm-Traktes</li> <li>• Tumoren des Genitalsystems</li> <li>• Tumoren anderer Lokalisation</li> <li>• maligne Lymphome</li> </ul>
Dysproteinämie	
Anämien	

Bei Tuberkulose (sogar bei offenen Formen) können niedrige Senkungsreaktionen festgestellt werden.

- Bei mit den übrigen klinischen Befunden nicht parallel gehenden Werten soll stets geprüft werden, ob nicht gleichzeitig Faktoren vorliegen, die z. B. eine abnorm niedrige Senkung erklären. Dazu gehören in erster Linie Polyglobulie, Herzinsuffizienz oder Behandlung mit Kortikosteroïden. Mäßige Senkungsbeschleunigungen kommen demgegenüber bei Anämien vor.
- Eine Beschleunigung der Senkungsreaktion bei Personen, die keine Krankheitssymptome zeigen – sei es, weil sich die Beschleunigung während einer Rekonvaleszenz nicht zurückbildet oder die Beschleunigung anlässlich einer sog. Durchuntersuchung („Check up“) entdeckt wurde –, kann sehr schwierige differenzialdiagnostische Probleme stellen.

### C-reaktives Protein

In der Differenzialdiagnose des Status febrilis hat das C-reaktive Protein (CRP) an Interesse gewonnen, weil eine starke Erhöhung für eine bakterielle Infektion, nicht aber für eine virale Infektion spricht. Allerdings kann in einer klinischen Notfallsituation die Sensitivität oder Spezifität des CRP ungenügend sein und die Differenzialdiagnose fehlleiten. Das CRP kann bei perakuten systemischen bakteriellen Infektionen in der Frühphase noch tief sein und ist oftmals bei bakteriellen Abszessen auch in einer fortgeschrittenen Phase noch tief. Demgegenüber kann das CRP bei viralen Infekten z. T. deutlich erhöht und bei rheumatologischen Leiden oder bei Gewebeschäden (Trauma, Operation) stark erhöht sein. Bei systemischen Vaskulitiden reflektiert eine CRP-Erhöhung die Krankheitsaktivität, ohne dass eine bakterielle Infektion vorliegen muss.

**Merke**

Das CRP reagiert vor allem auf kurzfristige Änderungen der Entzündungsaktivität rasch, während die Senkungsreaktion bei der Diagnose und Kontrolle langzeitiger entzündlicher Veränderungen die Hauptrolle spielt.

**Prokalzitonin**

Vorstufen von Kalzitonin, darunter Prokalzitonin, sind stark erhöht bei schwerer bakterieller Infektion, sind aber in der Regel nur leicht oder mittelmäßig erhöht bei viralen Infektionen oder nicht infektiösen entzündlichen Erkrankungen. Im Vergleich zum CRP steigen die Prokalzitoninwerte bei bakteriellen Infektionen früher an. Am besten validiert ist der Marker bei intensivmedizinisch betreuten, schwer kranken Patienten, bei denen infektiöse und nicht infektiöse Komplikationen in der Regel mittels Prokalzitoninmessung gut differenziert werden können.

► **Sensitivität und Spezifität.** Weniger systematisch untersucht wurde der Labormarker für viele andere Settings, und klare Cut-off-Werte sind im Moment nicht verfügbar. Die Sensitivität und Spezifität von Prokalzitonin für die Diagnose bakterieller Infektionen sind deutlich unter 100 %. So kann Prokalzitonin bei nicht infektiösen Erkrankungen erhöht und umgekehrt selbst bei schwerer bakterieller Infektion inklusive infektiöser Sepsis tief bleiben. Insbesondere ist die Voraussagekraft des Prokalzitonins limitiert oder unbrauchbar bei neutropenischen Patienten mit Fieber oder nach allogener Knochenmarktransplantation.

- Das Prokalzitonin kann *sehr hoch* sein bei Neugeborenen, Malaria, Pilzinfektionen, innerhalb von 1–3 Tagen nach Trauma, nach Verbrennungen, 1–2 Tage nach chirurgischen Eingriffen (insbesondere nach kardiopulmonalem Bypass).
- *Hoch* ist der Wert auch bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom, kleinzelligem Bronchuskarzinom, Karzinoidtumor und gelegentlich bei neuroendokrinen Tumoren.
- *Milde bis moderate Erhöhungen* von Prokalzitonin wurden festgestellt bei verschiedenen entzündlichen Erkrankungen wie bei der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung, der chronischen Bronchitis, pulmonalen Tuberkulose, regionalen Ileitis oder Colitis ulcerosa.

**Merke**

Prokalzitonin wie auch andere Entzündungsmarker sind kein Ersatz für eine sorgfältige Anamnese, klinische Untersuchung und umfassende klinische Beurteilung.

**22.10.4 Blutbild****Verhalten der Leukozyten**

Den Leukozyten kommt stets eine besondere differenzialdiagnostische Bedeutung zu. Man sollte dabei aber niemals das Krankheitsstadium außer Acht lassen.

► **Leukozytose.** Im Allgemeinen zeigen alle bakteriellen Infektionen mit oder ohne umschriebene Eiterbildung eine Leukozytose. Ihr Fehlen deutet bei diesen Erkrankungen auf eine leichte Form oder einen besonders schweren toxischen Verlauf hin. Auch beim rheumatischen Fieber ist die Erhöhung der Leukozytenzahl meist obligat.

Besonders hochgradige Leukozytosen (*leukämioide Reaktionen*) mit stark ausgeprägter Linksverschiebung bis zu Myelozyten und Myeloblasten finden sich bei Knochenmetastasen, Miliartuberkulose, Kohlenmonoxidintoxikation, Coma diabeticum und uraemicum, Scharlach, Pneumonie, disseminierter Form von Pilzerkrankungen (Kokzidiodomykose usw.), Dermatitis herpetiformis sowie in der Überwindungsphase nach Agranulozytose. Auch bei schweren Blutungen mit Schock werden hohe Leukozytenwerte beobachtet. Vereinzelt sind auch hohe Leukozytosen über  $50\,000/\text{mm}^3$  ( $> 50 \times 10^9/\text{l}$ ) bei Karzinomen (z. B. Bronchialkarzinom) ohne auffallende Metastasierung in die Knochen beschrieben worden. Bei diesen Karzinomhyperleukozytosen sprechen unreife weiße Blutzellen nicht für das gleichzeitige Bestehen einer Myelose.

**Merke**

Der Anstieg der neutrophilen Leukozyten ist das früheste fassbare humoralpathologische Geschehen im Krankheitsablauf zahlreicher Krankheiten. Niemals darf der Befund einer Leukozytose deshalb mit einer Infektion gleichgesetzt werden.

Leukozytose findet sich auch bei vielen nicht infektiösen Prozessen, z. B. Herzinfarkt, Tumoren, Gicht, Urämie, dia-betisches Koma.

► **Stabkernige.** Außer dem Anstieg der neutrophilen Leukozyten ist stets auch die Zahl der Stabkernigen zu beachten. Werden alle Neutrophilen, die keine Fadenbrücke zwischen den einzelnen Segmenten aufweisen, zu den stabkernigen Neutrophilen gezählt, so beträgt die Zahl der Stabkernigen normalerweise bis 16 %. Werden dagegen nur diejenigen Neutrophilen zu den stabkernigen Neutrophilen gezählt, deren Segmentbrücken mehr als ein Drittel des größten Segmentdurchmessers ausmachen, dann beträgt die Zahl der Stabkernigen bis 5 %.

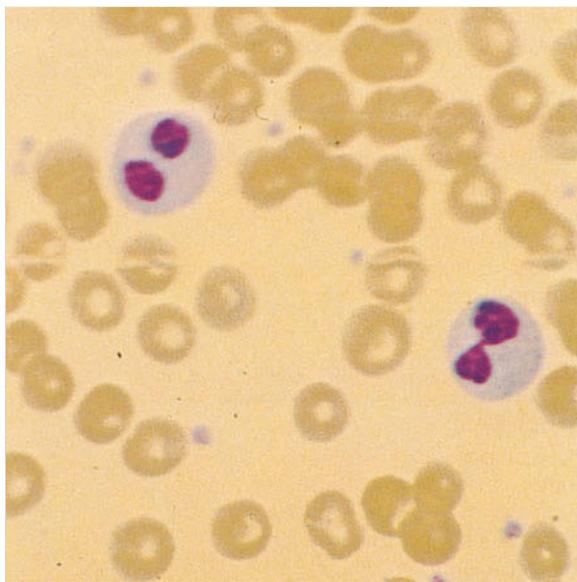


Abb. 22.34 Pelger-Huet-Kernanomalie.

Ein eindeutiger Anstieg der Stabkernigen, auch als *Linksverschiebung* bezeichnet, spricht ebenfalls für eine vermehrte Beanspruchung des myeloischen Systems.

Zeigen *alle* Neutrophilen nur 2 Segmente, muss die familiäre Leukozytenanomalie von Pelger-Huet diagnostiziert werden. Sie kann eine besonders ausgeprägte Linksverschiebung vortäuschen (► Abb. 22.34).

► **Toxische Veränderungen.** Für die Differenzialdiagnose von ebenso großer Bedeutung sind die toxischen Veränderungen der Neutrophilen (► Abb. 22.35). Von toxischen Neutrophilen sprechen wir, wenn

- die Kerne der Neutrophilen pyknotisch sind,
- die Granula mittelgroß oder groß gefunden werden,
- im Plasma basophile Schlieren (sog. Doeble-Einschlussskörperchen) auftreten,
- das Plasma vakuolisiert ist.

Toxische Veränderungen (vor allem durch grobe Granula gekennzeichnet) werden bei bakteriellen Infektionen nach 2–3 Tagen dauernder Infektion beobachtet. Vakuolisierung des Plasmas hat besondere Beziehungen zu Leberaffektionen (Leberabszess, Coma hepaticum).

Selten einmal müssen die May-Hegglin-Zytoplasmamanomalie und die familiäre Alder-Granulationsanomalie gegenüber toxischen Veränderungen abgegrenzt werden.

Toxische Veränderungen *fehlen* oder sind nur angedeutet bei Virusinfektionen, Spirochäten, Morbus Bang, Rickettsiosen und Tuberkulose, sofern keine sekundäre bakterielle Infektion besteht (Kavernen, Darmulzera).

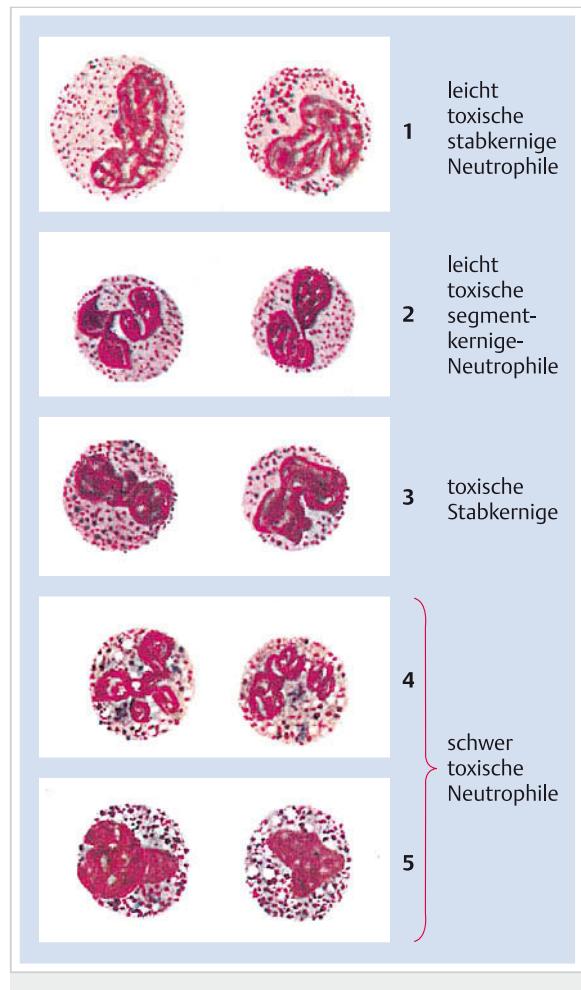


Abb. 22.35 Toxische Veränderungen des weißen Blutbildes (nach Frick).



### Merke

Keine neutrophile Leukozytose zeigen Malaria, Virus-erkrankungen und viele Formen der Tuberkulose.

► **Leukopenie (Granulozytopenie).** Sie kommt vor bei Typhus und Paratyphus, Morbus Bang, anderen Septikämien, Viruserkrankungen (z. B. AIDS, Masern, Röteln, Mumps, Grippe, Mononukleose, Dengue-Fieber), Kala-Azar, Splenomegalien, so z. B. auch beim Felty-Syndrom, Lupus erythematos und Histoplasmose. Auch eine schwere Miliartuberkulose geht gelegentlich mit ausgesprochener Leukopenie unter  $1000/\text{mm}^3$  ( $< 1 \times 10^9/\text{l}$ ) einher.

Eine noch ausgeprägtere Granulozytopenie oder sogar Agranulozytose mit Leukozytenzahlen – je nach Definition – unter 500 bzw. zwischen 500 und  $1200/\text{mm}^3$  ( $0,5 \times 10^9\text{--}1,2 \times 10^9/\text{l}$ ) und Fehlen der Granulozyten kommt als Nebenwirkung gewisser Medikamente vor.

Dabei gibt es zwei Möglichkeiten:

- **Toxische Leukopenie** (z. B. Zytostatika, Benzol, radioaktive Medikamente); sie ist unabhängig vom Individuum, aber abhängig von der Dosis.
- **Allergische Leukopenie** (z. B. Aminopyrin, Phenylbutazon, Sulfonamide, Chloramphenicol, Gold, Thyreostatika, Tranquilizer, Antiepileptika, Antihistaminika, Antidiabetika); sie ist abhängig vom Individuum, aber weitgehend unabhängig von der Dosis.

Seltene Erscheinungen sind die Autoimmungranulozytopenie, die Isoimmungranulozytopenie nach multiplen Bluttransfusionen und die zyklische Neutropenie bzw. Agranulozytose. Schließlich kann eine Leukopenie Manifestation einer aleukämischen Leukämie sein (z. B. Haarzellleukämie).

### Merke

M!

An eine Granulozytopenie oder Agranulozytose muss immer gedacht werden, wenn ein Fieberzustand ohne ersichtliche Ursache auftritt, namentlich wenn er von einer eitrigen Angina oder Ulzerationen der Mundschleimhaut begleitet ist (► Abb. 22.36).



Abb. 22.36 Schleimhautulzerationen. Schmierig belegte Schleimhautulzerationen an Oberlippe und Gaumen bei Agranulozytose.

## Verhalten der Eosinophilen

► **Eosinophilie.** Sie ist bei Infektionen im Allgemeinen ein prognostisch günstiges Zeichen. Man hat das Wiederauftreten der Eosinophilen als Morgenröte der Genesung bezeichnet (postinfektiöse Eosinophilie, z. B. bei Typhus abdominalis).

Ausgesprochene Eosinophilie findet sich bei:

- allergischen Erkrankungen (Serumkrankheit, Asthma bronchiale usw.)
- Parasitenerkrankungen, vor allem wenn die Parasiten in das Gewebe eindringen: Trichinen, Echinokokken, Filaria, Toxocara, Ancylostoma duodenale, Schistosomen (Bilharziose) und weniger ausgesprochen bei Darmparasiten
- Löfflers eosinophilem Lungeninfiltrat
- Endocarditis fibroplastica (Löffler)
- Krankheiten des hämatopoetischen Systems
- Vaskulitiden, insbesondere dem Churg-Strauss Syndrom und seltener der Periarteritis nodosa
- Tumoren, hauptsächlich der Ovarien, aber auch anderer Lokalisation

Geringe Eosinophilie kommt bei Scharlach, Lymphogranulom und Hypernephrom vor und kann auch ein Hinweis auf das Vorliegen eines Morbus Addison sein.

► **Eosinopenie oder Fehlen von Eosinophilen.** Das Fehlen von Eosinophilen kann diagnostisch verwertet werden. Der Prozentsatz der Eosinophilen geht bei den meis-

ten Infektionskrankheiten zurück. Beim Typhus abdominalis ist das Verschwinden der Eosinophilen so ausgeprägt, dass die Typhusdiagnose sehr unwahrscheinlich wird, wenn im Blutausstrich Eosinophile gefunden werden. Auch bei Masern fehlen Eosinophile. Beim Morbus Cushing und bei Therapie mit Glukokortikoiden ist eine Eosinopenie typisch.

## Verhalten der Monozyten

► **Monozytosen.** Infektiöse Monozytosen kommen vor bei Syphilis, Brucellosen, Listeriosen, Trypanosomalerkrankungen, subakuter bakterieller Endokarditis und Tuberkulose. Auch bei anderen entzündlichen Krankheiten, bei Kollagenosen, Sarkoidose, granulomatösen Darmkrankungen und myeloproliferativen Syndromen kommt eine Monozytose vor. Unklare Monozytosen bei älteren Patienten sind auf einen präleukämischen Zustand verdächtig.

## Verhalten der Lymphozyten

► **Lymphozytosen.** Sie sind im Verlauf von Infektionskrankheiten häufig. Es können in diagnostischer Hinsicht 3 verschiedene Formen unterschieden werden:

- Die lymphozytäre Reaktion mit meist alten Lymphozyten und kleinem Plasmasaum:
  - Sie findet sich in der Überwindungsphase sehr vieler Infektionen (Typhus, bakterielle Pneumonie usw.) und hat diagnostisch keine große Bedeutung.
  - Die Bang-Lymphozytose kann bis 60% erreichen und ist diagnostisch wichtiger.

- Chronische Infektionskrankheiten (Tuberkulose, Lues) können mit Lymphozytose einhergehen.
- Die *lymphozytäre Reaktion* mit großen, breitleibigen Zellen und breitem, blass gefärbtem Plasmasaum:
  - Diese Zellen sind sehr typisch bei der Mononukleose, wobei sie bis 70 % erreichen können. In der Regel besteht gleichzeitig eine Leukozytose.
  - Ähnliches gilt für die akute Zytomegalievirus- und akute HIV-Infektion.
  - Weniger ausgesprochen können diese Zellen aber auch bei anderen Virusaffektionen (Viruspneumonie, Hepatitis) angetroffen werden (sog. Virozyten).
- Die *plasmazelluläre Reaktion* mit typischen Plasmazellen mit radspeichenartigen Kernen und tief kornblumenblauem Plasma:
  - Diese Reaktion wird vor allem bei Rubeolen und Hepatitis beobachtet.

► **Lymphopenien.** Ausgesprochene Lymphopenien sind bei hoher Leukozytose ein regelmäßiger Befund und als *relative Lymphopenien* nicht besonders verwertbar.

*Absolute Lymphopenien* (ohne oder mit nur geringer Leukozytose) liegen bei der Miliaris und auch bei ausgedehntem Lymphogranulom oft vor. Bei der Miliartuberkulose ist das Symptom so stark zu bewerten, dass diese Krankheit bei normalen Lymphozytenzahlen weitgehend ausgeschlossen werden kann.

Bei fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) wird eine Lymphopenie mit Werten unter  $1000/\text{mm}^3$  ( $< 1 \times 10^9/\text{l}$ ) als charakteristisch angesehen.

## Literatur

- [1] American Academy of Pediatrics. Redbook® Online. Im Internet: <http://aapredbook.aappublications.org/>; Stand: 11.02.2016
- [2] Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. Lancet 1997; 350: 575–580
- [3] Balink H, Collins J, Bruyn GA et al. F-18 FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin. Clin Nucl Med 2009; 34: 862–868
- [4] Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay R, Paul R et al. Etiological study of Fever of unknown origin in patients admitted to medicine ward of a teaching hospital of eastern India. J Glob Infect Dis 2011; 3: 329–333
- [5] Barbado FJ, Vazquez JJ, Peña JM et al. Fever of unknown origin: a survey on 133 patients. J Med 1984; 15: 185–192
- [6] Bleeker-Rovers CP, van der Meer JW, Oyen WJ. Fever of unknown origin. Semin Nucl Med 2009; 39: 81–87
- [7] Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijnen EM et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. Medicine (Baltimore) 2007; 86: 26–38
- [8] Blockmans D, Knockaert D, Maes A et al. Clinical value of [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. Clin Infect Dis 2001; 32: 191–196
- [9] Borio L, Inglesby T, Peters CJ et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons. JAMA 2002; 287: 2391–2405
- [10] Braun DL, Kouyos RD, Balmer B et al. Frequency and spectrum of unexpected clinical manifestations of primary HIV-1 infection. Clin Infect Dis 2015; 61: 1013–1021
- [11] Cohen J, Powderly WG, Opal SM, eds. Infectious Diseases. 3rd. ed. London: Mosby; 2010
- [12] Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. Int J Dermatol 2003; 42: 761–778
- [13] Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine: Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Redefining an illness. Im Internet: [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=19012](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=19012); Stand: 11.02.2016
- [14] Cook GC, Zumla A, eds. Manson's Tropical Diseases. 22nd. ed. Philadelphia: Saunders; 2009
- [15] Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of unknown origin: a clinical approach. Am J Med 2015; 128: 1138.e1–1138.e15
- [16] Cunha BA. Fever of unknown origin: clinical overview of classic and current concepts. Infect Dis Clin North Am 2007; 21: 867–915
- [17] D'Acremont V, Ambresin AE, Burnand B et al. Practice guidelines for evaluation of fever in returning travelers and migrants. J Travel Med 2003; 10 (Suppl. 2): S25–S52
- [18] Davis BK, Wen H, Ting JPY. The inflammasome NLRs in immunity, inflammation and associated diseases. Ann Rev Immunol 2011; 29: 707–735
- [19] De Kleijnen EMH, Van Lier HJJ, van der Meer JWM, and the Netherlands FUO Study Group. Fever of unknown origin (FUO), II: diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. Medicine (Baltimore) 1997; 76: 401–414
- [20] De Kleijnen EMH, Vandebroucke JP, van der Meer JWM, and the Netherlands FUO Study Group. Fever of unknown origin (FUO), I: a prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. Medicine (Baltimore) 1997; 76: 392–400
- [21] Dimopoulos G, Falagas ME. Approach to the febrile patient in the ICU. Infect Dis Clin North Am 2009; 23: 471–484
- [22] Drenth JPH, Endres S, Belohradsky BH et al. Das Hyper-IgD-Syndrom. Dtsch med Wschr 1996; 121: 1299–1300
- [23] Duffy MR, Chen TH, Hancock WT et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. N Engl J Med 2009; 360: 2536–2543
- [24] Egger M, Geissmann D. Fieber und Entzündungszeichen beim operierten Patienten. Schweiz Med Forum 2011; 11: 701–706
- [25] Fehr JS, Bloomberg GV, Ritter C et al. Septicemia caused by tick-borne bacterial pathogen *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*. Emerg Infect Dis 2010; 16: 1127–1129
- [26] Fisher RG, Wright PF, Johnson JE. Inflammatory pseudotumor presenting as fever of unknown origin. Clin Infect Dis 1995; 21: 1492–1494
- [27] Fishman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. Emerging Infect Dis 2000; 6: 601–608
- [28] Frank C, Werber D, Cramer JP et al. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. N Engl J Med 2011; 365: 1771–1780
- [29] Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L et al. European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 116–126
- [30] Haroon A, Zumla A, Bomanji J. Role of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in focal and generalized infectious and inflammatory disorders. Clin Infect Dis 2012; 54: 1333–1341
- [31] Hatemi G, Yazici Y, Yazici H. Behcet's syndrome. Rheum Dis Clin North Am 2013; 39: 245–261
- [32] Hayakawa K, Ramasamy B, Chandrasekar PH. Fever of unknown origin: an evidence-based review. Am J Med Sci 2012; 344: 307–316
- [33] High KP, Bradley SF, Gravensteiner S et al. Clinical practice guideline for the evaluation of fever and infection in older adult residents of long-term care facilities: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48: 149–171
- [34] Hot A, Schmulewitz L, Viard JP et al. Fever of unknown origin in HIV/AIDS patients. Infect Dis Clin North Am 2007; 21: 1013–1032
- [35] Hubálek Z, Rudolf I. Tick-borne viruses in Europe. Parasitol Res 2012; 111: 9–36
- [36] Hudson M, Fritzler MJ, Baron M. Systemic sclerosis. Establishing diagnostic criteria. Medicine 2010; 89: 159–165
- [37] Hull KM, Shoham N, Chae JJ et al. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. Curr Op Rheumatol 2003; 15: 61–69

- [38] Iikuni Y, Okada J, Kondo H et al. Current fever of unknown origin 1982–1992. *Intern Med* 1994; 33: 67–73
- [39] Jacobs Z, Caciocce CE. Periodic fever syndromes. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010; 10: 398–404
- [40] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11
- [41] Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1512–1523
- [42] Jin-ling M, Jian C, Yu-tang W et al. Etiology and clinical features of fever of unknown origin. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2011; 33: 83–87
- [43] Kamisawa T, Zen Y, Pillai S et al. IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385: 1460–1471
- [44] Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 1996; 156: 618–620
- [45] Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB et al. Fever of unknown origin in the 1980s: an update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med* 1992; 152: 51–55
- [46] Kotter I, Schedel J, Kummerle-Deschner JB. Periodische Fiebersyndrome/autoinflammatorische Syndrome. [Periodic fever syndrome/autoinflammatory syndrome]. *Z Rheumatol* 2009; 68: 137–148
- [47] Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970–1980. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61: 269–292
- [48] Long SS, Pickerin LK, Prober CG, eds. *Principals and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 3rd. revised ed. New York: Churchill Livingstone; 2009
- [49] Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2010
- [50] Mayo J, Collazos J, Martinez E. Fever of unknown origin in the HIV-infected patient: new scenario for an old problem. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 327–336
- [51] Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003; 163: 545–551
- [52] Mueller NJ, Tini GM, Weber A et al. Hepatitis from Spiroplasma sp. in an immunocompromised patient. *Am J Transplant* 2015; 15: 2511–2516
- [53] Naito T, Mizooka M, Mitsumoto F et al. Diagnostic workup for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study. *BMJ Open* 2013; 3: e003971
- [54] Norris AH, Krasinskas AM, Salhany KE et al. Kikuchi-Fujimoto disease: a benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am J Med* 1996; 101: 401–405
- [55] O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008; 36: 1330–1349
- [56] Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996; 10: 61–67
- [57] Peter HH, Pichler WJ, Müller-Ladner U, Hrsg. *Klinische Immunologie*. 3. Aufl. München: Elsevier; 2012
- [58] Petersdorf RB, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961; 40: 1–30
- [59] Pulsoni A, Anghel G, Falcucci P et al. Treatment of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): Report of a case and literature review. *Am J Hematol* 2002; 69: 67–71
- [60] Reiner AP, Spivak JL. Hematophagic histiocytosis. A report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine* 1988; 67: 369–388
- [61] Reinhard WH, Kuhn M. Nachtschweiss. *Schweiz Med Forum* 2011; 11: 115–117
- [62] Root RK, Waldvogel F, Corey L, Stamm WE, eds. *Clinical Infectious Diseases*. Oxford: Oxford University Press; 2000
- [63] Roushpal NG, Talati N, Vaughan C et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2007; 7: 814–822
- [64] Savic S, Dickie LJ, Battellino M et al. Familial mediterranean fever and related periodic fever syndromes/autoinflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 103–112
- [65] Schibler A, Birrer P, Vella S. PFAPA-Syndrom: periodisches Fieber, Adenitis, Pharyngitis und aphthöse Stomatitis. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127: 1280–1284
- [66] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):762–74. doi: 10.1001/jama.2016.0288. Erratum in: *JAMA*. 2016 May 24–31;315(20):2237
- [67] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M; Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):775–87
- [68] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–10
- [69] Singh B, Kim Sung L, Matusop A et al. A large focus of naturally acquired Plasmodium knowlesi infections in human beings. *Lancet* 2004; 363: 1017–1024
- [70] Toro JR, Aksentijevich I, Hull KM et al. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1487–1494
- [71] Vanderschueren S, Del Biondo E, Ruttens D et al. Inflammation of unknown origin versus fever of unknown origin: Two of a kind. *Eur J of Intern Med* 2009; 20: 415–418
- [72] Vanderschueren S, Eyckmans T, De Munter P et al. Mortality in patients presenting with fever of unknown origin. *Acta Clin Belg* 2014; 69: 12–16
- [73] Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1033–1041
- [74] Vanderschueren S, Knockaert D. Tackling fever and inflammation of unknown origin: the do's and don'ts. *Acta Clin Belg* 2014; 69: 412–417
- [75] Viera AJ, Bond MM, Yates SW. Diagnosing night sweats. *Am Fam Physician* 2003; 67: 1019–1024
- [76] Vincent JL, Moreno R, Takala J et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707–710
- [77] Wallach D, Vignon-Pennamen MD. Pyoderma gangrenosum and Sweet syndrome: the prototypic neutrophilic dermatoses. *Br J Dermatol* 2015; Jul 22. doi: 10.1111/bjd.13955 [Epub ahead of print]
- [78] Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet* 2002; 359: 507–513
- [79] Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 632–638

## Kapitel 23

# Ödeme

23.1	Überblick und Einteilung	758
23.2	Differenzialdiagnostisches Management	759
23.3	Generalisierte Ödeme	762
23.4	Lokalisierte Ödeme	765

# 23 Ödeme

U. Hoffmann, F. Tató

## 23.1 Überblick und Einteilung



### Kernpunkte

- Unter Ödembildung versteht man eine pathologische Ansammlung von Flüssigkeit im interstitiellen Raum.
- Man unterscheidet generalisierte Ödeme, die den Verdacht auf eine den gesamten Organismus betreffende Störung wecken, von lokalisierten, auf eine Körperpartie beschränkten Ödemen.
- Insbesondere die Lokalisation gibt wichtige Hinweise für die Differenzialdiagnose von Ödemen.
- Wichtige Ursachen für generalisierte Ödeme sind Herzinsuffizienz (Ödeme und Dyspnoe), portale Hypertonie (Zunahme des Bauchumfangs), Hypothyreose (Ödeme und Müdigkeit) sowie Medikamente.
- Lokalierte Ödeme sind am häufigsten durch Venenerkrankungen oder Lymphabflusstörungen hervorgerufen.

Tab. 23.1 Ursachen für Ödeme.

generalisierte Ödeme	lokalierte Ödeme
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herzinsuffizienz</li> <li>• Hypoproteinämie</li> <li>• schwere Proteinurie</li> <li>• portale Hypertonie</li> <li>• Endokrinopathien</li> <li>• Elektrolytstörungen</li> <li>• Sklerodermie</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Medikamente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obere Einflussstauung</li> <li>• untere Einflussstauung</li> <li>• Venenerkrankungen</li> <li>• Erkrankungen der Lymphgefäß</li> <li>• Lipödem</li> <li>• Entzündungen</li> <li>• kongenitale Angiodysplasie</li> <li>• Angioödem</li> <li>• ischämische Schädigungen</li> <li>• Sudeck-Dystrophie</li> <li>• Höhenaufenthalt</li> <li>• Artefakte</li> </ul>

Tab. 23.2 Häufigste und seltene, folgenreiche Ursachen für Ödeme (Auswahl).

häufige Formen	seltene, folgenreiche Ursachen (Problem)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Venenerkrankungen</li> <li>• Herzinsuffizienz</li> <li>• Lymphödem</li> <li>• hypoproteinämisch Ödem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acrodermatitis chronica atrophicans (Lyme-Borreliose)</li> <li>• Sklerodermie (Organbefall)</li> <li>• hereditäres Angioödem (Erstickungsgefahr bei betroffenem Larynx)</li> </ul>

Tab. 23.3 Ödeme: Symptomatik, Leitfaden für Anamnese.

Ausprägung	fakultative zusätzliche Symptome
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokalisation (lokal vs. generalisiert)</li> <li>• akut vs. chronisch</li> <li>• Farbe</li> <li>• eindrückbar?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entzündungszeichen, Fieber</li> <li>• Hautveränderungen</li> <li>• Übelkeit</li> <li>• Schwindel</li> <li>• Dyspnoe</li> </ul>

## 23.1.2 Generelle Symptome

Ödeme verursachen eine Schwellung der betroffenen Körperpartien, die je nach Ausmaß und Lokalisation von einem Spannungsgefühl begleitet ist. In Abhängigkeit von Ursache und Komplikationen des Ödems können Verfärbungen, Hautveränderungen und Allgemeinsymptome (z.B. Fieber und Schüttelfrost bei Erysipel; Übelkeit, Schwindel bei höhenbedingten lokalen Ödemen) hinzukommen (► Tab. 23.3). ► Tab. 23.4 fasst die Treffsicherheit klinischer Charakteristika und deren Zuordnung zu ödembedingten Krankheitsbildern zusammen.

**Tab. 23.4** Abschätzung der Sensitivität und Spezifität bestimmter Ödemcharakteristika für einzelne Differenzialdiagnosen.

Charakteristika des Leitsymptoms	spricht für Diagnose	Sensitivität	Spezifität
einseitiges Ödem untere Extremität, bläulich livide, überwärmst, gut eindrückbar, Glanzhaut, akut aufgetreten	Venenthrombose	mäßig	mäßig
einseitiges ggf. beidseitiges Ödem untere Extremität, weißlich, nicht überwärmst, langsam progredient, schlecht eindrückbar, Einbezug Fußrücken und Zehen	Lymphödem	hoch	hoch
einseitiges Ödem untere Extremität, rötlich, überwärmst, rasch aufgetreten, ggf. Fieber, inguinale Lymphknoten	Erysipel	hoch	mäßig
beidseitiges Ödem untere Extremitäten, gut eindrückbar, Beteiligung des Gesichtes (Augenlider)	nephrotisches Syndrom	mäßig	mäßig
beidseitige Ödeme untere Extremitäten, gut eindrückbar, rasche oder langsam zunehmende Entwicklung, Gewichtszunahme, ggf. Dyspnoe	(Rechts-) Herzinsuffizienz	mäßig	gering

## 23.2 Differenzialdiagnostisches Management

### 23.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

#### Merke



Eine weitgehende differenzialdiagnostische Eingrenzung kann bei Ödemen in der Regel schon durch eine sorgfältige Anamnese und Befunderhebung erreicht werden.

► **Lokalisation.** Im Hinblick auf die Differenzialdiagnose von Ödemen ergibt die Lokalisation erste Hinweise. Generalisierte Ödeme wecken den Verdacht auf eine Störung, die den gesamten Organismus betrifft. Klassische Beispiele sind Herzinsuffizienz und Hypoproteinämie. In diesen Fällen ist es wichtig, entsprechende Organbefunde, z.B. an Herz oder Nieren, als entscheidende Bausteine in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einzubeziehen.

Entwickelt sich aber ein Ödem lokal, d.h. betrifft es nur eine definierte Körperregion, so ist in erster Linie nach einer lokalen Ursache zu fahnden. Als Prototypen eines lokal verursachten Ödems seien Phlebödem, Lymphödem und Quincke-Ödem genannt.

Bei der Bewertung eines Ödems an den unteren Extremitäten ist zu beachten, dass Schwellungen geringeren Ausmaßes *physiologisch* sein können. Nach längerem ruhigem Sitzen (z.B. Auto, Flugzeug) oder Stehen treten bei vielen Personen diskrete bis mäßig ausgeprägte symmetrische Ödeme auf. Bekannt ist auch die prämenstruelle Ödemneigung.

**Tab. 23.5** Körpergewichtszunahme durch Ödeme.

rasche Zunahme	langsame Zunahme
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herzinsuffizienz</li> <li>• nephrotisches Syndrom</li> <li>• Niereninsuffizienz</li> <li>• Präeklampsie</li> <li>• Aszites</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alimentär, Adipositas</li> <li>• endokrin <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Cushing</li> <li>◦ Hypothyreose</li> <li>◦ Diabetes mellitus</li> <li>◦ hypothalamisch</li> <li>◦ Schwangerschaft</li> </ul> </li> <li>• psychische Störungen (Bulimie)</li> <li>• medikamentös (Psychopharmaka, Antidiabetika, Steroide)</li> </ul>

► **Zeitlicher Verlauf.** Ödeme sind mit einer Zunahme des Körpergewichts verbunden, deren zeitlicher Verlauf wichtige differenzialdiagnostische Hinweise bezüglich der Ursache geben kann (► Tab. 23.5).

### 23.2.2 Weiteres Vorgehen

► Tab. 23.6 und ► Tab. 23.7 zeigen klinische Befunde und die Basisdiagnostik bei Ödemen. Das Vorhandensein eines weiteren Leitsymptoms kann die differenzialdiagnostische Eingrenzung erleichtern (► Tab. 23.8). ► Abb. 23.1 skizziert den möglichen Ablauf des praktischen Vorgehens bei der Abklärung von Ödemen. Notfallsituatiosn mit dem Leitsymptom „Ödeme“ charakterisiert ► Tab. 23.9. ► Tab. 23.10 stellt dar, in welchem Umfeld die Abklärung in Abhängigkeit von den Befunden stattfinden sollte. ► Abb. 23.2 zeigt eine Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Ödemen.



**Tab. 23.6** Klinische Untersuchung von Ödemen.

Erkrankung	Lungenödem	zentralvenöser Druck	Aszites und/oder periphere Ödeme
Linksherzinsuffizienz	+	variabel	-
Rechtsherzinsuffizienz	-	+	+
Zirrhose	-	-/normal	+
Nierenerkrankung	variabel	variabel	+
Lokalisierte Ödeme	-	normal	+ , Ödem kann asymmetrisch sein

**Tab. 23.7** Basisdiagnostik bei Ödemen.

Untersuchung	Erläuterungen
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akut aufgetreten vs. chronisch</li> <li>• lokal vs. generalisiert</li> <li>• Patientenalter, Grunderkrankungen, Allgemeinsymptome</li> <li>• Medikamentenanamnese, Familienanamnese</li> </ul>
körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokalisation</li> <li>• Farbe, Eindrückbarkeit, Überwärmung</li> <li>• Begleitbefunde an der Haut</li> </ul>
Labor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamteiweiß, Plasmaalbumin</li> <li>• Blutbild, C-reaktives Protein, Elektrolyte</li> </ul>
ggf. Leber-, Nieren-, Schilddrüsenwerte, Urinsediment	<ul style="list-style-type: none"> <li>• je nach Verdachtsdiagnose</li> </ul>
Bildgebung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei V. a. Abflusstauung</li> </ul>

**Tab. 23.8** Einengung möglicher Differenzialdiagnosen von Ödemen bei Vorhandensein eines zweiten (Leit-)Symptoms.

Ödeme	mögliche Differenzialdiagnosen
plus Dyspnoe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herzinsuffizienz</li> <li>• tiefe Venenthrombose mit Lungenembolie</li> <li>• Angioödem</li> </ul>
plus Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nephritisches (nephrotisches) Syndrom</li> <li>• (sekundärer) Hyperaldosteronismus</li> <li>• Hyperhydratation</li> <li>• Präekklampsie</li> <li>• medikamentenassoziiert</li> </ul>
plus Hypotonie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herzinsuffizienz</li> <li>• tiefe Venenthrombose mit schwerer Lungenembolie</li> <li>• Hypothyreose</li> <li>• medikamentenassoziiert</li> <li>• autonome Neuropathie</li> </ul>

**Tab. 23.9** Konstellationen dringender Notfälle mit Leitsymptom „Ödeme“ (Symptome und Befunde müssen nicht immer zwingend vorhanden sein).

Konstellation/„Red Flags“	Notfall
<ul style="list-style-type: none"> <li>• einseitige, schmerzhafte Beinschwellung</li> <li>• Wadendruckschmerz</li> <li>• vermehrte Venenzeichnung</li> <li>• Immobilisation oder andere Risikofaktoren der tiefen Venenthrombose</li> <li>• Symptome der Lungenembolie (Dyspnoe, Tachykardie, Hypoxie, gestaute Halsvenen, Hypotonie, Thoraxschmerz, Synkope)</li> </ul>	venöse Thromboembolie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• beidseitige, schmerzlose Beinschwellung</li> <li>• akute Dyspnoe</li> <li>• Thoraxröntgen: Kardiomegalie, Lungenstauung, Pleuraergüsse</li> </ul>	globale Herzinsuffizienz/Lungenödem
<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute Schwellungen im Gesicht (z. B. Lippen, Augenlider) Extremitäten, Genitalien</li> <li>• akute Atemnot</li> <li>• ggf. Bauchschmerzen</li> </ul>	Angioödem

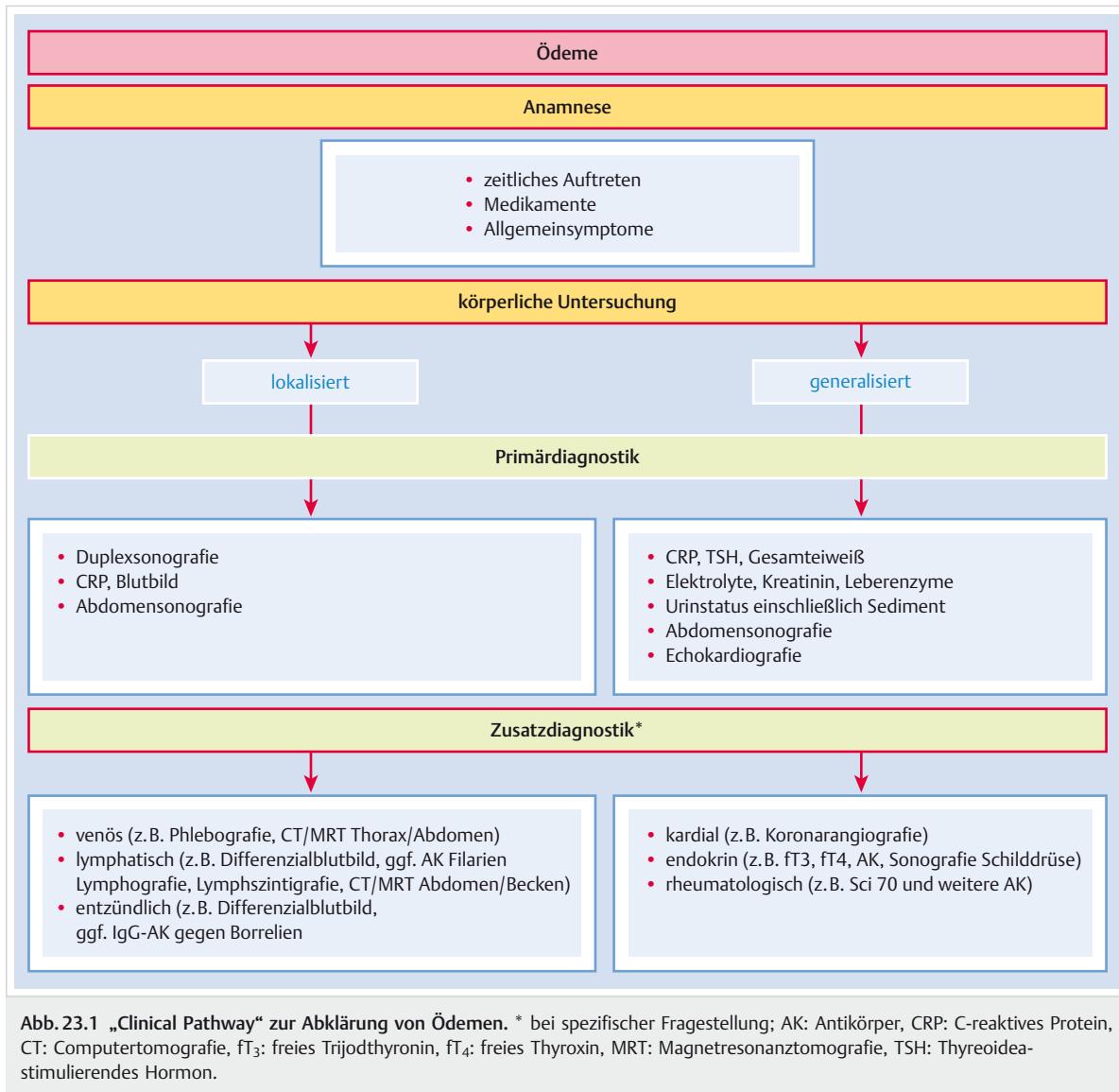


Abb. 23.1 „Clinical Pathway“ zur Abklärung von Ödemen. \* bei spezifischer Fragestellung; AK: Antikörper, CRP: C-reaktives Protein, CT: Computertomografie, fT<sub>3</sub>: freies Trijodthyronin, fT<sub>4</sub>: freies Thyroxin, MRT: Magnetresonanztomografie, TSH: Thyreoideastimulierendes Hormon.

Tab. 23.10 Triage bei Ödemen.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
Notfall	• Beeinträchtigung der Vitalfunktionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herzinsuffizienz mit Lungenödem</li> <li>• Venenthrombose mit massiver Lungenembolie</li> <li>• Angioödem</li> </ul>
Hospitalisation	• Patient mit rasch aufgetretenen Ödemen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ausgedehnte Venenthrombose mit/ohne Lungenembolie</li> <li>• nephritisches Syndrom</li> <li>• schwere Lebererkrankungen</li> <li>• Präekklampsie</li> </ul>
ambulante Abklärung	• Patienten mit langsam aufgetretenen Ödemen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Venenerkrankungen</li> <li>• Lymphödem</li> <li>• Lipödem</li> </ul>



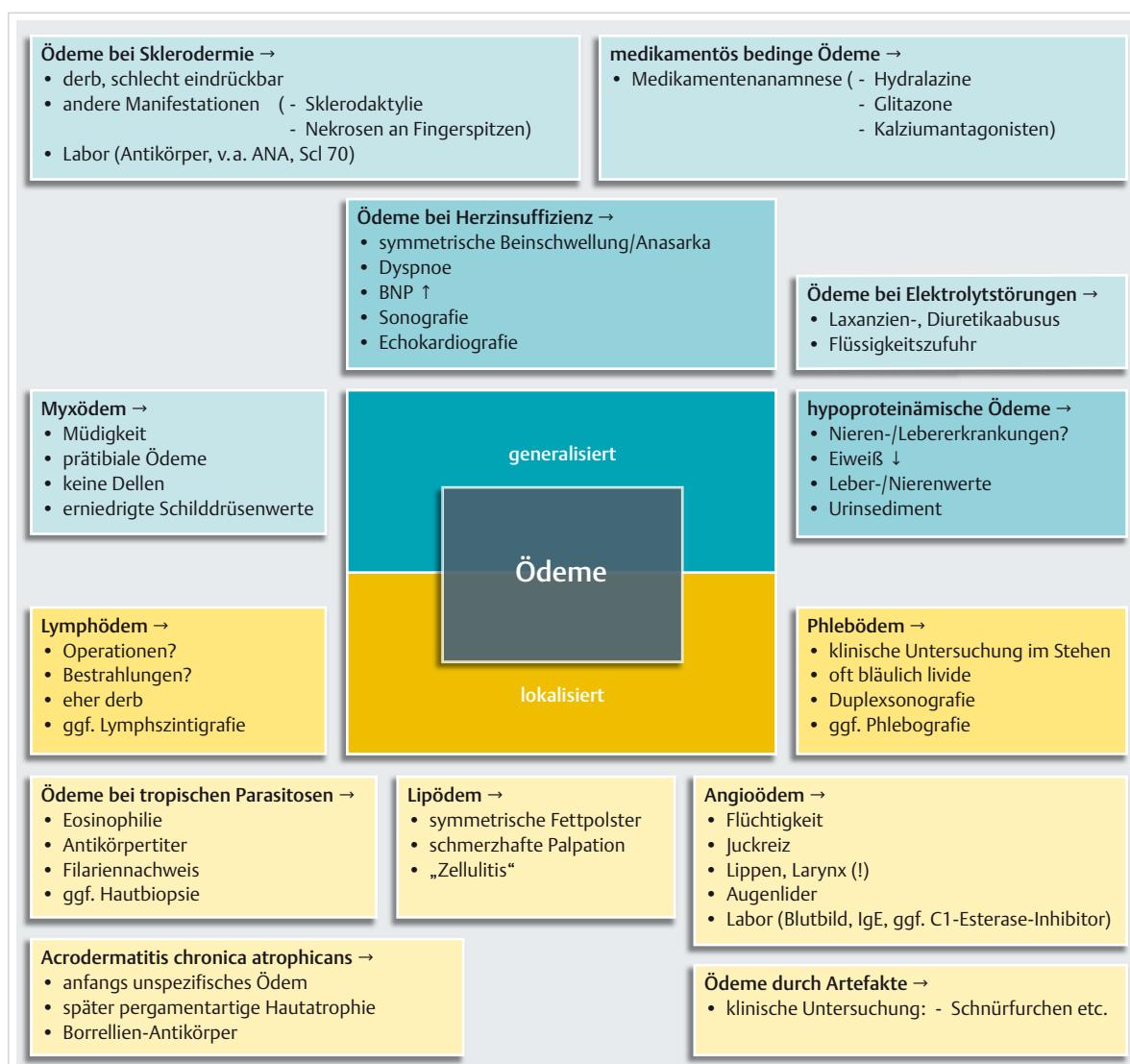


Abb. 23.2 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Ödemen. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen.

## 23.3 Generalisierte Ödeme

### 23.3.1 Ödeme bei Herzinsuffizienz

► **Pathophysiologie.** Die Linksherzinsuffizienz führt zum Anstieg des linksventrkulären enddiastolischen Druckes und im Extremfall zum Lungenödem. Kommt es zu einer Beeinträchtigung der rechtsventrikulären Funktion, so steigt der zentralvenöse Druck, klinisch erkennbar an der Halsvenenstauung. Die venöse Druckerhöhung überträgt sich bis auf die venuläre Seite der kapillaren Strombahn, sodass interstitielle Flüssigkeit vermindert reabsorbiert wird. Die Abnahme des Herzminutenvolumens aktiviert zudem humorale und neurohumorale Prozesse, die zu

einer vermehrten Wasser- und Salzretention der Nieren und damit zu einer Zunahme der extrazellulären Flüssigkeit führen (► Abb. 23.3).

► **Klinik.** Durch die Zunahme des interstitiellen Flüssigkeitsvolumens entwickeln sich leicht eindrückbare Ödeme (► Abb. 23.4).

#### Merke

Ödeme bei Herzinsuffizienz betreffen bevorzugt abhängige Körperpartien und treten beim mobilen Patienten als symmetrische Beinschwellung auf.



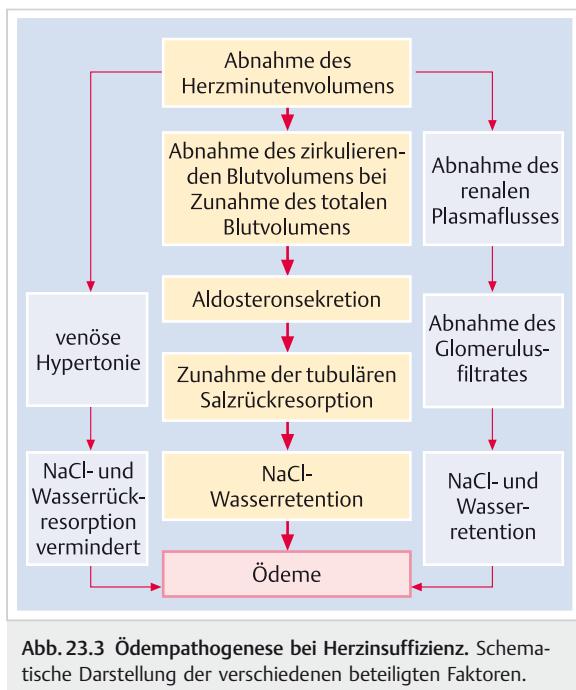


Abb. 23.3 Ödempathogenese bei Herzinsuffizienz. Schematische Darstellung der verschiedenen beteiligten Faktoren.

Der bettlägerige Patient kann Ödeme an Rücken und Gesäß ausbilden. Bei schwerer biventrikulärer Herzinsuffizienz kann das Ödem auch die Genitalregion und gelegentlich die oberen Extremitäten betreffen. Es besteht dann häufig ein Pleura- oder Perikarderguss. Die chronische Leberstauung kann zusätzlich über eine verminderte Syntheseleistung zur Hypoproteinämie (s. Kap. 23.3.2) führen. Weitere Befunde, die auf eine valvuläre, myokardiale oder koronare Herzkrankheit schließen lassen, sichern die Diagnose.

### 23.3.2 Hypoproteinämische Ödeme

► **Klinik und Diagnostik.** Im Gegensatz zum kardialen ist das hypoproteinämische Ödem nur wenig von der Körperlage abhängig. Das Gesicht, insbesondere die Augenlider, sind mitbeteiligt. Das Ödem ist ausgesprochen weich und lässt sich leicht eindrücken. Die Diagnose wird durch Bestimmung des Gesamteiweißes und durch die Eiweißelektrophorese erhärtet. Bei einer Reduktion des Gesamteiweißes auf 5 g/dl (50 g/l) und darunter bzw. des Plasmaalbumingehalts auf 1,5–2,5 g/dl (15–25 g/l) treten regelmäßig hypoproteinämische Ödeme auf. Bei Albuminwerten unter 2 g/dl (20 g/l) kommt es zu einer aus-



Abb. 23.4 Ödeme bei Rechtsherzinsuffizienz. Ausgeprägte Unterschenkel- und Knöchelödeme bei Patient mit Insuffizienz des rechten Herzens.

a Nach Kompression mit dem Finger treten tiefe Dellen auf.

b Unter Therapie mit Diuretika sind die Ödeme verschwunden.

## Ödeme

geprägten Thromboseneigung, da auch der Plasmaspiegel von Antithrombin III absinkt.

► **Ursachen.** Für hypoproteinämische Ödeme gibt es unterschiedliche Ursachen:

- **Nephrotisches Syndrom:** Diagnostisch ausschlaggebend sind die ausgeprägte Proteinurie ( $> 3,5 \text{ g/d}$ ) und die Hypoproteinämie ( $< 2 \text{ g/dl}$ ). Besonders stark herabgesetzt sind die Serumalbumine, während die großmolekularen Eiweiße (vor allem  $\alpha_2$ - und  $\beta$ -Globuline) weniger stark abfallen. Häufig besteht eine Hypercholesterinämie. Die möglichen Ursachen des nephrotischen Syndroms sowie dessen übrige Symptome werden in Kap. 14.4.1 diskutiert.
- **Schwere Lebererkrankungen:** Diese gehen in der Regel mit mäßiger bis ausgeprägter Ödembildung einher, die auf einer Hypoproteinämie durch mangelnde Eiweißsynthese, besonders der Albumine, beruht. Bei der Leberzirrhose kommt es zu einer Erhöhung des Venendrucks unterhalb der erkrankten Leber. Dies kann zur Entwicklung peripherer Ödeme und eines Aszites beitragen. Die übrigen Symptome der Leberinsuffizienz (s. Kap. 13) führen zur richtigen Diagnose.
- **Exsudative Gastroenteropathie:** Hypoproteinämische Ödeme sind hier das führende klinische Symptom. Bei diesem Krankheitsbild treten Plasmaproteine in das Darmlumen aus. Ist der enterale Eiweißverlust größer als die maximale Eiweißsynthesekapazität der Leber, kommt es zur Hypoproteinämie. Der intestinale Eiweißverlust betrifft im Gegensatz zur Nephrose alle Eiweißfraktionen. Ursächlich kommen die Colitis ulcerosa, Polyposen, die hypertrophe Gastropathie (Ménétrier-Syndrom), die idiopathische Sprue oder eine intestinale Lymphangiokistikose infrage (s. Kap. 11.4.3).
- **Hungerödem:** Auch das Hungerödem sowie Ödeme bei kachektischen Zuständen wurden herkömmlicherweise zu den hypoproteinämischen gerechnet. Außerhalb eigentlicher Notzeiten liegt dieser Ödemform eine einseitige Ernährung zugrunde. Ein typisches Beispiel ist der chronische Alkoholiker, der seinen Kalorienbedarf weitgehend durch Kohlenhydrate deckt. Eine gezielte Anamnese über die Ernährungsweise schafft Klarheit.
- **Kwashiorkor:** In den Entwicklungsländern kommt es häufig zu einer besonderen Form der Mangelernährung, dem sog. Kwashiorkor. Nach Absetzen der Ernährung durch Muttermilch erhalten Kleinkinder fast ausschließlich Zerealien enthaltende Kost. Kümmerentwicklung und Ödembildung sind die Folge.

### 23.3.3 Ödeme bei akutem nephritischem Syndrom

► **Klinik.** Beim nephritischen Syndrom kann es auch ohne Vorliegen eines nephrotischen Syndroms zu Ödemen kommen. Die Beschaffenheit des Ödems weist ähnliche Charakteristika auf wie bei hypoproteinämischen

Patienten. Das Ödem ist blass, leicht eindrückbar und bevorzugt das Gesicht. Die Ödemneigung beruht primär auf einer renalen Natrium- und Wasserretention.

► **Diagnostik.** Diagnostisch wegweisend ist der Nachweis eines aktiven Urinsedimentes (Hämaturie, Erythrozytenzylinder, Dysmorphien) neben einer in der Regel nur mäßigen Proteinurie. Nicht selten bestehen eine akute oder subakute Hypertonie und eine eingeschränkte Nierenfunktion (s. Kap. 14.4.1).

### 23.3.4 Endokrin bedingte Ödeme

Unter den endokrin bedingten Ödemen ist das Myxödem besonders wichtig. Selten entwickeln sich Ödeme im Rahmen eines *Hyperaldosteronismus*. Auch die *Behandlung mit Mineralokortikoiden*, z. B. bei der Therapie des Morbus Addison kann zu Ödemen führen.

► **Myxödem.** Das Myxödem bevorzugt die prätibiale Gegend (► Abb. 23.5). Es lässt nach Fingerdruck meist keine Dellen zurück. Fehldeutungen sind bei larvierten Fällen häufig. Ungeklärte allgemeine Ermüdung, Gewichtszunahme, vermehrtes Frieren, trockene Haut, Vertiefung der Stimmlage und Low Voltage im EKG leiten auf die richtige Fährte. Durch geeignete Untersuchungen des



Abb. 23.5 Prätibiales Myxödem bei Patientin mit Hypothyreose.

Schilddrüsenträgerstoffwechsels wird die Diagnose bestätigt. Pathophysiologisch bedeutsam ist die interstitielle Ablagerung von hydrophilen Mukopolysacchariden und als Folge eine verminderte lymphatische Drainage.

Selten tritt ein prätabiales Myxödem bei Überfunktion der Schilddrüse auf, dann geht es oft mit einer rötlichen Verfärbung der Haut einher.

### 23.3.5 Ödeme bei Störungen der Elektrolyte

► **Hypokaliämische Ödeme.** Hypokaliämische Ödeme kommen vor allem bei chronischem Laxanzienabusus vor. Die Diagnose kann anhand der Anamnese, der allgemeinen Adynamie und der EKG-Veränderungen gestellt werden.

► **Ödeme bei Diuretikaabusus.** Abusus von Diuretika, der häufig zur Gewichtsreduktion betrieben wird, kann ebenfalls Ödeme verursachen. Hier entwickeln sich die Ödeme erst nach Absetzen der Medikamente, was die betroffenen Patienten in einem Circulus vitiosus zur Wiedereinnahme der Medikamente veranlasst, falls nicht der Arzt die Situation durchschaut. Nach Absetzen der Diuretika persistiert das Ödem wenige Wochen bis Monate, bis es völlig verschwindet. Gleichzeitig normalisieren sich Hypokaliämie und erhöhte Plasmareninspiegel.

► **Ödeme durch hyper- und hypotone Hyperhydratation.** Hierbei handelt es sich um iatrogen hervorgerufene Ödeme. Aufgrund intravenöser Zufuhr exzessiver Mengen von Flüssigkeit kommt es zu einer Steigerung des extravasalen Flüssigkeitsvolumens.

### 23.3.6 Ödeme bei Sklerodermie

In Einzelfällen gehen bei der Sklerodermie Ödeme den übrigen Symptomen der Krankheit voraus. Während sie zunächst noch relativ weich sein können, indurieren sie im weiteren Verlauf. Sie fühlen sich dann ausgesprochen derb an und sind schlecht eindrückbar. Die normale Hautfältelung, z. B. im Gesicht, verwischt. Pathogenetisch spielen Ablagerungen von hydrophilen Glykosaminoglykanen, lokale Entzündung und eine erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität eine Rolle. Mikrolymphografische Befunde deuten darauf hin, dass zudem eine lymphatische Mikroangiopathie besteht. Symptome wie sekundäres Raynaud-Syndrom, Lungenfibrose, Nierenbeteiligung und Schluckstörung erleichtern die Diagnose.

### 23.3.7 Ödeme bei Diabetes mellitus

Diabetiker neigen auch ohne Vorliegen einer Hypoproteinämie (Glomerulosklerose mit nephrotischem Syndrom) zur Ödembildung, besonders an den unteren Extremitäten. Dieser Befund beruht auf einer gesteigerten Durchlässigkeit der Kapillaren, wie durch Clearance-Unter-

suchungen mit radioaktiven Substanzen und durch die Fluoreszenz-Videomikroskopie belegt werden konnte (s. auch Kap. 34.3).

### 23.3.8 Medikamentös bedingte Ödeme

Eine ganze Reihe von Medikamenten kann das Auftreten von Ödemen begünstigen oder auslösen (in alphabetischer Reihenfolge):

- Amantadin
- Antibiotika
- Antidepressiva
- Antihypertensiva: Dihydropyridine, Prazosin, Hydralazin, Minoxidil, Rauwolfia,  $\alpha$ -Methyldopa, Guanethidin, Diuretika (nach Absetzen)
- Carbenoxolon
- Carbamazepin
- Chlorpropamid
- Gestagene
- Glitazone
- Glukokortikoide
- Lakritze
- Laxanzien (nach Absetzen)
- Mineralokortikoide
- NSAR
- Östrogene
- Phenothiazine
- Propafenon
- Vitamin A, Retinoide
- Zytostatika

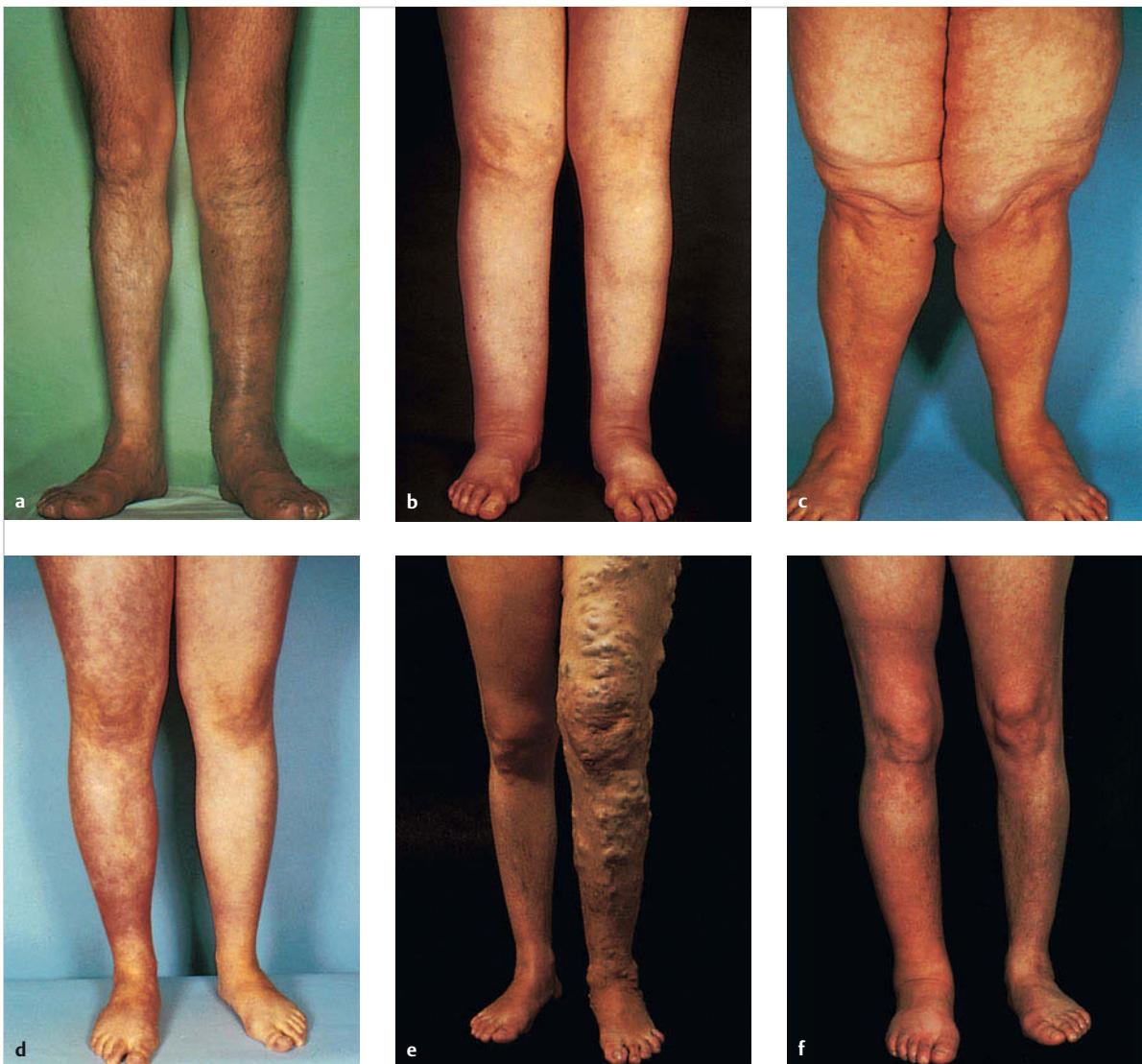
Besondere Bedeutung haben die Nebennierenrindenhormone, einzelne Antihypertensiva (Hydralazine,  $\alpha$ -Methyldopa, Minoxidil), Glitazone (Pioglitazon, Rosiglitazon) und nichtsteroidale Antirheumatika. Relativ häufig führt auch die Therapie mit Kalziumantagonisten zur Ödembildung.

## 23.4 Lokalisierte Ödeme

► Abb. 23.6 zeigt 6 verschiedene lokalisierte chronische Ödemformen und damit die klinische Differenzialdiagnose des „dicken Beines“.

### 23.4.1 Phlebödem

Bei der akuten tiefen Venenthrombose tritt ein subfasziales, häufig auch ein epifasziales, dolentes Ödem an der betroffenen Gliedmaße auf. Vor allem im Stehen imponeert es durch seine livide Farbe. Gestaute, prall anzufühlende Venen fallen im Seitenvergleich auf. Nach Ablauf der akuten Phase bildet sich im Verlauf von Monaten und Jahren, oft nach einer oligosymptomatischen Phase, eine chronisch venöse Insuffizienz aus (► Abb. 23.6a), zu der durch Stehen oder Sitzen begünstigte Ödeme gehören (s. Kap. 34.3).



**Abb. 23.6 Bilder von 6 Patienten mit verschiedenen Ödemformen. (Quelle: [3]).**

- a Phlebödem links bei kongenitaler Klappenagenesie. Livide Verfärbung und verstärkte Venenzeichnung.
- b Doppelseitiges sekundäres Lymphödem mit säulenförmiger Deformation der Beine. Status nach operiertem und nachbestrahltem Vaginalkarzinom mit Befall der inguinären Lymphknoten. Die kissenartige Fußrückenschwellung ist besonders links gut erkennbar.
- c Lipödem. Bei dieser Patientin ist die Schwelling auf beide Oberschenkel beschränkt. Der kragenartige Abschluss des Ödems, der sich meist auf Knöchelhöhe befindet, liegt im Kniebereich.
- d Acrodermatitis chronica atrophicans rechts im entzündlichen prätrophischen Stadium.
- e Kongenitale Angiodyplasie mit Extremitätenhypertrophie (vermehrtes Längen- und Dickenwachstum), Naevus flammeus (Kniebereich), multiplen kleinkalibrigen arteriovenösen Fisteln und atypischen Varizen.
- f Selbststau des rechten Beines. Die breite Schnürfurche liegt oberhalb des rechten Knees. Die Schwelling beginnt abrupt distal dieser Stelle.

### 23.4.2 Lymphödem

Im Gegensatz zum schmerzhaften „dicken blauen Bein“ (Phlebödem) kann das schmerzlose Lymphödem als „dickes weißes Bein“ bezeichnet werden (► Abb. 23.6b). Das Ödem ist relativ derb, vor allem in den chronischen Stadien der Erkrankung. Typischerweise manifestiert es sich

zuerst als kissenartige Fußrückenschwellung. Später kommt es zur säulenartigen Verformung des Beines (Knöcheltaille aufgehoben). Die dorsale Zehenhaut lässt sich mit zwei Fingern nur schwer anheben (positives Stemmer-Zeichen). Fakultativ werden an den Zehen verruköse Veränderungen beobachtet (schwere Formen).

## Primäres Lymphödem

► **Formen und Stadien.** Dem primären Lymphödem liegt eine angeborene Entwicklungsstörung zugrunde. Meist tritt es isoliert, seltener im Rahmen einer komplexen kongenitalen Angiodysplasie auf. Werden Kinder bereits mit einem ödematischen Bein geboren (selten), spricht man von einem *familiär-kongenitalen Typ Nonne-Milroy* mit autosomal-dominantem Erbgang. Etwas häufiger ist die familiäre Form, die sich erst im späteren Leben manifestiert (*Typ Meige*).

Die übliche Form des primären Lymphödems ist die *sporadische Form*. Die Familienanamnese ergibt in diesen Fällen keine Hinweise. Das Ödem beginnt meist einseitig in der postpubertären Zeit. Im späteren Verlauf ist in 50% der Fälle auch das kontralaterale Bein mit betroffen. Etwas mehr als 80% der primären Lymphödeme treten vor dem 40. Lebensjahr auf. Bei Spätmanifestation spricht man von einer Tardumform. Das weibliche Geschlecht überwiegt mit ca. 80%.

Je nach dem Schweregrad der Erkrankung werden 3 Stadien unterschieden:

- I: reversibles Lymphödem (Rückbildung nachts)
- II: irreversibles Lymphödem (fehlende Rückbildung nachts)
- III: Elephantiasis

► **Diagnostik.** Das Vorliegen eines primären Lymphödems lässt sich durch die *Lymphografie* beweisen. Kommen weniger als 4–6 Lymphgefäß am Unterschenkel bzw. weniger als 8–12 am Oberschenkel zur Darstellung, so spricht man von einer Hypoplasie (► Abb. 23.7). Meist sind auch die Lymphknoten hypoplastisch angelegt. Seltener ist die totale Aplasie (Fehlen punktierbarer Lymphgefäß) oder die Lymphgefäßweiterung mit Klappeninsuffizienz („variköse“ Lymphgefäß). Da die Lymphografie mit Röntgenkontrastmittel relativ eingreifend ist, stützt sich die Diagnose meist allein auf die typischen klinischen Zeichen.

*Szintigrafische Untersuchungen* ersetzen z.T. die herkömmliche Lymphografie. Die Diagnose kann auch durch einen pathologischen Farbstofftest, eine indirekte Lymphografie mit subkutaner Kontrastmittelapplikation oder eine *Fluoreszenz-Mikrolymphografie* (► Abb. 23.8) untermauert werden. Mit dem letzteren, praktisch atraumatischen Verfahren stellen sich beim Patienten mit Lymphödem infolge der lymphatischen Stauung ausgedehntere Lymphkapillarnetze dar als beim Gesunden. Bei der Nonne-Milroy-Krankheit sind die kleinen Lymphgefäß aplastisch oder hyperplastisch.

► **Chylöses Lymphödem.** Das chylöse Lymphödem stellt eine Sonderform dar. Reicht die Klappeninsuffizienz der Lymphgefäß bis zur Cisterna chyli, so kann die chylushaltige Lymphe aus dem Darm retrograd abfließen. Ein Lymphödem der Genitalien und der Beine kann die Folge sein. Vorwölbungen in der Leistengegend täuschen Her-

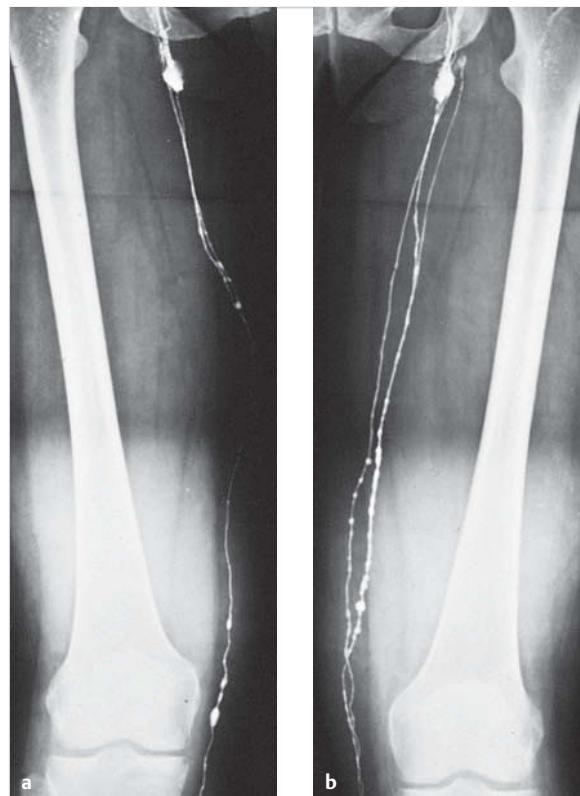


Abb. 23.7 Lymphografie bei primärem Lymphödem. Lymphografie mit wasserlöslichem Röntgenkontrastmittel bei Patientin mit doppelseitigem primärem Lymphödem. Anstelle von mindestens 8 Sammelrohren im Oberschenkelbereich stellen sich nur 1–2 dar (Hypoplasie).

a Rechtes Bein.

b Linkes Bein.

23

nien vor. Gelegentlich entleert sich milchige Lymphe aus oberflächlichen Bläschen (Lymphfisteln). Selten sammelt sich ein Chylaszites an. Beim sog. Syndrom der „gelben Nägel“ finden sich neben einem Lymphödem der Extremitäten Pleuraergüsse.

## Sekundäres Lymphödem

► **Ursachen.** Beginnt die Beinschwellung jenseits des 40. Lebensjahres, muss stets ein sekundäres Lymphödem ausgeschlossen werden (► Abb. 23.6b). Am häufigsten führen zu einem sekundären Lymphödem:

- Tumoren des kleinen Beckens (Uterus-, Ovarial-, Blasen-, Rektum- und Prostatakarzinome)
- maligne Lymphknotenaffektionen
- rezidivierende bakterielle Lymphangitiden (Erysipel)
- direkte Traumata des anteromedialen Lymphgefäßbündels (Engpässe: medialer Kniebereich, Leiste)
- Bestrahlungen in der Leisten- und Beckengegend
- tropische Filariainfektionen (► Abb. 23.9).

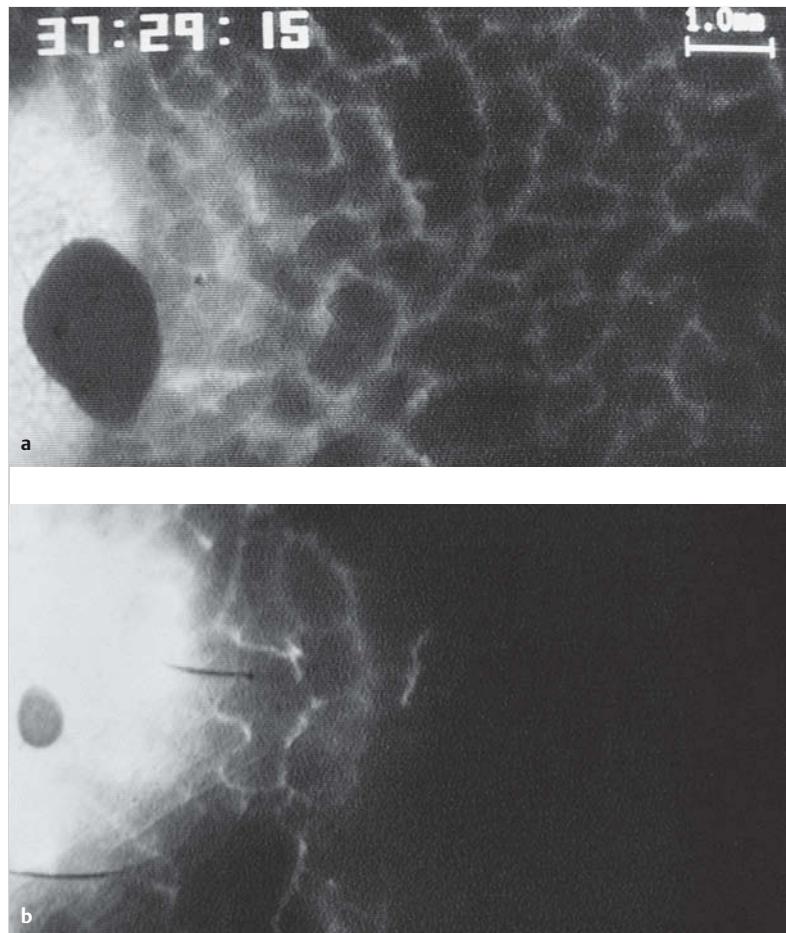


Abb. 23.8 Fluoreszenz-Mikrolymphangiografie.

- a Bei einer jungen Patientin mit primärem Lymphödem füllt sich vom Farbstoffdepot (FITC-Dextran 150 000) am linken Bildrand ausgehend ein ausgedehntes Netz oberflächlicher Lymphkapillaren an (Region des medialen Malleolus).
- b Bei einer gesunden jungen Kontrollperson ist der dargestellte Netzanteil viel weniger ausgedehnt (Zeitpunkt der maximalen Ausbreitung), da der Abfluss in die tiefen Leiter unbehindert ist.

Am Arm ist das Lymphödem *nach Mastektomie* am bekanntesten. Chronisch rezidivierende unspezifische Infektionen, die z. B. von einer Fußmykose ausgehen, können zu einer obliterierenden Lymphangiopathie führen.

### Merke



Erst nach sorgfältigem Ausschluss aller Ursachen eines sekundären Lymphödems darf ein primäres Lymphödem mit später Erstmanifestation angenommen werden.

► **Klinik.** Das sekundäre Lymphödem breite sich meist von proximal nach distal aus (Oberschenkel zuerst und am stärksten betroffen), während bei der üblichen primären Form die entgegengesetzte Richtung typisch ist. Eine Ausnahme bildet die sog. hohe Aplasie im Rahmen des primären Geschehens (Aplasie oder Hypoplasie der Becken- und paraaortalen Lymphbahnen) mit kraniokaudaler Entwicklung.

► **Diagnostik.** Neben einer genauen Anamnese kommen diagnostisch bildgebende Verfahren wie die Sonografie, ggf. die CT oder MRT zum Ausschluss raumfordernder Prozesse im Becken und Retroperitoneum zum Einsatz.

► **Komplikationen.** Die häufigste Komplikation sowohl des primären als auch des sekundären Lymphödems ist das *Erysipel*, das durch den Lokalfbefund (flächenhafte Rötung und Überwärmung) und durch die Allgemeinsymptome (Fieber und Schüttelfrost) leicht von der oberflächlichen Thrombophlebitis abzugrenzen ist. Offenbar begünstigt das besonders eiweißreiche Ödem die Ansiedlung pathogener Keime (vor allem Strepto- und Staphylokokken). Seltene Komplikationen sind Lymphfisteln und das fast stets letal endende *angioplastische Sarkom* (Stewart-Treves-Syndrom).



Abb. 23.9 Mikrofilarie einer *Wuchereria bancrofti* im Blut (Mikrofilaria nocturna). Nachweis durch nächtliche Blutentnahme (höchste Filarienkonzentration).



Abb. 23.10 Quincke-Ödem der Unterlippe.

Die *Acrodermatitis chronica atrophicans* gilt in ihrer ödematösen präatrophischen Phase als Quelle für Fehldiagnosen (► Abb. 23.6d). Letztere umfassen so verschiedene Krankheiten wie Venenthrombose, Lymphödem, Arthritis oder multiple arteriovenöse Fisteln. Einfacher zu diagnostizieren ist die Affektion in der Spätphase, die durch eine pergamentpapierartige Hautatrophie gekennzeichnet ist. Der Krankheit liegt eine Borrelienerkrankung (*Borrelia burgdorferi*) zugrunde.

## 23.4.5 Kongenitale Angiodysplasie

Ödeme bei Angiodysplasie beruhen auf atypischen Varianten bzw. Angiomen, ateriovenösen Fisteln oder Aplasie bzw. Hypoplasie der Lymphkollektoren. Davon abzugrenzen ist die Weichteilhypertrophie (► Abb. 23.6e).

## 23.4.3 Lipödem

Diese Erkrankung betrifft ausschließlich Frauen. Beide Beine sind durch symmetrisch ausgebildete Fettpolster aufgetrieben. Im Gegensatz zum Lymphödem bleibt der Fußrücken ausgespart (► Abb. 23.6c). Die Ödeme sind nicht oder nur wenig eindrückbar und schmerzen bei der Palpation. Häufig, aber nicht immer, sind sie mit einer allgemeinen Adipositas vergesellschaftet. Orangenschalenähnliche Veränderungen der Haut („Zellulitis“) begleiten das Bild.

## 23.4.4 Entzündliche Ödeme

Die klassischen drei Hauptsymptome Rubor, Calor, Dolor kennzeichnen das entzündliche Ödem aufgrund einer *bakteriellen Infektion*.

Selten ist auch an eine tropische Parasitose zu denken. Die *Loa-Loa* ruft rezidivierende flüchtige Schwellungen an verschiedenen Körperstellen hervor. Gelegentlich lässt sich die Kontur einer Filarie direkt subkutan beobachten. Diagnostisch führen die ausgeprägte Eosinophilie, erhöhte Antikörpertiter oder der Direktnachweis von Filarien im Blut und/oder eine Hautbiopsie weiter (► Abb. 23.9).

## 23.4.6 Urtikaria und Angioödem

► **Klinik.** Diese umschriebene Ödemform ist durch ihre Flüchtigkeit (Dauer von Minuten bis Stunden), den plötzlichen Beginn an irgendeiner Körperstelle (► Abb. 23.10) und den Juckreiz charakterisiert. Wenn nur die oberflächliche Kutis betroffen ist, spricht man von Urtikaria, bei Beteiligung der Subkutis und der Schleimhäute vom Angioödem. Bevorzugt betroffen sind z.B. die Lippen und die Augenlider, wobei differenzialdiagnostisch an das *Melkersson-Rosenthal-Syndrom* zu denken ist (rezidivierende Gesichtsschwellung, Fazialisparese, Lingua plicata). Die intestinale Beteiligung eines Angioödems geht mit Koliken und Erbrechen einher.



### Merke

Das Angioödem der oberen Luftwege kann zu einer lebensgefährlichen Kompression der Glottis führen.

- Beim *allergischen Ödem (Quincke)* können eine Bluteosinophilie und eine IgE-Erhöhung den Zustand begleiten oder nachträglich auftreten. In vielen Fällen ist das aus-

lösende Agens bekannt. Häufige medikamentöse Auslöser sind nichtsteroidale Antirheumatika, Azetilsalicylsäure, ACE-Hemmer, Röntgenkontrastmittel, Blutprodukte und Penizillin.

- Dem *medikamenteninduzierten Angioödem* können sowohl IgE-vermittelte Prozesse als auch zirkulierende Immunkomplexe und eine direkte Kaskadenaktivierung zugrunde liegen. Kutane und systemische Vaskulitiden und Paraproteinämien können ebenfalls mit Urtikaria und Angioödem einhergehen.
- Das *hereditäre Angioödem („angioneurotisches“ Ödem)* ist eine kapilläre Permeabilitätsstörung aufgrund eines angeborenen, autosomal-dominant vererbten Enzymmangels (C1-Esterase-Inhibitor). Die Krankheit äußert sich in relativ umschriebenen Ödemschüben, die sich vor allem an den Extremitäten, im Gesicht, im Larynxbereich (Tod durch Ersticken in ca. 25 % der Fälle) und im Gastrointestinaltrakt abspielen. Neben der Familienanamnese ist für die Diagnose die Bestimmung des C1-Esterase-Inhibitors entscheidend.
- *Erworbene Formen des C1-Esterase-Inhibitor-Mangels* kommen bei lymphoproliferativen Erkrankungen und beim systemischen Lupus erythematoses vor. Hier fehlt naturgemäß die positive Familienanamnese. Sowohl die hereditäre als auch die erworbene Form gehen mit einer Komplementerniedrigung einher.

### 23.4.7 Ischämisches und postischämisches Ödem

Beide Formen dürften auf einer ischämischen Kapillarwandschädigung beruhen. Nach erfolgreicher Wiedereröffnung der arteriellen Strombahn kommt es zu einer akuten peripheren Drucksteigerung, die auf eine vorgeschädigte Endstrombahn trifft und das passagere postischämische Ödem auslöst.

### 23.4.8 Ödem bei Sudeck-Dystrophie

Da zu dieser posttraumatischen Schwellung hartnäckige Schmerzen gehören, wird sie in Kap. 34.2 abgehandelt.

### 23.4.9 Höhenbedingte lokale Ödeme

Ödeme an Beinen, Handrücken und im Gesicht können im Rahmen der akuten Bergkrankheit (Kopfschmerz, Übelkeit, Schwindel, Schlafstörung) bei Aufenthalt in Höhen über 2500 m ü.M. mit einer Latenzzeit von 6–12 h auftreten. Bei Verbleiben in derselben Höhenregion verschwinden die Symptome in der Regel spontan. Wird trotz Beschwerden weiter aufgestiegen, kann ein bedrohliches Hirnödem oder Lungenödem entstehen.

### 23.4.10 Ödeme durch Artefakte

Bei unklaren Ödemen der Extremitäten ist auch an Artefakte zu denken. Durch *Selbststau* lässt sich eine ausgeprägte Schwellung erzeugen. Schnürfurchen an Oberarm und Oberschenkel sind diagnostisch wegweisend (► Abb. 23.6f).

Das sog. *Klopfödem* wird durch Hämmer auf den Handrücken hervorgerufen (Rentenbegehren). Manchmal ist das Anlegen eines Gipsverbandes notwendig, um die Hand vor den Manipulationen zu schützen, das Ödem zum Abklingen zu bringen und damit die richtige Diagnose zu stellen.

### Literatur

- [1] Avouac J, Fransen J, Walker UA et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. Ann Rheum Dis 2011; 70: 476–481
- [2] Bollinger A, Amann-Vesti BR. Fluorescence microtomography: diagnostic potential in lymphedema and basis for the lymphatic pressure and flow velocity. Lymphology 2007; 40: 52–62
- [3] Bollinger A, Franzek UK. Das dicke Bein. Dtsch med Wschr 1992; 117: 541–548
- [4] Cho S, Atwood E. Peripheral edema. Am J Med 2002; 113: 580–586
- [5] Fatourechi V. Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options. Am J Clin Dermatol 2005; 6: 295–309
- [6] Földi M, Földi E. Lehrbuch der Lymphologie. 7. Aufl. München: Urban & Fischer; 2010
- [7] Hoerauf A, Pfarr K, Mand S et al. Filariasis in Africa – treatment challenges and prospects. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 977–985
- [8] Imray C, Wright A, Subudhi A et al. Acute mountain sickness: Pathophysiology, prevention, and treatment. Prog Cardiovasc Dis 2010; 52: 467–484
- [9] International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. Lymphology 2013; 46: 1–11
- [10] Kay A, Davis CL. Idiopathic edema. Am J Kidney Dis 1999; 34: 405–423
- [11] Lantos PM. Chronic Lyme disease. Infect Dis Clin North Am 2015; 29: 325–340
- [12] Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C et al. A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. Acad Emerg Med 2014; 21: 469–484
- [13] Partsch H. Practical aspects of indirect lymphography and lymphoscintigraphy. Lymphat Res Biol 2003; 1: 71–73
- [14] Rabe E. Das artifizielle Lympödem aus klinischer Sicht. Wien Med Wochenschr 1999; 149: 95
- [15] Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. Am J Med 2006; 119 (Suppl. 1): S47–S53
- [16] Siddall EC, Radhakrishnan J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. Kidney Int 2012; 82: 635–642
- [17] Tiwari A, Cheng KS, Button M et al. Differential diagnosis, investigation, and current treatment of lower limb lymphedema. Arch Surg 2003; 138: 152–161
- [18] White RD, Weir-McCall JR, Budak MJ et al. Contrast-enhanced magnetic resonance lymphography in the assessment of lower limb lymphoedema. Clin Radiol 2014; 69: e435–444

# Kapitel 24

## Veränderungen in Körpergewicht, Körperbau und Körpergröße

24.1 Gewichtszu- und -abnahme	772
24.2 Körpergröße	786



# 24 Veränderungen in Körpergewicht, Körperbau und Körpergröße

## 24.1 Gewichtszu- und -abnahme

P. M. Suter

### 24.1.1 Gewichtszunahme Überblick und Einteilung

#### Kernpunkte



- Positive und negative Gewichtsschwankungen sind häufig und stellen ein Leitsymptom verschiedener Erkrankungen dar. Die Regulation der Nahrungszufuhr ist komplex, sodass Gewichtsveränderungen immer eine multifaktorielle Ursache haben und im Praxisalltag nicht ignoriert werden dürfen.
- Die Differenzialdiagnose der Gewichtszunahme ist einfach und meistens durch eine unausgewogene Energiebilanz hervorgerufen, nur selten durch sekundäre Ursachen (z. B. Hypothyreose).
- Eine Gewichtszunahme kann durch eine Zunahme der Fettmasse, Muskelmasse oder auch des Körperwassers bedingt sein.
- Eine exakte Anamnese (inklusive Essverhalten) und die körperliche Untersuchung sind die wichtigsten initialen Grundsteine in der Diagnostik und Therapie.
- Die wichtigsten differenzialdiagnostischen Gruppen der Gewichtszunahme umfassen den „einfachen“ Kalorienüberkonsum, endokrine Störungen, eine pharmakaassoziierte Gewichtszunahme, diverse psychiatrische Erkrankungen oder auch einen Rauchstopp.
- Eine Glukokortikoid- und Psychopharmakotherapie ist häufig mit einer Gewichtszunahme verbunden. Die Rezeptierung dieser Medikamente sollte, wenn immer möglich, mit einer gewichtsrelevanten präventiven Verhaltensinstruktion einhergehen.

► **Epidemiologie.** Eine Gewichtszunahme im Verlaufe des Lebens ist ein Charakteristikum der modernen Konsumgesellschaft. So sind in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, geografischer Region und Begleiterkrankungen bis zu 50 % der adulten Population übergewichtig ( $BMI \geq 25-29,9 \text{ kg/m}^2$ ) und bis zu 15 % adipös ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). In der 5. Lebensdekade hat die Hälfte der Population einen  $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ . Es ist somit nicht überraschend, dass ein großer Teil der Population wegen ihrer Gewichtszunahme beunruhigt ist und ärztliche Hilfe sucht. Bis zu 50 % einer adulten Normalpopulation äußern den Wunsch, ihr Gewicht zu reduzieren, und 20–60 % ge-

ben den Versuch einer gewollten Gewichtsabnahme im laufenden Jahr an. Leider ist die gewollte Gewichtsabnahme meist nicht nachhaltig und ein Gewichts-Rebound ist die Regel. Repetitive Gewichtsschwankungen entsprechen dem „Jo-Jo-Dieting“, das mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden sein kann.

► **Pathophysiologie.** Eine Gewichtszunahme kann bedingt sein durch:

- Zunahme der Fettmasse
- Zunahme der fettfreien Masse (Lean Body Mass, Muskulatur)
- Zunahme des Körperwassers (s. Kap. 23)

Eine Gewichtszunahme *ohne* spezifische Begleitsymptome ist eine typische Konstellation und ist meistens durch eine nicht ausgewogene Energiebilanz, d. h. über dem Bedarf liegende Energiezufuhr und/oder ungenügenden Energieverbrauch, verursacht (► Tab. 24.1). Eine relevante Gewichtszunahme infolge einer positiven Stickstoffbilanz mit Zunahme der Muskelmasse ist im Praxisalltag eine Rarität.

Die korrekte Einschätzung des Energiebedarfs, d. h. der Energiezufuhr und des Energieverbrauchs, ist schwierig und viele Patienten sind damit überfordert, sodass sie eine eigentlich „physiologische“ Gewichtszunahme aufgrund des modernen Lebensstils als krankhaft wahrnehmen und ärztliche Hilfe suchen. Die Patienten haben für die Gewichtszunahme keine Erklärung („ich esse praktisch nichts“) und sind entsprechend beunruhigt. Eine Gewichtszunahme ist ein klinisches Zeichen, es ist keine Erkrankung. Ein ausgeprägtes Übergewicht in Kombination mit Komorbiditäten lässt die Gewichtszunahme zur Krankheit werden.

Nur wenige Adipositasformen, die in der Regel in der Kindheit diagnostiziert werden, sind genetisch bedingt. Zwischen monogenetischen und polygenetischen Adipositasformen besteht ein Kontinuum, und auch eine mögliche genetische Prädisposition kann je nach phänotypischem Merkmal nur 10–50 % des Übergewichtes erklären.

#### Merke



Eine genetische Prädisposition in Kombination mit der modernen obesigenen Umgebung, die den Überkonsum von energiereichen Nahrungsmitteln und körperlicher Inaktivität fördert, ist die wahrscheinlichste Ursache der aktuellen Adipositaspandemie und erklärt auch den größten Teil der Gewichtszunahme auf Individualbasis.

Tab. 24.1 Differenzialdiagnose der Gewichtszunahme.

Ursachen	Überlegungen und anamnestische Hinweise	Klinik	Aufarbeitung, differenzialdiagnostische Überlegungen
<b>Kalorienüberkonsum</b>			
positive Energiebilanz durch Kalorienüberkonsum und/ oder ungenügende körperliche Aktivität	langsame kontinuierliche Gewichtszunahme	ohne besondere Begleitsymptome („primäres Übergewicht/Adipositas“)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esstagebuch</li> <li>• Erfassung der körperlichen Aktivität (Schrittzähler, GPS-basiertes Assessment)</li> <li>• Stimulustagebuch, Erfassung der exekutiven Funktion</li> </ul>
polygenetisch bedingtes Übergewicht	diese Formen entsprechen meist der „primären“ Adipositas		<ul style="list-style-type: none"> <li>• genetische Prädisposition wird erst in einer obesiogenen Umgebung wirksam</li> </ul>
<b>endokrine Störungen</b>			
Hypothyreose	primär oder zentral? Gewichtszunahme sehr variabel	Müdigkeit, Inappetenz, Bradykardie, Kälteintoleranz, trockene Haut und Haarausfall, Obstipation	TSH, fT <sub>4</sub> /fT <sub>3</sub>
Morbus Cushing		stammbeinte Adipositas, Mondgesicht, Büffelnacken, Striae abdominalis, Bluthochdruck, diabetische Stoffwechsellage, Steroidakne, Muskelschwäche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• idealer Screening-Test: 23-Uhr-Speichelcortisol (Sensitivität/Spezifität: 93 %/96 %)</li> <li>• 24-h-Urincortisol, oder/und 1 mg (&gt;90 kg: 2 mg) Dexamethason-Suppressionstest</li> </ul>
polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS)	Anamnese mit Menstruationsabnormalitäten, Anovulation, Infertilität und metabolischen Störungen	hyperandrogene Symptome (Akne, Alopezie, männliches Behaarungsmuster), Übergewicht/Adipositas, Hirsutismus, unregelmäßige oder fehlende Menstruation, metabolisches Syndrom, Insulinresistenz, häufig Schlafapnoe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testosteron, LH/FSH-Ratio, Sexhormone-Binding-Globulin</li> <li>• Abdomenultraschall (polyzystische Ovarien?)</li> </ul>
Hypogonadismus	Häufigkeit nimmt mit dem Alter (Prävalenz bei älteren Männern 20–40 %) zu, oftmals mit Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert		<ul style="list-style-type: none"> <li>• primärer Hypogonadismus (tiefes Plasmatestosteron, hohes FSH und LH) vs.</li> <li>• sekundärer Hypogonadismus (Testosteron tief, LH und FSH normal)</li> </ul>
<b>pharmakaassoziiert</b>			
Psychopharmaka	Antipsychotika (Olanzapin, Risperidon, Quetiapin), Antidepressiva, SSRI (Sertralin, Paroxetin, Mirtazapin), Antiepileptika, Lithium	Gewichtszunahme bei > 30 % der Patienten, Olanzapin hat den stärksten Effekt (> 60 %)	oft vermehrte Energiezufuhr bei depressiver Grundstimmung unabhängig von Antidepressiva-Einnahme
Antidiabetika	Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Glinide, Insulin		
Glukokortikoide	Risikoanstieg ab Tagesdosis von 5–7,5 mg Prednison (bzw. Äquivalent eines anderen Steroids)		konsequente fettarme und in Abhängigkeit von der körperlichen Aktivität kohlenhydratreduzierte, bedarfsadaptierte Ernährung
Anabolikaabusus im Sport	„Kraftsportler“, Verwendung von Androgenen, Wachstumshormonen, anderen „Muskelaufbau“-Präparaten (Performance Enhancers), Anti-Aging-Therapie	auffallend „kräftiger athletischer“ Körperhabitus, Gynäkomastie, akneiforme Hautläsionen	aktives Erfragen notwendig
andere Pharmaka	Antihistaminika, Betablocker (Propranolol, Atenolol, Metoprolol), Pharmaka, die zu vermehrter Wassereinlagerung führen (NSAR, Alphablocker)		



**Tab. 24.1** Fortsetzung

Ursachen	Überlegungen und anamnestische Hinweise	Klinik	Aufarbeitung, differenzialdiagnostische Überlegungen
<b>Anderes</b>			
Rauchstopp	typische Anamnese		Nikotin wirkt antidepressiv, oft auch Wiederaufnahme des Rauchens zur „Therapie“ einer Depression
psychiatrische Erkrankungen:			
• Essstörungen			
• Bulimia nervosa			
• Depression			
• Night-Eating-Syndrom			
• soziale Isolation			
Schwangerschaft	fehlende Menstruation		Schwangerschaftstest
hypothalamische Erkrankungen	sehr selten; aufgrund einer hypothalamischen Erkrankung/Schädigung können periphere Signale bzgl. der Energiebilanz nicht verarbeitet werden; Schädel-Hirn-Trauma in der Anamnese? Tumor (z. B. Kraniopharyngiom); ein Thalamusinfarkt kann u. a. eine Dysgeusie hervorrufen	schnelle Gewichtszunahme, ausgeprägte Hyperphagie, hormonelle Störungen, verminderter Ruheenergieverbrauch	diverse hormonelle Störungen

FSH: follicelstimulierendes Hormon, fT<sub>3</sub>: freies Trijodthyronin, fT<sub>4</sub>: freies Thyroxin, LH: luteinisierendes Hormon, NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon

**Tab. 24.2** Häufigste Ursachen von Gewichtszunahme.

Ursache	Erläuterung
Wassereinlagerung	Herzinsuffizienz
positive Energiebilanz	infolge Kalorienüberkonsums
Pharmaka	z. B. Psychopharmaka, Steroide

Endokrine Störungen als Ursache einer Gewichtszunahme (► Tab. 24.1) sind selten (z. B. beträgt die geschätzte Inzidenz des Morbus Cushing 1/100 000).

► Tab. 24.1 gibt einen Überblick über das Ursachenspektrum der Gewichtszunahme, ► Tab. 24.2 fasst die häufigsten Ursachen kurz zusammen.

## Differenzialdiagnostisches Management

Die Basisuntersuchung bei Gewichtszunahme umfasst (► Tab. 24.3):

- exakte Anamnese, kompletter internistischer Status mit Basislabor (inklusive TSH)
- Messung des Körpergewichts (ohne Kleider und ohne Schuhe, kein Erfragen des Gewichts!) und der Körpergröße (Berechnung des Körpermassenindex [BMI, Body Mass Index] in kg/m<sup>2</sup>)
- Messung des Bauch- und Hüftumfangs im Stehen

Nicht zu den Standarduntersuchungen zählen gezielte Umfangsmessungen (z. B. Oberarmumfang, Unterschenkelumfang, Hautfaltendicke) sowie die Bestimmung der Körperfzusammensetzung mittels Bioimpedanzanalyse (BIA).



### Merke

Die exakte Anamnese und die körperliche Untersuchung sind die wichtigsten initialen Grundsteine, die das weitere Prozedere bestimmen. Die biochemische Diagnostik einer Gewichtszunahme hängt vom klinischen Verdacht ab; ein Basislabor ist angezeigt. Bei Frauen im reproduktiven Alter muss immer auch an die Möglichkeit einer Schwangerschaft gedacht werden.

► Tab. 24.4 zeigt, wie weitere, im Rahmen der Basisuntersuchungen auffallende (Leit-)Symptome die Differenzialdiagnose der Gewichtszunahme einengen. Die Abklärung der Gewichtszunahme erfolgt in der Regel ambulant.

Die Ursachen für eine Gewichtszunahme sind in ► Abb. 24.1 zusammengefasst. Ein paar ausgewählte Ursachen werden nachfolgend näher erläutert.

Tab. 24.3 Basisdiagnostik bei Gewichtszunahme.

Untersuchung	Details	Erläuterungen
Anamnese	exakte Dokumentation des Gewichtsverlaufs (Kleidergröße, alte Fotos etc.)	kontinuierliche Gewichtszunahme über mehrere Jahre spricht für primäre Adipositas und schließt sekundäre Ursachen meist aus
	bei abrupt aufgetretener Gewichtszunahme: „Life-Events“, neue organische Erkrankungen, neue Pharmaka (s. ▶ Tab. 24.5)?	typische „Life-Events“: Scheidung, Tod eines Partners, andere psychologische Traumata, berufliche Veränderungen
	Veränderungen im Lebensstil	Essmuster, Tagesrhythmus/Schlafverhalten, körperliche Inaktivität, Alkohol- und Nikotinkonsum
körperliche Untersuchung, Fettverteilungsmuster	Fettablagerung in allen Körperregionen	Ursache meist überschüssig zugeführte Energie
	abdominale Fettablagerung	Risikofaktoren: Alter, männliches Geschlecht, körperliche Inaktivität, Alkohol-/Nikotinkonsum
	Zunahme der Muskelmasse, „athletischer“ Körperhabitus	„Kraftsportler“, Anabolikaabusus?
	stammbetonte Adipositas, Mondgesicht, Büffelnacken, Striae abdominal	möglicher Hinweis auf Cushing-Syndrom oder chronische Glukokortikoidtherapie
Laboruntersuchungen	Differenzialblutbild, Nüchtern-BZ/HbA <sub>1c</sub> , Nierenwerte, Kalium, Kalzium, CRP/BSG, Leberwerte mit Cholestaseparametern, Pankreaswerte (Amylase), LDH, AP, Schilddrüsenfunktion (TSH, fT <sub>4</sub> , fT <sub>3</sub> ), Ferritin, Urinstatus/-sediment	Hormonuntersuchungen bei entsprechendem klinischem Verdacht (Cortisol, Testosteron, FSH, LH, s. ▶ Tab. 24.1)

AP: alkalische Phosphatase, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, BZ: Blutzucker, CRP: C-reaktives Protein, FSH: follicelstimulierendes Hormon, fT<sub>3</sub>: freies Trijodthyronin, fT<sub>4</sub>: freies Thyroxin, LDH: Laktatdehydrogenase, LH: luteinisierendes Hormon, TSH: Thyreotropin-stimulierendes Hormon

Tab. 24.4 Einengung der Differenzialdiagnose der Gewichtszunahme bei gleichzeitigem Vorhandensein anderer (Leit-)Symptome.

Gewichtszunahme	Verdachtsdiagnose
plus periphere Ödeme und Atemnot	Herzinsuffizienz
plus exzessive Kalorienzufuhr und körperliche Inaktivität	Adipositas simplex
plus Mondgesicht, Büffelnacken, stammbetonte abdominale Adipositas, Hypertonie, Diabetes	Morbus Cushing
plus Libidoverlust, Impotenz und Testosteronmangel	Hypogonadismus
plus Kälteintoleranz und Bradykardie	Hypothyreose

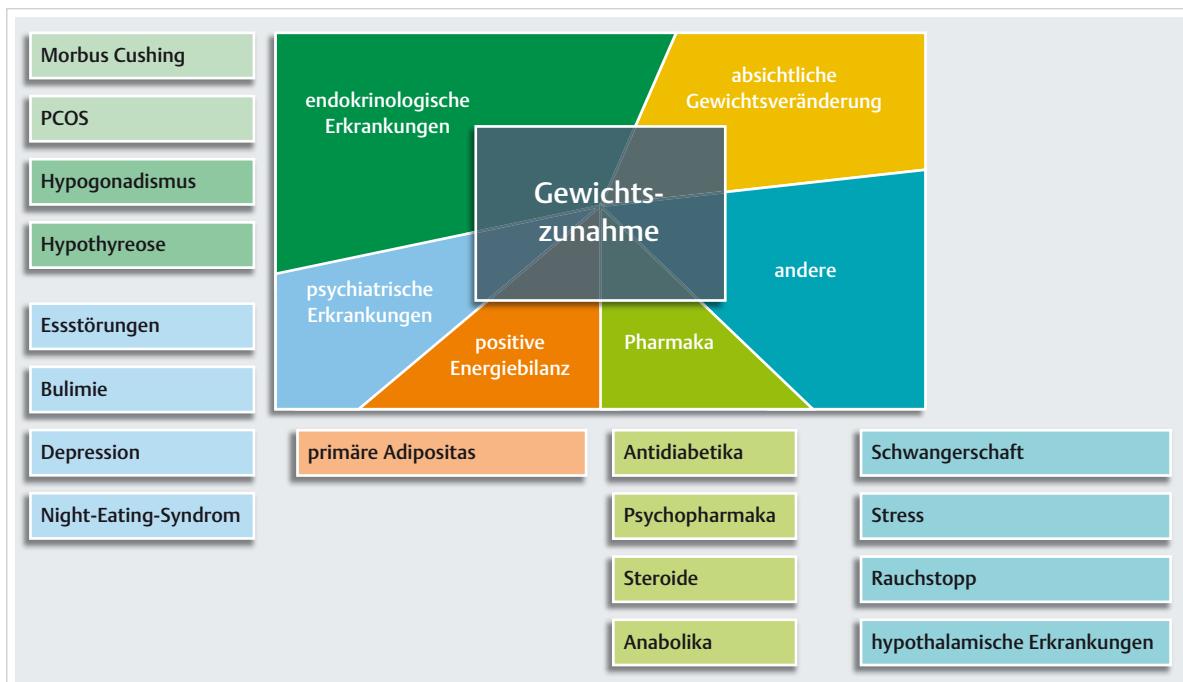


Abb. 24.1 Synopse der Ursachen für Gewichtszunahme. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen. PCOS: polyzystisches Ovarialsyndrom.



## Ausgewählte Ursachen der Gewichtszunahme

### Kalorienüberkonsum

Die Einschätzung der Energiezufuhr ist schwierig und viele übergewichtige Patienten „essen praktisch nichts“. Eine untergewichtige Person überschätzt die Energiezufuhr, während eine übergewichtige Person die Energiezufuhr unterschätzt. Dasselbe betrifft den Energieverbrauch durch körperliche Aktivität. Diese typische verhaltens- und wahrnehmungsspezifische Konstellation erschwert die differenzialdiagnostische Aufarbeitung und Therapie einer Gewichtszunahme.

► **Essstörungen.** Eine Schlüsselfrage ist die Frage nach der Ursache des Überkonsums: Warum isst der Patient über seinem Bedarf? Meistens liegt eine Essstörung vor, die auf spezifische Ursachen (z. B. Depression, Stresskontrolle, Unzufriedenheit und Langeweile, zirkadiane Desynchronisation u.a.) zurückzuführen ist. Viele Übergewichtige haben allerdings eine Bulimia nervosa. Eine kurSORISCHE Ernährungsanamnese (Essmuster bezüglich Energiedichte, Menge, Häufigkeit, Umstände des Konsums) gehört zum Aufarbeiten. Abendliches und nächtliches Essen muss erfragt werden.

► **Night-Eating-Syndrom.** Das klassische „Night-Eating-Syndrom“ (NES) zeigt eine typische Psychopathologie in Kombination mit einer vermehrten (unkontrollierten, z. T. somnambulischen) Nahrungszufuhr. Das NES ist ein komplexes Syndrom mit pathologischer zirkadianer Rhythmik und vermehrter abendlicher bzw. nächtlicher Nahrungszufuhr (> 25 % der Energiezufuhr) sowie mindestens 2 Episoden pro Woche von nächtlichem unkontrolliertem Essen, verbunden mit einer negativen emotionalen Komponente. Die diagnostischen Kriterien für das NES sind im Fluss und mehrere Hauptkriterien müssen für die Diagnosestellung erfüllt sein. Oftmals steckt hinter dem klassischen NES eine schwerere nicht diagnostizierte Psychopathologie. Eine abendliche vermehrte Energiezufuhr vor dem TV-Gerät ist kein NES.

### Endokrinologische Erkrankungen

Auch wenn die Inzidenz der Hypothyreose mit dem Alter zunimmt, soll diese bei allen – auch jüngeren – Patienten aktiv gesucht werden. Die klinischen Symptome sind nicht immer typisch. Dasselbe gilt auch für den Morbus Cushing. Zudem ist für viele Patienten der Nachweis einer normalen endokrinen Funktion motivationstherapeutisch hilfreich.

### Rauchstopp

Ein Rauchstopp kann mit einer ungewollten Gewichtszunahme von 2–15 kg verbunden sein. In epidemiologischen Studien haben Raucher ein geringeres Körpergewicht als Nichtraucher. Nikotin erhöht den Ruheenergieverbrauch (Erhöhung um ca. 8 %) infolge erhöhter Katecholaminsekretion und Stimulation von mitochondrialen Entkopplungsproteinen der Atmungskette (UCP). Zusätzlich beeinflusst Nikotin die Appetitregulation durch zentralnervöse Effekte. Je ausgeprägter die Nikotinabhängigkeit, desto ausgeprägter die Gewichtszunahme bei Rauchstopp. Für viele Patienten hat das Rauchen entsprechend eine „gewichtsregulatorische Bedeutung“, was den Rauchstopp erschwert und/oder den Nikotin-Rebound nach Abstinenz fördert.

### Andere Lebensstilfaktoren

**Körperliche Aktivität** ist für die kurzfristige (d. h. tägliche) Korrektur von einer über dem Bedarf liegenden Energiezufuhr von regulatorischer Bedeutung. In der Regel ist die auf einzelne Esssituationen bezogene zu hohe Kalorienzufuhr gering, sodass diese durch einen vermehrten Energieverbrauch einfach zu korrigieren wäre (Faustregel Energieverbrauch durch Laufen oder Gehen:  $1 \text{ kcal} \times \text{kg Körpergewicht}^{-1} \times \text{km}^{-1}$ ). Eine quantitative Erfassung der körperlichen Aktivität kann mittels eines Pedometers oder mit mobiltelefonbasierten Apps erfasst werden.

**Alkoholkonsum** supprimiert die Lipidoxidation und fördert die Zunahme der Fettmasse. Typischerweise fördert der Alkohol die abdominale Adipositas („Pseudo-Cushing“).

Eine Desynchronisation der *zirkadianen Rhythmik*, ein Schlafmangel und/oder *Schlafdisruption* infolge Schichtarbeit oder bei „sozialem Jetlag“ führen zu hormonellen und metabolischen Veränderungen, Alterationen in der Appetitregulation und zu einer Gewichtszunahme. Eine *Schlafapnoe* kann durch ähnliche Mechanismen eine Gewichtszunahme bewirken.

### Medikamente

Verschiedene Medikamente können eine Gewichtszunahme verursachen (s. ► Tab. 24.1), wobei die genauen pathophysiologischen Mechanismen meist nicht ausreichend bekannt sind. ► Tab. 24.5 erläutert die wichtigsten Substanzgruppen. Die Verschreibung dieser Pharmaka sollte stets von einer gewichtsrelevanten präventiven Verhaltenstherapie begleitet werden.

### Bulimia nervosa

Die Bulimia nervosa (Ess-Brech-Sucht) ist charakterisiert durch wiederkehrende „Essattacken“ mit Kontrollverlust bei Patienten mit einem  $\text{BMI} > 17,5 \text{ kg/m}^2$ : Eine Bulimia nervosa [5], [6] liegt vor, wenn während 3 Monaten wöchentlich mindestens  $\geq 2$  Essattacken auftreten. Während

**Tab. 24.5** Medikamente, deren Einnahme häufig mit einer Gewichtszunahme verbunden ist.

Substanzgruppe	Substanzen	Gewichtszunahme	Mechanismen
Zweit-Generations-Antipsychotika	z. B. Clozapin, Olanzapin	in den ersten Monaten am größten, kann über Monate persistieren <sup>1</sup> ; auch Dyslipidämie und Hyperglykämie	Appetit ↑, Energiezufuhr ↑, Fettmasse ↑, hormonelle Veränderungen
Antidepressiva	z. B. Sertralin, Paroxetin, Mirtazapin		
Antiepileptika	Carbamazepin, Valproat, Gabapentin, Pregabalin, Levetiracetam	einige Kilogramm	
Antidiabetika	Sulfonylharnstoffe, Glitazone, Glinide, Insulin	mehrere Kilogramm	Glukosurie ↓, veränderte Appetitregulation, vermehrte Zwischenmahlzeiten
Glukokortikoide	Dauertherapien mit ≥ 5–7,5 mg Prednisonäquivalent	v. a. abdominal <sup>2</sup>	Veränderungen von Appetitregulation, Fettzellstoffwechsel, Thermo- genese
Antihistaminika			H <sub>1</sub> -Rezeptor Blockade → Appetit ↑

<sup>1</sup> Risikofaktoren: tiefer BMI, Schweregrad der Depression, Vorliegen psychotischer Symptome<sup>2</sup> Risikofaktoren: Ausgangs-BMI, weibliches Geschlecht, positive Energiebilanz

dieser Essattacken konsumieren die Patienten unkontrolliert disproportional große Mengen verschiedenster Nahrungsmittel in kurzer Zeit. Nach diesen Attacken von unkontrollierter Energiezufuhr kommen diverse Kompensationsstrategien zum Zug, wie z. B. Erbrechen, Laxativa oder auch Einläufe. Die Patienten sind meist normalgewichtig, fühlen sich aber (unabhängig vom Körpergewicht) immer zu dick. Das klinische Vollbild oder auch atypische Formen der Bulimia nervosa finden sich auch bei bis zu 30 % der Patienten mit Übergewicht und Adipositas und müssen entsprechend aktiv gesucht werden.

Beim Vorhandensein der „Essattacken“ ohne Kompensationsmechanismen spricht man von einer atypischen Bulimia nervosa. Diese klinische Konstellation entspricht – wie auch eine atypische Anorexia nervosa – einer *nicht näher bezeichneten Essstörung* (EDNOS, Eating Disorder not otherwise specified).

## 24.1.2 Gewichtsabnahme

### Überblick und Einteilung

#### Kernpunkte



- Positive und negative Gewichtsschwankungen sind häufig und stellen ein Leitsymptom verschiedener Erkrankungen dar. Die Regulation der Nahrungszufuhr ist komplex, sodass Gewichtsveränderungen immer eine multifaktorielle Ursache haben und im Praxisalltag nicht ignoriert werden dürfen.
- Die Differenzialdiagnose ungewollter Gewichtsabnahme ist weitläufig und komplex.
- Ein gewollter Gewichtsverlust bei Übergewicht ist problemlos, abgesehen von der oft fehlenden Nachhaltigkeit.

- Eine ungewollte Gewichtsabnahme von ≥ 5 % des Körpergewichtes bei normalem Körpergewicht im Verlaufe von 6–12 Monaten sowie von ≥ 2 % des Körpergewichts bei vorbestehendem Untergewicht gelten als abklärungsbedürftige Gewichtsabnahme. Die Differenzialdiagnose einer ungewollten Gewichtsabnahme ist schwierig und umfasst viele – teils schwer zu erfassende – Ursachen.
- Die 6 häufigsten Ursachenkomplexe für einen ungewollten Gewichtsverlust sind maligne Neoplasien (z. B. gastrointestinal, Lymphome, Lungenkrebs), nicht neoplastische Gastrointestinalerkrankungen (Maldigestion, Malabsorption, chronisch entzündliche Darmerkrankungen), Infektionen und (systemische) inflammatorische Erkrankungen, Depression und andere psychiatrische Erkrankungen sowie Pharmaka. Bei bis zu 50 % der Patienten findet sich keine Ursache.
- Ungefähr ab dem 40. Lebensjahr nimmt aufgrund von Veränderungen in der Muskelprotein-Synthese-Kapazität die Muskelmasse um 0,2–0,3 % pro Jahr ab. So nimmt der Anteil an sog. „normalgewichtigen sarkopenen Patienten“ zu, die trotz ihrer Normalgewichtigkeit (mit allerdings geringerer Muskelmasse) ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko haben.

► **Altersabhängigkeit.** In Populationsstudien steigt das Körpergewicht bis in die 5.–6. Dekade an, danach fällt es infolge von physiologischen Altersveränderungen (hormonelle Effekte, Abnahme der Muskelmasse und des Ruheenergieverbrauchs) sowie krankheitsbedingt ab. Bei älteren Menschen zeigt sich nach der 6. Dekade ein Gewichtsverlust von bis zu 0,5 % pro Jahr. Der prozentuale Anteil eines ungewollten Gewichtsverlustes nimmt entsprechend mit zunehmendem Alter „physiologischerwei-



**Tab. 24.6** Allgemeine Differenzialdiagnose der ungenügenden Energiezufuhr bei Gewichtsabnahme.

Ursachen	Überlegungen und anamnestische Hinweise	Klinik	Aufarbeitung, differenzialdiagnostische Überlegungen
gewollte Energie-restriktion	gewollte Energierestriktion, ohne dies dem Arzt zu sagen		
krankheitsbedingte Energierestriktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anorexia nervosa</li> <li>Systemerkrankungen</li> <li>Gastrointestinalerkrankungen (Ösophagitis, Ulkuserkrankung, Motilitätsstörungen, entzündliche Darmerkrankungen u. a.)</li> <li>koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz</li> <li>Niereninsuffizienz</li> <li>Neoplasien</li> <li>Depression und andere psychiatrische Erkrankungen</li> <li>primäre und sekundäre Geschmacks- und Geruchsstörungen</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Inappetenz oft paraneoplastisch oder bei inflammatorischen Erkrankungen</li> <li>Geschmacks- oder Geruchsstörung als Frühsymptom bei Morbus Parkinson oder paraneoplastisch</li> <li>Geschmacks- und Geruchsveränderungen häufig bei Hypothyreose und Diabetes mellitus Typ 2 (Persistenz trotz Therapie)</li> </ul>
ungenügende Kalorien-zufuhr ohne Grund-/Begleiterkrankung	sozioökonomische Faktoren: fehlende finanzielle Mittel, soziale Isolation		
ungenügende Absorption	DD Maldigestion vs. Malabsorption (s. Kap. 11.4.3)		
vermehrte Ausscheidung	Glukosurie, Medikation mit SGLT-2-Inhibitoren, Steatorrhö		
vermehrter Bedarf	als B-Symptom bei Malignomen (zytokininduziert), chronische Infektionen mit/ohne Temperaturerhöhung, Schwangerschaft, Rauchen	Erhöhung der Körperkerntemperatur um + 1 °C erhöht den Energieverbrauch um 10–13 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>CRP/BSG/Immunkomplex</li> <li>Immunelektrophorese</li> <li>Differenzialblutbild</li> <li>(Komplement C3/C4)</li> <li>aktive „Fokussuche“</li> </ul>

BSC: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, SGLT: Sodium-dependent Glucose Cotransporter

se“ zu. Initial ist dieser Gewichtsverlust unmerklich und wird dann plötzlich mit Besorgnis wahrgenommen, was wohl auch den relativ großen Anteil an ätiologisch unklaren ungewollten Gewichtsverlusten mit zunehmendem Alter erklärt. Ab ca. dem 40. Lebensjahr nimmt die Muskelproteinsynthese infolge von altersspezifischen Veränderungen ab. Infolgedessen nimmt der Anteil an „normalgewichtigen sarkopenen Patienten“ zu, die trotz ihrer Normalgewichtigkeit (mit allerdings geringer Muskel- und erhöhter Fettmasse) ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko haben.

► **Pathophysiologie.** Für jede Gewichtsabnahme braucht es ein Energiedefizit. Das Energiedefizit kann durch 4 Hauptmechanismen bedingt sein (► Tab. 24.6):

- verminderte Zufuhr
- verminderte Absorption
- vermehrter Verbrauch und Bedarf (erhöhter Ruhestoffwechsel, Hyperthyreose, hypermetabol Stoffwechsel-lage)
- erhöhter „Verlust“ (z. B. Glukosurie oder Malabsorption)

Eine Temperaturerhöhung von + 1 °C ist mit einer Zunahme des Energieverbrauchs um ca. 10–13 % verbunden.

Die Unterscheidung zwischen „nur“ ungenügender Energiezufuhr und der Kombination von verminderter Zufuhr und hypermetabol Stoffwechsel kann wegweisend sein. Bei einem tumorinduzierten Gewichtsverlust findet sich in der Regel beides, oftmals mit gleichzeitigem Verlust der Muskelmasse infolge von Zytokineffekten auf den Muskelproteinstoffwechsel.

Ein Gewichtsverlust aufgrund einer negativen Energiebilanz entspricht dem klassischen „Wasting“; ein Gewichtsverlust infolge einer katabolen Erkrankung mit Hyperzytokinämie, systemischer Inflammation und auch beeinträchtigter Immunlage wird als *Kachexie* bezeichnet. Je nach Grunderkrankung und Krankheitsstadium findet sich im Verlauf ein Mischbild.

Eine ungenügende Nahrungszufuhr, die als Appetitlosigkeit (d. h. Inappetenz oder *Anorexie*) zusammengefasst wird, kann auf Übelkeit mit/ohne Erbrechen, gestörtes Geschmacks-/Geruchsempfinden, frühes Sättigungsgefühl, spezifische Nahrungsmittelaversionen, Schluckstörungen oder auch postprandiale Beschwerden zurückgeführt werden. Ein Appetitverlust kann auch ein Proxymarker für ein psychiatrisches Leiden (Depression, beginnende Demenz, beginnender Morbus Parkinson u. a.) oder sozioökonomische Probleme sein. Die Erfassung der

Inappetenz ist zielführender als die Frage nach der Nahrungszufluhr.

### Merke



Bei multimorbidien Patienten darf nicht vergessen werden, dass ggf. mehrere Ursachen für einen ungewollten Gewichtsverlust vorliegen. Das gleichzeitige Vorliegen einer banalen und ernsthafteren Ursache sollte nicht übersehen werden.

### Merke



Eine Gewichtsabnahme von  $\geq 5\%$  des Körpergewichtes bei normalem Körpergewicht im Verlauf von 6–12 Monaten sowie von  $\geq 2\%$  des Körpergewichts bei vorbestehender Untergewichtigkeit gilt als abklärungsbedürftig. Ein  $> 10\%$ iger ungewollter Gewichtsverlust muss immer abgeklärt werden.

► **Gewollter Gewichtsverlust.** Ein exzessiver gewollter Gewichtsverlust bei Normalgewichtigen kann ein Hinweis auf eine Essstörung sein. Ein gewollter Gewichtsverlust bei Übergewicht ist im Praxisalltag kein Problem, abgesehen von einer meist fehlenden Nachhaltigkeit.

► **Ungewollter Gewichtsverlust.** Über eine ungewollte Gewichtsabnahme berichten ca. 3–15% der internistischen Patienten. Die Prävalenz variiert in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, geografischer Region, Definitionskriterien des Gewichtsverlustes und auch der Studiendauer zwischen 5 und 10% bei jüngeren Patienten und nimmt mit dem Alter (z.T. aus physiologischen Gründen) auf bis zu 50% zu. Eine ungewollte Gewichtsabnahme kann ein sensitiv klinisches Zeichen einer ernsthafteren Erkrankung sein.

Der Grenzwert von 5 kg Gewichtsverlust zur Definition eines abklärungsbedürftigen Gewichtsverlustes sollte verlassen werden, zumal der Stellenwert eines Gewichtsverlustes vom Ausgangsgewicht abhängig ist.

Die Differenzialdiagnose des ungewollten Gewichtsverlustes ist weitläufig (► Tab. 24.7) und bleibt in nahezu 30–50% der Fälle trotz Abklärungen ohne Diagnose. Die häufigsten 6 Ursachenkomplexe für einen ungewollten Gewichtsverlust zeigt ► Tab. 24.8.

Typischerweise findet sich ein Gewichtsverlust auch bei ungenügend therapierten Lungenerkrankungen wie COPD oder bei Herzinsuffizienz, was z.T. auf Zytokinfekte und auf den mit der Nahrungszufluhr verbundenen erhöhen Sauerstoffbedarf und damit klinischer Verschlechterung während/nach dem Essen zurückzuführen ist. Der Patient fühlt sich besser, wenn er nur wenig isst, da Essen „zu anstrengend wird“.

**Tab. 24.7** Spezielle Differenzialdiagnose der ungewollten Gewichtsabnahme.

Ursachen	Überlegungen und anamnestische Hinweise	Klinik	Aufarbeitung, differenzialdiagnostische Überlegungen
<b>endokrine Ursachen</b>			
Hyperthyreose	typische Klinik, vermehrter Energieverbrauch	Tachykardie, neu aufgetretenes Vorhofflimmern, Schwitzen, Wärmeintoleranz, vermehrter Appetit und Heißhunger	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TSH, fT<sub>4</sub>, fT<sub>3</sub></li> <li>• Anti-TSH-Rc-AK (TRAK)</li> <li>• Anti-Thyreoperoxidase-AK (anti-TPO = antimikrosomale AK)</li> <li>• Anti-Thyreoglobulin-AK</li> </ul>
Diabetes mellitus (unkontrolliert)	vermehrter Verlust von Energie im Urin		Nüchtern-BZ, HbA <sub>1c</sub> , Glukosurie
Morbus Addison	charakteristische klinische Präsentation, primäre oder sekundäre NNR-Insuffizienz?	Schwäche, Müdigkeit, Hypotonie, Hautpigmentierung, Elektrolytstörungen	Plasmacortisol, ACTH und Elektrolyte
Phäochromozytom	typische Anamnese kann fehlen, Mimikry-Symptomatik oder nur Gewichtsverlust möglich		freie/totale Metanephrine im Plasma
<b>Karzinome</b>			
Neoplasien jeglicher Art	am häufigsten gastrointestinale Neoplasien (Kolon), HCC, Bronchus-, Mamma-, Ovarial-, Prostatakarzinom, Lymphome		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inappetenz ist typisches paraneoplastisches Symptom</li> <li>• typische hypermetabol katabole Stoffwechsellage</li> </ul>





Tab. 24.7 Fortsetzung

Ursachen	Überlegungen und anamnestische Hinweise	Klinik	Aufarbeitung, differenzialdiagnostische Überlegungen
<b>psychiatrische und neurologische Erkrankungen</b>			
Anorexia nervosa/unspezifische Essstörung			
andere (Depression, Demenz)	bei alten Patienten kann Inappetenz oder Anorexie Erstsymptom einer Depression sein	bei mehr als 50 % der Demenzpatienten besteht Malnutrition	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mini-Mental-Status-Test (MMST)</li> <li>• Hamilton-Depressionsskala</li> </ul>
soziale Isolation	genaue Anamnese		
Stress	einschneidendes Lebensereignis? Todesfall?		
Apoplexie			
Morbus Parkinson	verminderte Energiezufuhr und/oder vermehrter Energieverbrauch		
<b>Infektionserkrankungen</b>			
HIV-Infektion	oft keine typischen klinischen Zeichen, Sexualanamnese, Hinweise auf viralen Infekt: Lymphadenopathie, Erbrechen, Durchfall, Arthralgie? [21]		HIV-Screening
Parasiten	Expositionsanamnese, Reiseanamnese		Eosinophile, spezifische Suche und Serologien
Tuberkulose	Anamnese, Herkunft		
<b>andere</b>			
„Low Grade Inflammation“/Zytokinämie	Hypermetabolie, Stoffwechsellage bei verschiedenen Karzinomen, Systemerkrankungen		
Behinderungen jeglicher Art	Lähmungen nach Apoplexie, Visusstörungen, Gebiss- und Prothesenprobleme		
Alkoholismus			
exzessiver Gewichtsverlust nach bariatrischem Eingriff	Status nach bariatrischem Eingriff, Essstörung nach Bariatrie		Ulkus, Stenose, andere operationsassoziierte Ursache, psychiatrische Komorbidität, Reaktivierung einer Essstörung?
<b>pharmakaassoziiert</b>			
Antidiabetika	Metformin, GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Hemmer, SGLT-2-Inhibitoren, Acarbose	Gewichtsverlust von 0,5–5 kg nach Therapiebeginn möglich	
andere Pharmaka	Geschmacksstörungen: z. B. Anticholinergika, verschiedene Antibiotika, ACE-Hemmer, Nifedipin, Acetazolamid, Amiodaron, NSAR, Nikotinersatzprodukte, trizyklische Antidepressiva, Anxiolytika, Antipsychotika, Antihistaminika, Statine, Magensäureblocker, Bisphosphonate, KCl; Geruchsstörungen, direkt anorektische Effekte, Überdosierung (z. B. Digitalis), Laxanzien (zur Gewichtskontrolle oder auch Sportvorbereitung)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prüfung des NW-Spektrums; grundsätzlich können alle Pharmaka zu Inappetenz führen, v. a. bei älteren Patienten unter Polymedikation (Potenzierung von altersassoziierten Geschmacksveränderungen)</li> <li>• ggf. Ausschluss eines Zinkmangels</li> </ul>

ACTH: adrenokortikotropes Hormon, AK: Antikörper, BZ: Blutzucker, DPP: Dipeptidylpeptidase, fT<sub>3</sub>: freies Trijodthyronin, fT<sub>4</sub>: freies Thyroxin, GLP-1: Glucagon-like Peptide-1, HCC: hepatzelluläres Karzinom, NNR: Nebennierenrinde, SGLT: Sodium-dependent Glucose Cotransporter, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon

Tab. 24.8 Häufigste Ursachen von ungewolltem Gewichtsverlust.

Gewichtsabnahme	Erläuterung
maligne Neoplasien	gastrointestinal, Lungenkrebs, Lymphome
nicht neoplastische gastrointestinale Erkrankungen	Maldigestion, Malabsorption, chronisch entzündliche Darmerkrankungen
entzündlich bedingt	Infektionserkrankungen und systemisch inflammatorische Erkrankungen
psychiatrische Erkrankungen	Depression und andere
Pharmaka	z. B. Psychopharmaka
schlecht kontrollierte COPD oder Herzinsuffizienz	Zytokineffekte und verringerte Nahrungszufuhr
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung	

Tab. 24.9 Basisdiagnostik bei ungewollter Gewichtsabnahme.

Untersuchung	Details	Erläuterungen
Anamnese	exakte Dokumentation des Gewichtsverlaufs	wie viel Gewicht wurde über welchen Zeitraum abgenommen
	Begleitsymptome, gastrointestinale Symptome, Geschmacks-/Geruchsveränderungen	B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß), Kauprobleme (Zähne, Kiefergelenk), Schluckstörungen (feste, flüssige Speisen), Aufstoßen, Erbrechen, Stuhlunregelmäßigkeiten
	neue organische Erkrankungen, neue Pharmaka	s. ▶ Tab. 24.7
	Veränderungen im Lebensstil, sozioökonomische Faktoren, Wohn-/Lebenssituation	Ernährungsmuster, Alkohol-/Nikotinkonsum, Einkaufshäufigkeit, regelmäßige Essenszeiten, soziale Isolation
	evtl. Fremdanamnese	Partner, andere Bezugspersonen, Fotografien, Persönlichkeitsveränderungen
körperliche Untersuchung	vollständige internistische körperliche Untersuchung einschließlich geschlechtsspezifischer Untersuchung	einschließlich Prostata und Brust; alle Lymphknotenstationen, Milz, Schilddrüse, Haut (blass, Pigmentierungen)
	Mundinspektion	Zahnstatus, Prothesenprobleme, Geschmacks-/Geschmacksempfinden, Sicca-Symptome, Kau- und/oder Schluckstörungen, Schleimhautulzera
Laboruntersuchungen	Differenzialblutbild, Nüchtern-BZ/HbA <sub>1c</sub> , Nierenwerte, Kalium, Kalzium, CRP/BSG, Leberwerte mit Cholesterinparametern, Pankreaswerte (Amylase), LDH, AP, Schilddrüsenfunktion (TSH, fT <sub>4</sub> , fT <sub>3</sub> ), Ferritin, Urinstatus/-sediment	zusätzlich HIV-Screening-Test zum Ausschluss eines „Wasting-Syndroms“ bei AIDS

AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome, AP: alkalische Phosphatase, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, BZ: Blutzucker, CRP: C-reaktives Protein, fT<sub>3</sub>: freies Trijodthyronin, fT<sub>4</sub>: freies Thyroxin, HIV: humanes Immundefizienz-Virus, LDH: Laktatdehydrogenase, TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon

## Differenzialdiagnostisches Management

Die Basisuntersuchung bei Gewichtsabnahme setzt sich zusammen aus (▶ Tab. 24.9):

- exakter Anamnese
- Messung des Körpergewichts (ohne Kleider und ohne Schuhe) und der Körpergröße (Berechnung des BMI in kg/m<sup>2</sup>)
- komplettem internistischem Status mit Basislabor

Im Rahmen der Basisdiagnostik auffallende (Leit-)Symptome können die Differenzialdiagnose einengen und die Richtung für weiterführende Untersuchungen bestimmen (▶ Tab. 24.10).

► **Systematische Befragung.** Da ein ungewollter Gewichtsverlust ein Hinweis auf eine maligne Grunderkrankung sein kann, ist hier eine zielführende, systematische Abklärung unumgänglich. Zusätzlich zu den in ▶ Tab. 24.9 genannten Elementen der Anamnese ist eine systematische Befragung bezüglich verminderter Energiezufuhr und Appetitlosigkeit erforderlich. Die Erfassung der Energie- und Nährstoffzufuhr ist schwierig und die Angaben der Patienten sind außer in Extremsituationen inkonsistent und nicht zielführend, sodass eine kurSORISCHE Ernährungsanamnese (oder Erfassung der Verzehrhäufigkeit) genügt. Eventuell hilft das Erfragen der Nahrungszufuhr an einem typischen Tag aktuell und früher. Warum hat sich die Nahrungszufuhr verändert („kein Ap-





**Tab. 24.10** Einengung der Differenzialdiagnose eines ungewollten Gewichtsverlusts bei gleichzeitigem Vorhandensein anderer (Leitsymptome).

Gewichtsabnahme	Verdachtsdiagnose
plus Tachykardie, Schwitzen	Hyperthyreose
plus Körperschemastörung	Anorexia nervosa
plus Bluthochdruck und Panikattacke	Phäochromozytom
plus Abgeschlagenheit und Hautverfärbung	Morbus Addison
plus Anämie und BSG-Erhöhung	V. a. Neoplasie
plus Eosinophilie	Parasiten

petit“ – auch nicht auf Lieblingsspeisen)? Die Frage, was die Patienten im Kühlschrank haben, kann aufschlussreich sein; ebenso die Frage nach der Einkaufshäufigkeit (z. B. pro Woche).

Die Überlegungen beinhalten auch die Frage nach dem Vorliegen einer klassischen Anorexia nervosa („Late-Onset“-Formen beachten!). Sozioökonomische Ausnahmesituation müssen anamnestisch erfragt werden. Ebenso muss nach einer nicht diagnostizierten Depression oder einer anderen psychiatrischen Erkrankung gesucht werden. Eine Malnutrition kann mit einem einfachen Fragebogen wie z. B. dem Mini Nutritional Assessment (MNA) schnell und zuverlässig erfasst werden; meist genügt jedoch das „Clinical Judgement“. Aufgrund der altersbedingten Veränderung der Körperzusammensetzung überschätzen Formeln zur Berechnung des Ruheenergieverbrauchs den Energiebedarf. Bei unveränderter Energiezufuhr und gleichbleibendem Energieverbrauch kann der ungewollte Gewichtsverlust ein Hinweis auf ein hypermetaboles Krankheitsgeschehen sein (z. B. Hyperthyreose, Low Grade Inflammation).

► **Weiterführende Untersuchungen.** Eine biochemische Laboruntersuchung muss an die Anamnese und die aktuellen klinischen Befunden angepasst werden. Eine ungewöhnlich tiefe Blutfettkonzentration kann ein Hinweis auf eine ungenügende Energiezufuhr sein. Bei diesem Verdacht sollte eine gezielte Suche nach Ursachen einer Maldigestion und Malabsorption erfolgen. Bei Verdacht auf Malnutrition ermöglicht die Bestimmung von Albumin oder Präalbumin (Transthyretin) die Standortbestimmung, wobei diese Parameter jedoch ätiologisch nicht klärend sind. Der Stellenwert einer Hämoccult-Untersuchung ist ungewiss und soll nicht überschätzt werden.

Ein Thorax-Röntgenbild und die Abdomensonografie können die Basisuntersuchungen wegleitend unterstützen, sollen aber nicht „Routine“ sein. Eine Echokardiografie mit der Frage nach einer Endokarditis gehört nicht zur Routine, kann aber z. B. bei älteren Patienten mit unklarer Müdigkeit, Adynamie und Gewichtsverlust indiziert sein.

Sind die genannten Untersuchungen normwertig, kann eine „provisorische Entwarnung“ gegeben werden und der Verlauf über 2–3 Monate beobachtet werden.

► **Abklärungsstrategie.** Es gibt keinen generellen Konsens über eine ideale Abklärungsstrategie, sodass das individuelle Setting bezüglich Anamnese, Klinik und Begleitsymptomen wegleitend ist.

### Merke

Bei Gewichtsverlust sind Begleitsymptome (z. B. B-Symptomatik, Erbrechen/Dysphagie/abdominale Schmerzsymptomatik/Stuhlderänderungen/Hinweise auf Malabsorption, Fieber, Lymphknoten, Dyspnoe u. a.) wegweisend für die Dringlichkeit und Aggressivität einer Abklärung.



Ein vom Patienten als relevant eingeschätzter Gewichtsverlust in *kurzer Zeit* muss aggressiver angegangen werden als ein Gewichtsverlust über eine Dauer von 6–12 oder mehr Monaten. Im Gegensatz zum gewollten Gewichtsverlust ist der ungewollte Gewichtsverlust mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Es zeigt sich eine direkte Beziehung, wobei die Muskelmasse eine wichtige Determinante des Risikos ist. Bei über 65-jährigen Menschen ist ein Gewichtsverlust von > 5 % mit einer erhöhten Mortalität verbunden.

Verschiedene vorgesetzte Scores zur Diagnosestellung eines Gewichtsverlustes haben sich im Praxisalltag nicht bewährt. Memotechnisch können die „9 D“ nach Robbins [14] hilfreich sein (► Tab. 24.11), wobei die einzelnen Punkte nicht zu eng angegangen werden sollten.

► **Individualisiertes Vorgehen.** Beim Fehlen einer weiteren Leitsymptomatik (s. ► Tab. 24.10) ist ein systematisches Prüfen aller Organsysteme bezüglich anamnestischer und klinischer Verdachtsmomente für eine Organerkrankung, Laborhinweise, Pharmakawirkungen und -nebenwirkungen sinnvoll. Der einzelne Patient muss entsprechend der individuellen Konstellation differenzialdiagnostisch „durchgescannt“ werden. „One Size fits all“ ist nicht zielführend. Hilfreich ist die differenzialdiagnostische Hinterfragung der Klinik unter Berücksichtigung des allgemeinen pathogenetischen Reaktionsmusters der Gewebe: Handelt es sich um eine angeborene, degenerative, infektiöse, inflammatorische, zentralnervöse,

**Tab. 24.11 „9 D“ nach Robbins [14] als Hilfestellung bei der Ursachensuche bei ungewolltem Gewichtsverlust.**

9 D		Erläuterung
1	Disease	jede akute oder chronische Grunderkrankung (z. B. COPD, Herzinsuffizienz)
2	Demenz	alle Formen der Demenz und ZNS-Beeinträchtigungen
3	Depression	und andere psychiatrische Erkrankungen
4	Dentition	Zahnstatus bzw. generell Probleme der Mundhöhle und des Kauapparates
5	Dysphagie	oropharyngeale oder ösophageale Dysphagie, für feste bzw. feste und flüssige Nahrung
6	Dysgeusie	jegliche Form von Geschmacksstörung (inkl. Hypogeusie); oftmals gleichzeitig Geruchsstörungen (Anosmie, Hyposmie, Parosmie und Phantosmie); eine Geruchsstörung führt in der Regel auch zu einer Geschmacksstörung
7	Diarröhö	Durchfall und andere gastrointestinale Symptome
8	Dysfunktion	funktionelle Einschränkungen jeglicher Art (Activities of Daily Living [ADL], Bewegungsapparat, Visus)
9	Drogen	viele Pharmaka können durch direkte und indirekte Mechanismen einen Gewichtsverlust induzieren (s. ▶ Tab. 24.7)

**Tab. 24.12 Triage bei Gewichtsabnahme.**

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
intensivpflichtig (und Indikation zur Notfalltherapie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>massiv beeinträchtigter Patient mit ungewolltem Gewichtsverlust, metabolischer Entgleisung, vital gefährdet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Addison-Krise mit Hypotonie, Exsikkose, Oligurie bis Koma, Elektrolytentgleisung</li> </ul>
Hospitalisation (und rasches diagnostisches/therapeutisches Vorgehen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>stark beeinträchtigter Patient mit ausgeprägtem Gewichtsverlust und zusätzlichen Leitsymptomen wie Elektrolytstörungen, hypertensiven Krisen, Dyspnoe etc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anorexia nervosa: BMI &lt; 17,5 kg/m<sup>2</sup>, Elektrolytstörungen, Gewichtsverlust &gt; 1 kg/Woche, Hypotonie, Hypothermie, Unfähigkeit, aus der Hocke aufzustehen</li> <li>Phäochromozytom</li> <li>exazerbierte COPD</li> </ul>
ambulante Klärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>wenig beeinträchtigter Patient mit unklarer Gewichtsabnahme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>V. a. Malignom</li> <li>V. a. Depression</li> </ul>

BMI: Body Mass Index, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung

hormonelle, neoplastische, iatrogene oder idiopathische Erkrankung? Die Dringlichkeit der Abklärung und die Wahl der Versorgungsumgebung richten sich nach der Dauer und dem Verlauf der Gewichtsabnahme sowie der aktuellen klinischen Präsentation (▶ Tab. 24.12).

Oftmals sind die Patienten älter und multimorbid, und es finden sich meist vorbestehende Gründe und Erklärungsmöglichkeiten für einen ungewollten Gewichtsverlust (z. B. Herzinsuffizienz, COPD u. a.). Diese können durchaus ursächlich sein, doch man darf sich nicht zu früh zufrieden geben: Hat der Patient etwas „Neues“, was für den Gewichtsverlust verantwortlich sein kann?

► Abb. 24.2 zeigt die Ursachen für eine Gewichtsabnahme im Überblick, nachfolgend werden die häufigsten Ursachen einzeln besprochen.

## Häufigste Ursachen eines ungewollten Gewichtsverlustes

### Chronische Erkrankungen

Oft wird vergessen, dass Atemarbeit und auch die Nahrungszufluss relativ viel Energie brauchen. Besonders Pa-

tienten mit einer nicht optimal therapierten chronischen Lungenerkrankung (z. B. COPD) oder bei Herzinsuffizienz reduzieren ungewollt die Energiezufluss, zumal die Nahrungszufluss mit einem erhöhten Sauerstoffbedarf einhergeht. Wenn der Patient nicht isst, geht es ihm besser.

### Tumorassozierter Gewichtsverlust

#### Merke

Der ungewollte Gewichtsverlust ist ein Kardinalsymptom eines Karzinoms.



Der prozentuale Anteil des Gewichtsverlustes kann ein Hinweis auf den Schweregrad der Tumorerkrankung sein, wobei wegen der zunehmenden Übergewichtigkeit der Population kein Konsens bezüglich der Grenzwerte vorliegt. Neue onkologische prognostische Scores berücksichtigen entsprechend nicht nur den prozentualen Anteil des Gewichtsverlustes, sondern auch den BMI-Wert vor Beginn der Erkrankung. Die prognostische Bedeutung des



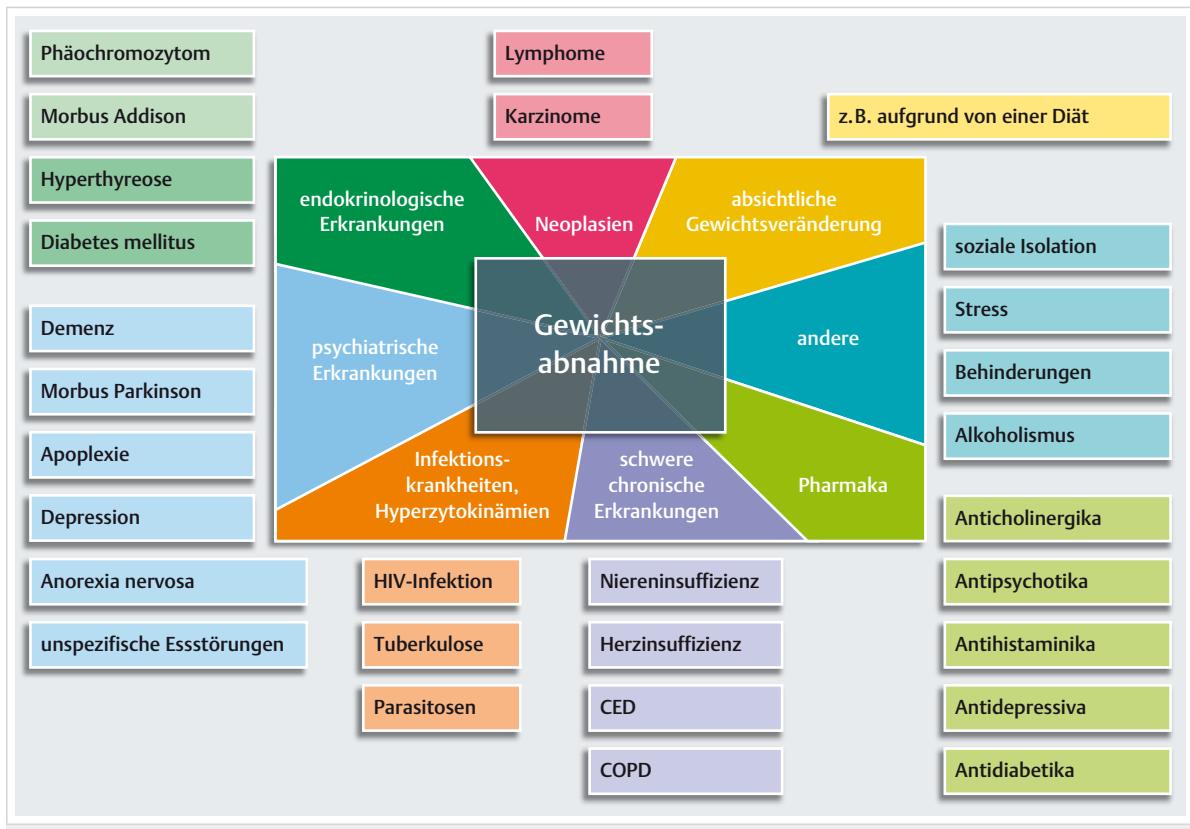


Abb. 24.2 Synopse der wichtigsten Ursachen für eine Gewichtsabnahme. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen. CED: chronisch entzündliche Darmerkrankung, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

Tab. 24.13 Sensitivität und Spezifität von Gewichtsverlust für eine Neoplasie [1].

Symptome	Sensitivität	Spezifität
Gewichtsverlust als Leitsymptom für eine Neoplasie	46 %	94 %
Gewichtsverlust + Anämie + erhöhte BSG als Hinweis auf eine Neoplasie	87 %	79 %

Gewichtsverlustes ist einerseits durch den Verlust der Energiereserven bedingt, andererseits durch den Verlust an fettfreier Masse, d. h. Muskulatur. Diese Konstellation erfordert u.U. eine Bestimmung der Muskelmasse (z. B. mittels Bioimpedanz) und der Energiereserve (Fettmasse).

Verdachtsmomente für einen tumorassoziierten Gewichtsverlust sind ein höheres Alter, erhöhte Leukozyten sowie eine erhöhte LDH und AP. Bei vollständig unauffälligem biochemischem und klinischem Assessment wie in ► Tab. 24.9 ausgeführt, ist ein malignes Geschehen sehr unwahrscheinlich. Eine retrospektive Studie [1] zeigte eine gut 60 %ige Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Karzinoms, wenn der Patient > 62 Jahre alt, das Hb < 10 g/dl und die BSG > 29 mm/h war. ► Tab. 24.13 zeigt die Sensitivität und Spezifität von Gewichtsverlust alleine sowie kombiniert mit Anämie und BSG-Erhöhung für das Vorlie-

gen einer Neoplasie. In der Literatur finden sich diverse Risiko-Scores, die allerdings nur eine suboptimale prädiktive Aussagekraft für das Vorliegen eines Malignoms haben und so nicht als Erstlinien-Tool der Differenzialdiagnose empfohlen werden können.

### Nicht neoplastische gastrointestinale Erkrankungen

Praktisch alle gastrointestinalen Symptome (von Schluckstörungen und Erbrechen bis zu unspezifischen Bauchschmerzen) können mit einer verminderten Nahrungszufluss und Gewichtsverlust verbunden sein. Entsprechend muss die ganze Differenzialdiagnose der verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen in Betracht gezogen werden. Klinische und biochemische Zeichen einer Maldigestion und Malabsorption müssen gesucht werden (s. Kap. 11.4.3).

## Infektionserkrankungen

Auch hier ist das Spektrum weit und es sei auf Kap. 22 verwiesen. An *HIV* und *Tuberkulose* sollte immer gedacht werden, da die klinische Präsentation vielfältig sein kann. Gerade bei alten Menschen können Infektionserkrankungen aufgrund der veränderten Thermoregulation und der altersspezifischen Veränderungen im Immunsystem bzw. „Immunsuppression“ infolge von Malnutrition ohne ausgeprägte Entzündungszeichen verlaufen. Eine klassische und vergessene Konstellation ist der alte Patient, der über Apathie und Energielosigkeit sowie Gewichtsverlust klagt: ein Setting in dem man eine *Endokarditis* aktiv suchen muss.

## Endokrine Erkrankungen

Eine *Hyperthyreose* präsentiert sich mit typischen Symptomen, die nicht übersehen werden. Auch ein unkontrollierter *Diabetes mellitus* entgeht kaum. Das *Phäochromozytom* ist das Paradebeispiel für klinisches „Mimikry“ und muss aktiv gesucht werden (Bestimmung der Metanephrine im Plasma). Ein *Morbus Addison* kann mit einer Gewichtsabnahme einhergehen.

## Psychiatrische und neurologische Erkrankungen

Vereinsamung, Depression und psychoorganische Veränderungen sind eine wichtige Ursache für ungewollten Gewichtsverlust. Zwischen dem Schweregrad der psychoorganischen Veränderung und dem Ausmaß des Gewichtsverlustes besteht eine direkte Beziehung. Ein akzelerierter Gewichtsverlust ist oftmals ein frühes Zeichen einer noch nicht diagnostizierten demenziellen Erkrankung (einschließlich *Morbus Alzheimer*) und verstärkt sich nach Etablierung der vollen klinischen Symptomatik.

Eine ausgeprägte Angst vor Übergewicht und einer Gewichtszunahme lenkt die Aufmerksamkeit auf das Vorliegen einer *Anorexia nervosa* (s.u.), im Besonderen bei jungen Patientinnen. Auch bei älteren Patientinnen soll an die Möglichkeit einer *Anorexia* gedacht werden (Late Onset *Anorexia nervosa*) und Essstörungen sollten auch bei älteren Patienten bei Verdacht aktiv gesucht werden.

*Parkinson*-Patienten zeigen typischerweise in der Frühphase vor Diagnosestellung einen Gewichtsverlust, oft einhergehend mit Geschmacks- und Geruchsstörungen. Ähnliches findet sich auch bei bestimmten Migräneformen. Fortgeschrittener exzessiver Alkoholkonsum führt durch einen erhöhten Energieverbrauch und verminderte Nahrungsenergiezufuhr zu Gewichtsabnahme.

## Anorexia nervosa

Die *Anorexia nervosa* ist durch eine ausgeprägte Untergewichtigkeit ( $BMI < 17,5 \text{ kg/m}^2$ ), im Extremfall bis zur Kachexie charakterisiert. Ein Körpermassenindex von  $< 17,5 \text{ kg/m}^2$  ist in Kombination mit folgenden 3 zentralen Kriterien (nach DSM-5 [5]) diagnostisch wegweisend:

- deutlich unter dem Bedarf liegende Energiezufuhr trotz des ausgeprägten Untergewichts
- auffallende Angst vor einer Gewichtszunahme und Übergewicht trotz der Untergewichtigkeit
- Wahrnehmungsstörung des Körpergewichtes und Körperschemas [5], [6]

Je nachdem, welche Maßnahmen und Verhaltensweisen praktiziert werden, um eine negative Energiebilanz und Gewichtskontrolle zu erreichen, werden 2 Hauptformen der *Anorexie* unterschieden:

- der restriktive (nicht „Purgung“) Typ der *Anorexie* (d.h. Restriktion der Nahrungszufluss und Erhöhung des Energieverbrauchs durch exzessive Bewegung)
- der sog. „Purgung“ (Binge-Eating) Typ (Erbrechen, Diuretika und/oder Laxativa)

Oftmals finden sich auch Mischformen zwischen diesen beiden Extremen. Typischerweise tritt die *Anorexia nervosa* bei jungen Frauen (Verhältnis Frauen : Männer ist  $> 10 : 1$ ) während der Adoleszenz und im frühen Erwachsenenalter auf, kann aber auch erst später im Leben auftreten.

## Pharmaka

*Anorexie* ist eine Nebenwirkung von vielen Pharmaka und eine Nebenwirkungsprüfung ist bei jeder Verschreibung unumgänglich (s. ▶ Tab. 24.7). Das Geschmacks- (z.B. ACE-Hemmer, Acetazolamid) und Geruchsempfinden (z.B. Sildenafil) verschlechtert sich während des Alterungsprozesses und diese Veränderungen können durch Pharmaka potenziert werden. OTC-Medikamente bzw. pflanzliche Pharmaka sind diesbezüglich nicht harmloser und müssen spezifisch erfragt werden.

## Literatur

- [1] Băicuș C, Tănăsescu C, Ionescu R. Has this patient a cancer? The assessment of weight loss, anemia and erythrocyte sedimentation rate as diagnostic tests in cancer. A retrospective study based in a secondary care university hospital in Romania. Rom J Intern Med 1999; 37: 261–267
- [2] Cleator J, Abbott J, Judd P et al. Night eating syndrome: implications for severe obesity. Nutr Diabetes 2012; 2: e44
- [3] Bray G, Bouchard C. Handbook of Obesity, Two-Volume Set. Boca Raton, USA: CRC Press/Taylor & Francis Group; 2014
- [4] Cova I, Clerici F, Rossi A, Cucumo V, Ghiretti R, Maggiore L et al. (2016) Weight Loss Predicts Progression of Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. PLoS ONE 11(3): e0151710
- [5] Falkai P, Wittchen HU. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychiatrischer Störungen DSM-5. Deutsche Ausgabe. Göttingen: Hogrefe; 2015
- [6] Fritzsche K, Rochlitz P. Anorexia nervosa und Bulimie. In: Fritzsche K, Geigges W, Richter D, Wirsching M, Hrsg. Psychosomatische Grundversorgung. Berlin: Springer; 2016: 196–204
- [7] Marcan MA, Barlin H, Cebeçil AF. Late-Life Bereavement: Association Between Familial Death and Weight Loss Among Elderly in the United States. OMEGA – Journal of Death and Dying 2016; 1–13
- [8] Martin L, Pierre Senesse P, Ioannis Gioulbasanis I et al. Diagnostic Criteria for the Classification of Cancer-Associated Weight Loss. J Clin Oncol 2014; 33: 90–99



- [9] McMinn J, Steel C, Bowman A. Investigation and management of unintentional weight loss in older adults. *BMJ* 2011; 342: d1732
- [10] Metalidis C, Knockaert DC, Bobbaers H et al. Involuntary weight loss. Does a negative baseline evaluation provide adequate reassurance? *Eur J Intern Med* 2008; 19: 345–349
- [11] Monsivais P, Martin A, Suhrknecht M et al. Job-loss and weight gain in British adults: Evidence from two longitudinal studies. *Soc Sci Med* 2015; 143: 223–231
- [12] Musil R, Obermeier M, Russ P, Hamerle M. Weight gain and antipsychotics: a drug safety review. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2015; 14: 73–96
- [13] Pizzato S, Sergi G, Bolzetta F et al. Effect of weight loss on mortality in overweight and obese nursing home residents during a 5-year follow-up. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69: 1113–1118
- [14] Robbins IJ. Evaluation of weight loss in the elderly. *Geriatrics* 1989; 44: 31–34
- [15] Slee A, Birch D, Stokoe D. A comparison of the malnutrition screening tools, MUST, MNA and bioelectrical impedance assessment in frail older hospital patients. *Clin Nutr* 2015; 34: 296–301
- [16] Suter PM. Checkliste Ernährung. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2008
- [17] Vanderschueren S, Geens E, Knockaert D et al. The diagnostic spectrum of unintentional weight loss. *Eur J Intern Med* 2005; 16: 160–164
- [18] Vanina Y, Podolskaya A, Sedky K et al. Body weight changes associated with psychopharmacology. *Psychiatr Serv* 2002; 53: 842–847
- [19] Venturelli M, Cè E, Limonta E, Muti E, Scarsini R, Brusolli A et al. (2016) Possible Predictors of Involuntary Weight Loss in Patients with Alzheimer's Disease. *PLoS ONE* 11(6): e0157384
- [20] Venzin RM, Kamber N, Keller WCF et al. How important is malnutrition? A prospective study in internal medicine. *Eur J Clin Nutr* 2007; 63: 430–436
- [21] Wood E, Kerr T, Rowell G et al. Does this adult patient have early HIV infection?: The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA* 2014; 312: 278–285

## 24.2 Körpergröße

J. Krützfeldt, G. A. Spinas

### 24.2.1 Überblick und Einteilung



#### Kernpunkte

- Hauptursachen für Veränderungen der Körpergröße (Großwuchs oder Kleinwuchs) sind familiäre Normvarianten (konstitutionell) ohne Krankheitswert.
- Der Verdacht auf krankhafte Varianten des Wachstums ergibt sich aus der Anamnese, insbesondere den Wachstumskurven, der errechneten Ziel-Körpergröße, basierend auf der Körpergröße der Eltern, und dem klinischen Status. Das Röntgen der Epiphysenfugen an der Hand gibt Aufschluss über das tatsächliche Knochenalter.
- Bei Wachstumsveränderungen werden endokrine und nicht endokrine Ursachen unterschieden und eruiert, ob es sich um Veränderungen im Rahmen eines Syndroms handelt.
- Hinweise auf Syndrome und Chromosomenaberrationen geben Dysmorphien, insbesondere an Kopf und Gesicht, und/oder neurokognitive Störungen.

**Tab. 24.14** Differenzialdiagnose des Großwuchses.

nicht endokrin bedingter Großwuchs	endokrin bedingter Großwuchs
<ul style="list-style-type: none"> <li>• konstitutionell</li> <li>• genetisch/familiär</li> <li>• im Rahmen von Syndromen <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ zerebraler Gigantismus (Sotos-Syndrom)</li> <li>◦ Marfan-Syndrom</li> <li>◦ Homocystinurie</li> <li>◦ Beckwith-Wiedemann-Syndrom</li> <li>◦ Klippel-Trenaunay-Syndrom</li> <li>◦ XYY-Syndrom</li> <li>◦ Klinefelter-Syndrom</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hypophysärer Gigantismus</li> <li>• Pubertas praecox</li> <li>• Hyperthyreose</li> </ul>

**Tab. 24.15** Häufige und seltene, aber folgenreiche Ursachen des Großwuchses (Probleme).

häufig	selten, aber folgenreich (Probleme)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• konstitutionell</li> <li>• genetisch/familiär</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Marfan-Syndrom (Aortenaneurysma)</li> <li>• Klinefelter-Syndrom (Osteoporose, Infertilität)</li> <li>• hypophysärer Gigantismus (hypertrophe Kardiomyopathie, Diabetes mellitus)</li> </ul>

### Definitionen und Ursachen

► **Großwuchs.** Großwuchs wird definiert als Größe über der 97. Altersperzentile. Bei den meisten großwüchsigen Patienten handelt es sich um normale Wachstumsvarianten (konstitutioneller Großwuchs) im Rahmen genetisch bedingten familiären Großwuchses. Konstitutionell und familiär großwüchsige Kinder wachsen schneller, ihre Wachstumsgeschwindigkeit liegt aber im oberen Normbereich und das Knochenalter entspricht dem chronologischen Alter. Aufgrund der Familienanamnese kann ihre Endlänge vorausgesagt werden.

Die Differenzialdiagnose des Großwuchses ist in ► Tab. 24.14 dargestellt; in seltenen Fällen führen endokrinologische Erkrankungen zu Großwuchs. Die wichtigsten häufigen und seltenen, aber folgenreichen Ursachen des Großwuchses sind in ► Tab. 24.15 aufgeführt.

► **Kleinwuchs.** Ein Kleinwuchs liegt vor, wenn die Körperlänge unter der 3. Perzentile (18-Jährige) liegt, d. h. beim Mann unter 166 cm, bei der Frau unter 152 cm. Kleinwuchs muss nicht pathologisch sein. In vielen Fällen handelt es sich um eine konstitutionell verzögerte Entwicklung mit verlangsamtem Körperwachstum und verzögter Pubertät innerhalb der Norm. Die Körpergröße liegt dabei etwas unter der 50. Perzentile und das Knochenalter ist leicht retardiert. Kleinwuchs kann auch genetisch/familiär bedingt sein; in diesen Fällen sind typischerweise auch die Eltern und die Geschwister kleinwüchsrig.

Beim Kleinwuchs müssen differenzialdiagnostisch endokrine und nicht endokrine Ursachen sowie eine Reihe von Syndromen und Chromosomenanomalien, die mit

**Tab. 24.16** Differenzialdiagnose des Kleinwuchses.

nicht endokrin bedingter Kleinwuchs	endokrin bedingter Kleinwuchs
<ul style="list-style-type: none"> <li>konstitutionell</li> <li>genetisch/familiär</li> <li>Frühgeburt und intrauteriner Wachstumsrückstand</li> <li>im Rahmen von Syndromen           <ul style="list-style-type: none"> <li>Turner-Syndrom</li> <li>Noonan-Syndrom</li> <li>Prader-Willi-Labhart-Syndrom</li> <li>Lawrence-Moon-/Biedl-Bardet-Syndrom</li> <li>autosomale Chromosomenaberrationen</li> </ul> </li> <li>Osteochondrodysplasien</li> <li>chronische Erkrankungen</li> <li>Malnutrition</li> <li>Medikamente</li> <li>psychosoziale Faktoren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wachstumshormonmangel (GH-Mangel)           <ul style="list-style-type: none"> <li>kongenitaler GH-Mangel               <ul style="list-style-type: none"> <li>hypothalamischer GHRH-Mangel</li> <li>isolierter hypophysärer GH-Mangel</li> <li>kombiniert mit anderen Hypophysenhormonausfällen</li> <li>Hypophysenagenesie</li> </ul> </li> <li>erworben GH-Mangel               <ul style="list-style-type: none"> <li>supraselläre/intraselläre Tumoren</li> <li>ZNS-Missbildungen, Hydrozephalus</li> <li>Schädelbestrahlung</li> <li>Schädel-Hirn-Trauma</li> <li>Entzündungen (Meningitis, Enzephalitis)</li> <li>Histiozytosis</li> </ul> </li> <li>ungenügende GH-Wirkung (GH-Resistenz) und IGF-Mangel               <ul style="list-style-type: none"> <li>Laron-Zwerge</li> <li>Pygmäen</li> <li>Unterernährung, Lebererkrankungen</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>Hypothyreose</li> <li>Glukokortikoidexzess (endogen, exogen)</li> <li>Pseudohypoparathyreoidismus</li> <li>Vitamin-D-Mangel</li> <li>Diabetes mellitus</li> </ul>

GH: Growth Hormone, GHRH: Growth Hormone Releasing Hormone, IGF: Insulin-like Growth Factor, ZNS: Zentralnervensystem

**Tab. 24.17** Häufige und seltene, aber folgenreiche Ursachen des Kleinwuchses (Probleme).

häufig	selten, aber folgenreich (Probleme)
<ul style="list-style-type: none"> <li>konstitutionell</li> <li>genetisch/familiär</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Turner-Syndrom (Amenorrhö, Aortenisthmusstenose, Ventrikelseptumdefekt)</li> <li>Vitamin-D-Mangel (Rachitis mit Knochen- und Muskelschmerzen und Knochenverformungen)</li> <li>Malabsorption (Anämie, Entzündungen/Infekte)</li> </ul>

**Tab. 24.18** Einengung des Großwuchses beim Kind bei gleichzeitigem Vorliegen von Änderungen des Knochenalters.

Knochenalter	mögliche Diagnosen
normales Knochenalter + Elterngröße groß	<ul style="list-style-type: none"> <li>familiärer Großwuchs</li> </ul>
normales Knochenalter + Elterngröße normal	<ul style="list-style-type: none"> <li>klinische Zeichen eines Syndroms?</li> <li>Wachstumshormon-Exzess</li> </ul>
verzögertes Knochenalter	<ul style="list-style-type: none"> <li>Testosteron-/Östrogenmangel, z. B. bei Klinefelter-Syndrom oder im Zusammenhang mit hypophysären Prozessen</li> <li>z. T. auch beim hypophysären Gigantismus</li> </ul>
beschleunigtes Knochenalter*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Übergewicht</li> <li>Hyperthyreose</li> <li>Sotos-Syndrom</li> <li>Pubertas praecox</li> </ul>

\*Cave: Bei vorzeitigem Schluss der Epiphysenfugen kann im Erwachsenenalter Kleinwuchs resultieren!

Kleinwuchs vergesellschaftet sind, in Betracht gezogen werden (► Tab. 24.16). Die wichtigsten häufigen und seltenen, aber folgenreichen Ursachen des Kleinwuchses sind in ► Tab. 24.17 genannt.

## 24.2.2 Differenzialdiagnostisches Management

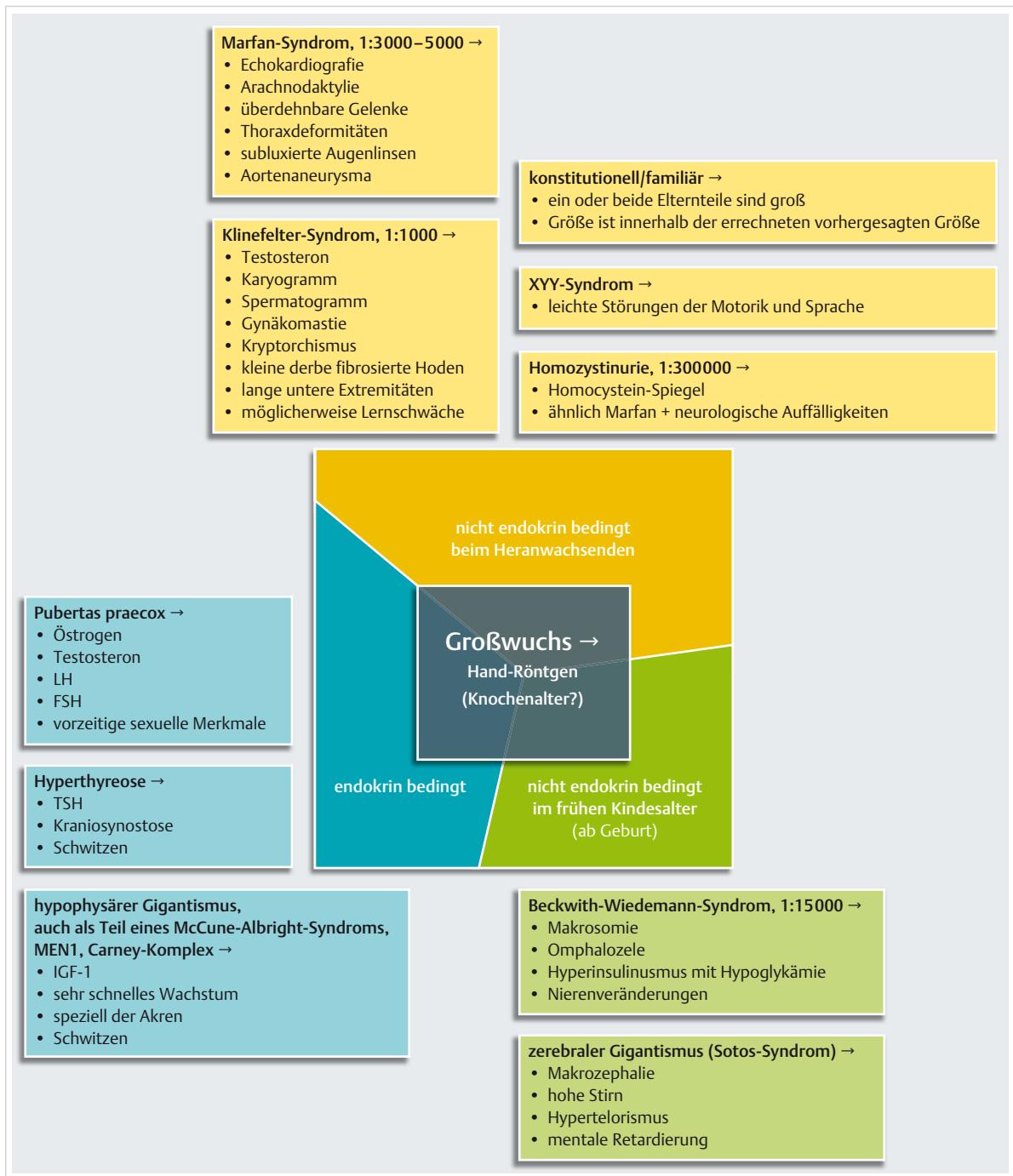
Bei auffälligen Wachstumskurven und/oder Körpergrößen außerhalb der berechneten Zielwerte (gemäß Kör-

pergröße der Eltern) basiert die weitere Differenzialdiagnose wesentlich auf den Befunden des klinischen Status. Häufig ist bei Kindern eine Bestimmung des tatsächlichen Knochenalters mittels Röntgen der Epiphysenfugen der Hand sinnvoll. Die Differenzialdiagnose sowohl des Groß- als auch des Kleinwuchses kann hierdurch weiter eingeengt werden (► Tab. 24.18 und ► Tab. 24.19). Eine Synopsis für Großwuchs und Kleinwuchs ist in ► Abb. 24.3 gezeigt.



**Tab. 24.19** Einengung des Kleinwuchses beim Kind bei gleichzeitigem Vorliegen von Änderungen des Knochenalters.

Knochenalter	mögliche Diagnosen
normales Knochenalter + Elterngröße klein	<ul style="list-style-type: none"> <li>familiärer Kleinwuchs</li> </ul>
normales Knochenalter + Elterngröße normal	<ul style="list-style-type: none"> <li>klinische Zeichen eines Syndroms?</li> </ul>
verzögertes Knochenalter	<ul style="list-style-type: none"> <li>konstitutionell</li> <li>verzögerte Pubertät</li> <li>Mangelernährung</li> <li>Wachstumshormon-Mangel</li> </ul>

**Abb. 24.3** Synopse der Differenzialdiagnosen von Großwuchs und Kleinwuchs.

a Differenzialdiagnose von Großwuchs. FSH: follicelstimulierendes Hormon, IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1, LH: luteinisierndes Hormon, TSH: thyreoideastimulierendes Hormon.

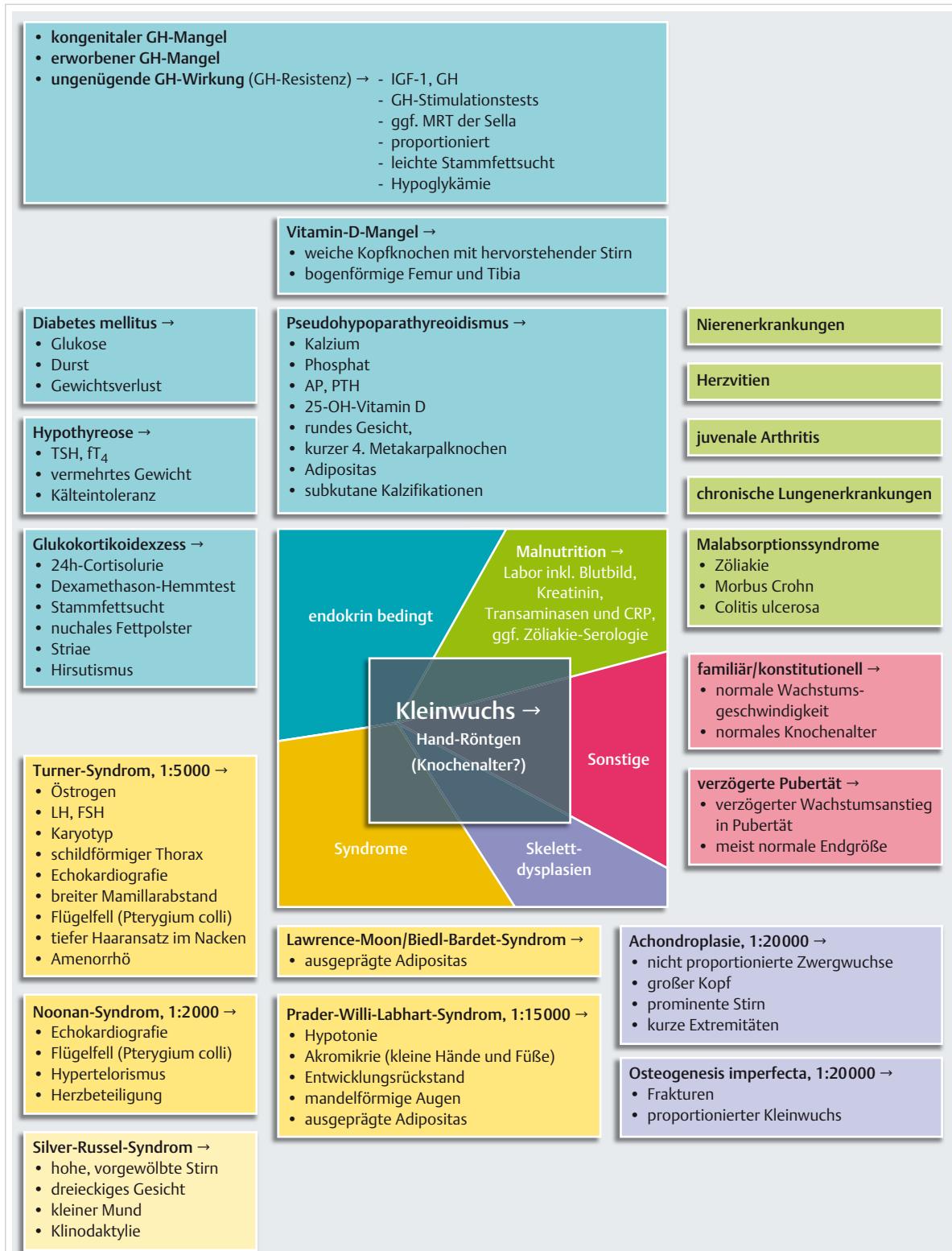


Abb. 24.3 Synopse der Differenzialdiagnosen von Großwuchs und Kleinwuchs.

b Differenzialdiagnose von Kleinwuchs. AP: alkalische Phosphatase, FSH: follicelstimulierendes Hormon, GH: Wachstumshormon, IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1, LH: luteinisierendes Hormon, MRT: Magnetresonanztherapie, PTH: Parathormon, TSH: thyreoidestimulierendes Hormon.



## 24.2.3 Großwuchs

### Großwuchs im Rahmen von Syndromen

► **Zerebraler Gigantismus (Sotos-Syndrom).** Die Patienten sind großwüchsig, haben eine prominente Stirnpartie, einen bogenförmigen Gaumen, ein spitzes Kinn und Hypertelorismus.

► **Marfan-Syndrom.** Der Marfan-Erkrankung liegt eine autosomal-dominant vererbte Kollagensynthesestörung aufgrund einer Mutation im Fibrillin-1-Gen 15q21.1 zu grunde.

Charakteristisch sind bei den meist großen Patienten die sehr langen und dünnen Extremitäten (► Abb. 24.4a), sog. Spinnenfinger (Arachnodaktylie), überstreckbare Gelenke, Thoraxdeformitäten (Trichter- oder Hühnerbrust und Skoliose), ein hoher Gaumen und das meist längliche Gesicht. 80% der Patienten haben Subluxationen der Augenlinsen (meist nach oben), ein Iriszittern und häufig eine deutliche Myopie.

M!

#### Merke

Bei 90 % der Patienten mit Marfan-Syndrom findet man infolge der zystischen Medianekrose eine Dilatation oder Aneurysmabildung der Aorta sowie ein Mitralklappenprolapsyndrom.

► **Homozystinurie.** Patienten mit einer Homozystinurie haben einen autosomal-rezessiv vererbten Defekt der Cystathion- $\beta$ -Synthetase (21q22.3) und weisen ähnliche somatische Veränderungen auf wie Patienten mit Marfan-Syndrom. Allerdings sind die Patienten mit einer Homozystinurie in der Regel geistig retardiert und neigen zu Epilepsie. Die Augenlinsen sind meist nach unten luxiert. Die Diagnose kann aufgrund einer erhöhten Homocystinausscheidung im Urin sowie erhöhter Plasmakonzentrationen von Homocystin und Methionin bei erniedrigtem Plasmacystin gestellt werden.

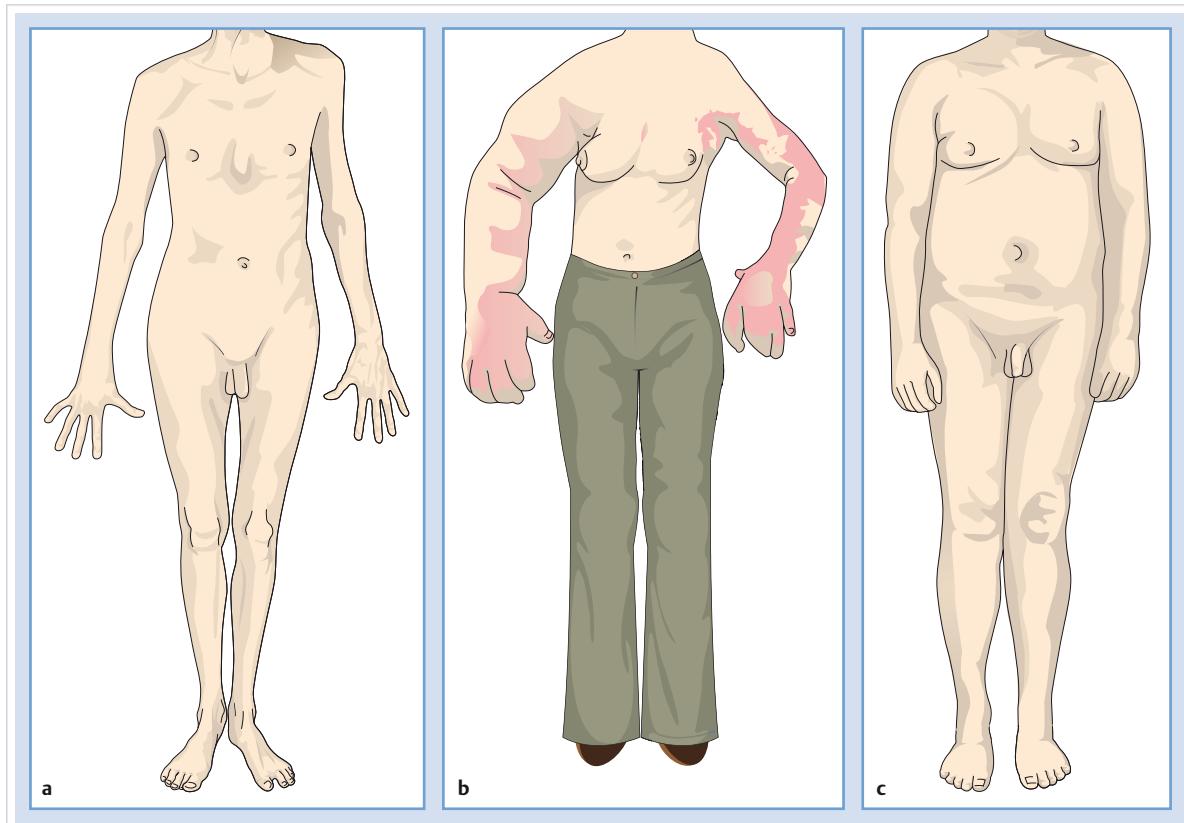


Abb. 24.4 Großwuchs im Rahmen von Syndromen.

- a Marfan-Syndrom: lange Extremitäten, Spinnenfinger, Trichterbrust, Dolichocephalie.
- b Klippel-Trénaunay-Syndrom: Naevus flammeus und dysproportionierter Riesenwuchs.
- c Klinefelter-Syndrom: typischer eunuchoider Habitus: beidseitige Gynäkomastie, Hodenatrophie.

► **Beckwith-Wiedemann-Syndrom.** Patienten mit Beckwith-Wiedemann-Syndrom sind übergewichtig, großwüchsig und haben in 80 % eine Omphalozele sowie eine Makroglossie. Aufgrund einer Hyperplasie der pankreatischen Inselzellen mit konsekutivem Hyperinsulinismus neigen diese Patienten zu Hypoglykämien.

► **Klippel-Trénaunay-Syndrom.** Eine besondere Art des dysproportionierten Riesenwuchses wird bei einer Form der hereditären Angiodysplasie, dem Klippel-Trénaunay-Syndrom (Gefäßnävus, einseitige Varikose, Knochen- und Weichteilhypertrophie) (► Abb. 24.4b), gesehen.

► **XYY-Syndrom.** Patienten mit einem (47,XYY) oder mehreren (48,XYYY) zusätzlichen Y-Chromosom(en) wachsen schneller und werden überdurchschnittlich groß.

► **Klinefelter-Syndrom.** Das Klinefelter-Syndrom (47,XXY) ist mit einer Inzidenz von 1 : 1000 bei der männlichen Bevölkerung die häufigste Form des primären Hypogonadismus. Hauptbefunde beim Klinefelter-Syndrom sind eine bilaterale schmerzlose Gynäkomastie, kleine derbe fibrosierte Hoden und eine Azoospermie. Die Patienten sind oft adipös (eunuchoider Habitus) und überdurchschnittlich groß mit langen unteren Extremitäten (► Abb. 24.4c).

## Endokrine Ursachen von Großwuchs

► **Hypophysärer Großwuchs (Gigantismus).** Der hypophysäre Gigantismus ist die Folge einer exzessiven Wachstumshormon-(GH-) Produktion durch ein Hypophysenadenom oder in seltenen Fällen einer exzessiven Produktion des hypothalamischen Releasing-Hormons (GHRH) vor dem Epiphysenfugenschluss. Die Patienten weisen neben dem Riesenwuchs ein kantiges, vergrößertes Gesicht auf, haben große Hände und Füße mit breiten plumpen Fingern und Zehen, einen prominenten Hirnschädel sowie prominente Wangen- und Kieferknochen. Nach erfolgtem Epiphysenfugenschluss entwickelt sich kein Großwuchs, sondern das Bild der Akromegalie (s. Kap. 17.4.2) mit dem typischen Wachstum von Händen (► Abb. 24.5a und ► Abb. 24.5b), Füßen, Kinn (Prognathie), Zunge (► Abb. 24.5c) und inneren Organen. Der Wachstumshormonexzess kann auch im Rahmen eines endokrinen Syndroms auftreten wie dem McCune-Albright-Syndrom, der multiplen endokrinen Neoplasie 1 (MEN1) oder dem Carney-Komplex.

► **Großwuchs im Kindesalter.** Endokrin bedingter Großwuchs im Kindesalter wird typischerweise bei der Pubertas praecox beobachtet, weil durch eine verfrühte Sekretion von Androgenen bzw. Östrogenen das Knochenwachstum beschleunigt wird. Weil die Sexualsterioide jedoch zu einem verfrühten Schluss der Epiphysenfugen führen, sind diese Patienten als Erwachsene eher klein.

## 24.2.4 Kleinwuchs

### Kleinwuchs im Rahmen von Syndromen

► **Turner-Syndrom.** Beim Turner-Syndrom (Gonadendysgenesie) handelt es sich um eine Chromosomenanomalie mit dem Karyotyp 45,X, die bei 1 : 5 000 neugeborenen Mädchen vorkommt. Phänotypisch haben diese Patientinnen einen schildförmigen Thorax, einen breiten Mamillarabstand (► Abb. 24.6a), ein Flügelfell (Pterygium colli) und einen tiefen Haarsatz im Nacken (Webbed Neck) (► Abb. 24.6b). Das äußere Genitale ist weiblich und unternentwickelt; die Gonaden bestehen nur aus fibrösen Strängen.

#### Merke

Leitsymptome des Turner-Syndroms sind die primäre Amenorrhö, die fehlende Pubertätsentwicklung und der Kleinwuchs (meist < 150 cm).



Beim Turner-Syndrom und seinen Varianten werden verschiedene Anomalien wie Epikanthus, Mikognathie (Vogelkinn), tief liegende, z.T. deformierte Ohren, Handdeformitäten, Aortenisthmusstenose, Ventrikelseptumdefekt, Nierenmissbildungen, Nagelveränderungen und Cubitus valgus gehäuft beobachtet. Neben reinen chromatinnegativen 45,X-Formen (ca. 60 %) kommen auch Mosaiken 45,X/46,XX vor.

► **Noonan-Syndrom.** Differenzialdiagnostisch muss bei normalem Chromosomenbefund und deutlich ausgeprägtem Flügelfell an ein Noonan-Syndrom (Pseudo-Turner) gedacht werden. Hier ist der Karyotyp jedoch 46,XX bei den Frauen oder 46,XY bei den Männern. Das Noonan-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Krankheit auf dem Genlokus 12q24.

► **Prader-Willi-Labhart-Syndrom.** Ein weiteres Syndrom, das mit Kleinwuchs einhergeht, ist das Prader-Willi-Labhart-Syndrom, das sich durch fetale und infantile Hypotonie, Akromikrie (kleine Hände und Füße), Entwicklungsrückstand, mandelförmige Augen und eine ausgeprägte Adipositas auszeichnet. Charakteristisch sind Glukoseintoleranz und eine verzögerte Pubertätsentwicklung.

► **Lawrence-Moon-Syndrom und Biedl-Bardet-Syndrom.** Diese beiden autosomal-rezessiv vererbten Krankheiten, die ebenfalls mit Kleinwuchs und Adipositas einhergehen, sind vom Prader-Willi-Labhart-Syndrom abgrenzen.

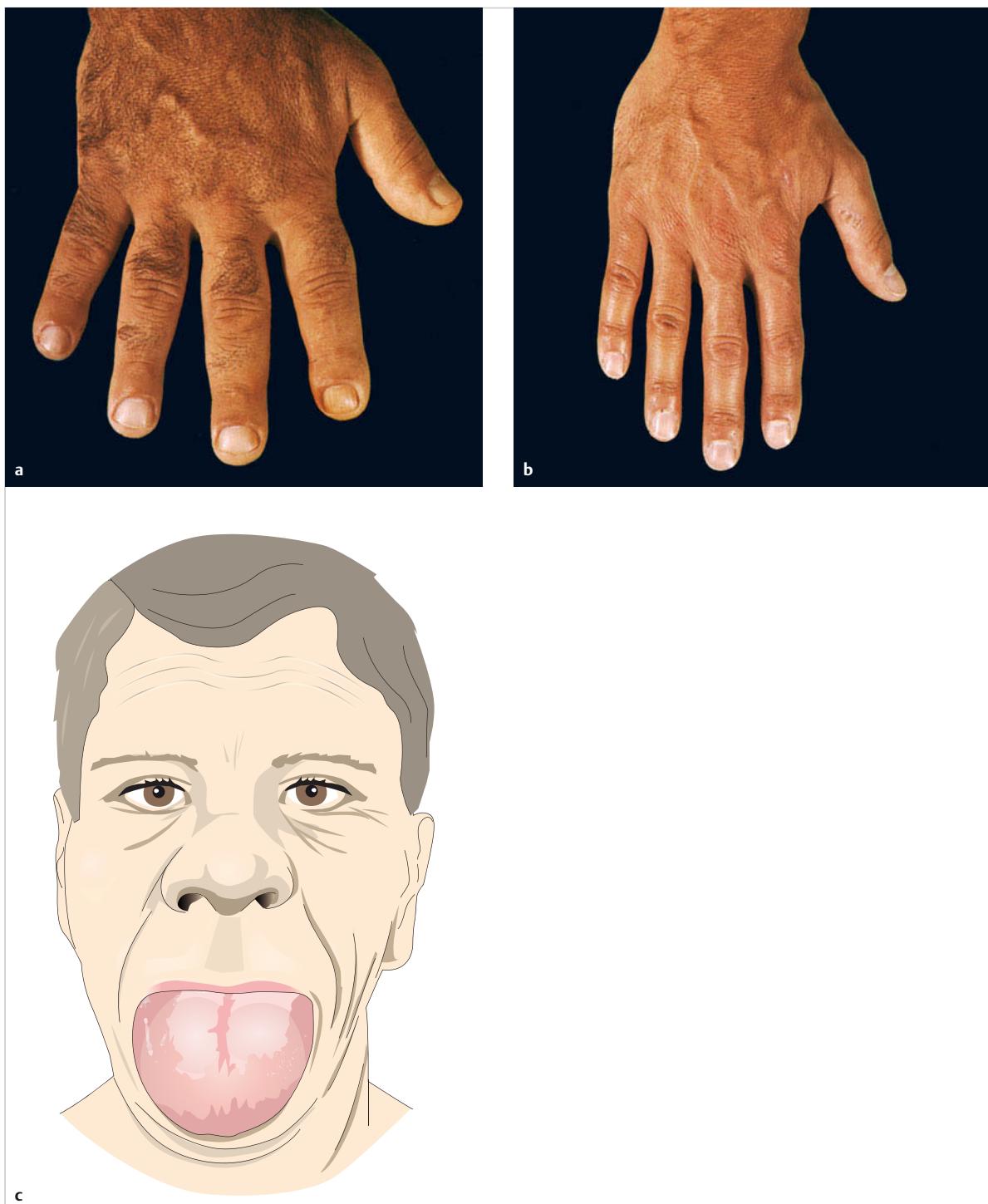


Abb. 24.5 Akromegalie.

- a Hand bei Akromegalie.
- b Zum Vergleich eine normale Hand.
- c Akromegalie: große Zunge und Nase.



Abb. 24.6 Turner-Syndrom. 18-jähriges Mädchen, Karyotyp 45,X0.  
a Schildförmiger Thorax mit großer Mamillardistanz und fehlenden Mammae.  
b Pterygium colli (Pfeile) und tiefer Haaransatz im Nacken.

## Kleinwuchs im Rahmen von Skelettdysplasien

Eine wichtige Ursache für Kleinwuchs stellen die genetisch bedingten Skelettdysplasien (Osteochondrodysplasien) dar, von denen mittlerweile über 100 Typen bekannt sind.

► **Achondroplasie.** Die wichtigste und häufigste ist die autosomal-dominant vererbte Achondroplasie. Infolge einer gestörten enchondralen Ossifikation aufgrund einer Mutation des Fibroblast-Growth-Factor-Rezeptor-Gens (FGFR3) kommt es zu einem verminderten Wachstum der langen Röhrenknochen und der Knochen der Schädelbasis. Daraus resultiert das typische Bild des nicht proportionierten Zwergwuchses mit großem Kopf und prominenter Stirn (► Abb. 24.7a) und den im Vergleich zum Stamm zu kurzen Extremitäten. Davon abgesehen finden sich bei diesen Personen keine anderen Störungen und eine völlig normale Intelligenz.

## Kleinwuchs infolge chronischer Krankheiten und Malabsorptionssyndrome

Kleinwuchs bzw. Minderwuchs kann die Folge einer im Kindesalter einsetzenden chronischen Erkrankung oder von Malabsorptionssyndromen und Malnutrition sein. So können Nierenerkrankungen (Missbildungen, tubuläre Azidose, chronische Glomerulonephritis), Herzvitien, chronische Lungenerkrankungen (zystische Fibrose, Asthma), Malabsorptionssyndrome (Zöliakie, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Zink- und Eisenmangel), hämatologische (Thalassämie, Sichelzellanämie) und immunologische Er-

krankungen (juvenile rheumatoide Arthritis, chronische Infektionen) zu Entwicklungsstörungen und Kleinwuchs führen.

► **Psychosoziale Faktoren.** Auch psychosoziale Faktoren (familiäre Belastungssituationen und soziale Deprivation) können über einen zentral bedingten Wachstumshormonmangel zu verzögertem Wachstum führen. Nach Wegfall der Belastungssituation normalisieren sich die GH-Produktion und die Entwicklung.

## Endokrine Ursachen von Kleinwuchs

► **Wachstumshormonmangel.** Die weitaus häufigste hormonelle Ursache für Kleinwuchs stellt der Wachstumshormonmangel (GH-Mangel) dar. Die Störung kann auf allen Ebenen der Hypothalamus-Hypophysen-Endorgan-Achse liegen und kann entweder kongenital oder erworben sein (► Tab. 24.16). Das resultierende klinische Bild ist der sog. hypophysäre Zwergwuchs (► Abb. 24.7b). Es handelt sich um proportioniert kleinwüchsige Patienten, deren verzögertes Wachstum bereits früh im Kindesalter begonnen hat. Das Knochenalter bleibt deutlich zurück, es besteht eine leichte Stammfettsucht, das Gesicht wirkt puppenhaft. Die Intelligenz ist normal.

*Hypothalamische Ursachen* für GH-Mangel können sein: ein kongenitaler Mangel an GHRH, hypothalamische Tumoren wie Kraniopharyngeome, Dysgerminome, Neurofibrome, postinfektiöse Zustände (Meningitis), Histiozytosis X, Hydrozephalus, Zustand nach Hirnbestrahlung.

Bei den *primären hypophysären Störungen* (Hypophysenhypoplasie, Hypophysenaplasie, isolierter Wachstumshormonausfall) sind assoziierte Missbildungssyn-

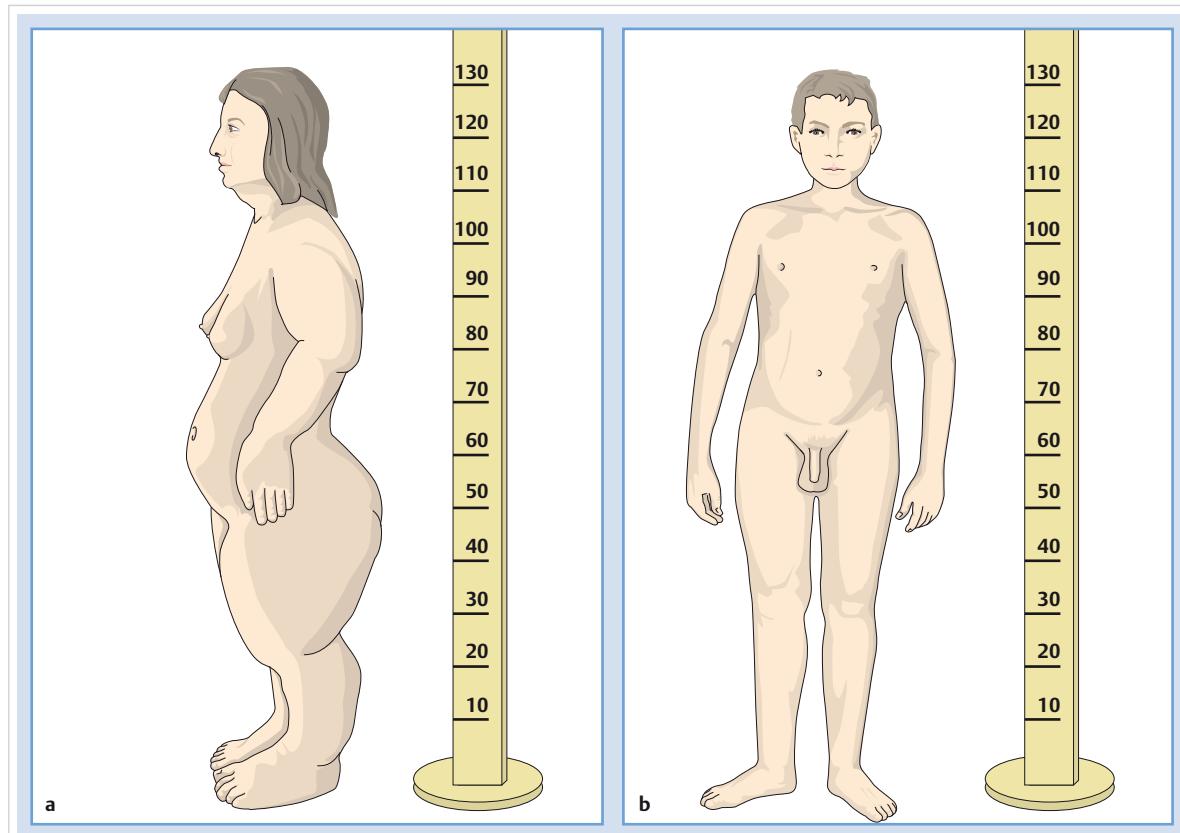


Abb. 24.7 Verschiedene Formen von Kleinwuchs.  
**a** Dysproportionierter Zwerghuchs bei Achondroplasie (Chondrodyostrophie).  
**b** Hypophysärer proportionierter Zwerghuchs.

drome (Mittelliniendefekte, Hypoplasie des N. opticus, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte etc.) anzutreffen. In der Regel liegen auch andere Hypophysenhormonausfälle vor. Gelegentlich führen auch Traumata, intraselläre Tumoren und lokale entzündliche Prozesse zu einer Störung der Hypophysenfunktion.

Angeborene oder erworbene GH-Resistenz führt über eine ungenügende Produktion von IGF-1 zum klinischen Bild des GH-Mangels. *Laron-Zwerge* haben einen autosomal-rezessiv vererbten GH-Rezeptor- bzw. -Postrezeptordefekt. Die Wachstumshormonkonzentration im Plasma ist erhöht, die IGF-1-Konzentration erniedrigt. Die Kinder sind schon bei Geburt zu klein und neigen zu Hypoglykämie. *Pygmäen* haben einen angeborenen Mangel an IGF-1 (bei normaler GH-Produktion). Schwere *Lebererkrankungen* können über eine ungenügende IGF-1-Produktion zu Minderwuchs führen.

► **Andere endokrine Ursachen.** Weitere endokrime Ursachen für Kleinwuchs können sein: angeborene oder erworbene Hypothyreose im Kindesalter, Cushing-Syndrom oder exogene Gabe von Glukokortikoiden (einschließlich topische Applikation) im Kindesalter, z.B. zur Asthma- oder Ekzembehandlung, Pseudohypoparathyreoidismus, Vitamin-D-Mangel-Krankheiten, Rachitis, X-chromosomal vererbte Hypophosphatämie, Fanconi-Syndrom, schlecht eingestellter Diabetes mellitus (kataboler Zustand mit Wachstumsverzögerung).

## Literatur

- [1] Baron J, Sävendahl L, De Luca F et al. Short and tall stature: a new paradigm emerges. Nat Rev Endocrinol 2015; 11:735–746
- [2] Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:3080–3092

## Kapitel 25

### Blutbildveränderungen

25.1	Überblick und Einteilung	796
25.2	Differenzialdiagnostisches Management	799
25.3	Veränderungen des roten Blutbildes	809
25.4	Veränderungen des weißen Blutbildes	822
25.5	Veränderungen der Thrombozyten	834



# 25 Blutbildveränderungen

## 25.1 Überblick und Einteilung

J. S. Goede, U. Schanz, J.-D. Studt, M. G. Manz

### 25.1.1 Einleitung

Die zellulären Komponenten des Blutes (Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten) konstituieren das Blutbild. Die homöostatische Regulation erlaubt erhebliche Anpassungen dieser zellulären Komponenten, die Referenzwerte umfassen eine jeweils große Spanne.

Die meisten Veränderungen des Blutbildes sind reaktiver, nur ein sehr geringer Teil der Veränderungen sind primärer Natur, d. h. Ausdruck entweder insuffizienter (mono- oder Mehrlinien-Aplasie) oder unkontrolliert überschießender, klonaler Neubildung (hämatolymphoide Neoplasien).

Die Anamnese, Symptome des Patienten und die klinische Untersuchung in Verbindung mit Veränderungen des Blutbildes können sehr häufig erste Anhaltspunkte auf die Art der Erkrankung geben. Das Leitsymptom der Anämie ist der Leistungsverlust aufgrund mangelnder Sauerstoffträger, Leitsymptome der Polyglobulie sind die Plethora und evtl. thromboembolische Ereignisse. Die funktionelle Leukopenie führt zum Auftreten von Infektionskrankungen. Die Thrombozytopenie resultiert in Blutungssereignissen vom vorwiegend petechialen Typ, die Thrombozytose kann sowohl zu Thromboembolien als auch zu Blutungen führen.

Die Neoplasien der Blutbildung, d. h. der Blutvorläuferzellen, gehen im Gegensatz zu den reifzelligen malignen Lymphomen sehr häufig mit quantitativen (Leukozytose oder Leukopenie) und qualitativen (Ausschwemmung von Vorstufen ins periphere Blut, Dysmorphien) Veränderungen der Leukozyten einher. Die Zahl der Erythrozyten und Thrombozyten ist ebenfalls häufig gestört (Anämie häufiger als Polyglobulie, Thrombozytopenie häufiger als Thrombozytose), und dysmorphe Formen können im Blut nachweisbar sein.

Die Veränderungen des roten Blutbildes werden in Kap. 25.3, die Veränderungen des weißen Blutbildes in Kap. 25.4 und die Veränderungen der Thrombozyten in Kap. 25.5 sowie in Kap. 27 (Gerinnungsstörungen – Thrombophilie und hämorrhagische Diathesen) behandelt. Da die Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems häufig in enger Verbindung miteinander stehen, wird durch entsprechende Querverweise zu anderen Kapiteln die Verbindung hergestellt, und es finden sich übergreifende Tabellen in den jeweiligen Kapiteln.

### Kernpunkte

#### Anämie

- Die Anämie gehört zu den am häufigsten festgestellten Pathologien in der Medizin.
- Der primäre diagnostische Schritt besteht in der Bestimmung der Retikulozytenzahl und der Abgrenzung der hyporegenerativen Anämie von den Anämien mit gesteigertem Abbau oder Verlust von Erythrozyten.
- Die Referenzwerte der Hämoglobinkonzentration sind primär abhängig vom Geschlecht und in geringerem Ausmaß bei Männern auch vom Alter. Die Definition der Anämie nach WHO lautet: Männer Hb < 130 g/l, Frauen Hb < 120 g/l, Schwangere Hb < 110 g/l.
- Durch eine klinische Beurteilung in Kombination mit einer begrenzten Anzahl von Laboruntersuchungen lassen sich etwa zwei Drittel der Anämien ätiologisch eindeutig zuordnen.
- Die erythrozytären Eigenschaften bezüglich Volumen und Chromasie erlauben die primäre differenzialdiagnostische Einordnung der Anämieursache:
  - führend hypochrome Anämie: Eisenmangelanämie, Anämie der chronischen Erkrankung
  - führend mikrozytäre Anämie: Thalassämie
  - makrozytäre Anämie: Mangel an Vitamin B<sub>12</sub> und/oder Folsäure, Alkoholismus, myelodysplastisches Syndrom, Therapie mit Zytostatika, Hepatopathie

#### Leukozytose und Leukopenie bzw. Neoplasien der Hämatopoese und des lymphatischen Systems

- Neoplasien der Hämatopoese, d. h. der Blut- und Immunsystemvorläuferzellen (Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien) sind gekennzeichnet durch maligne, klonale Vermehrungen einer bestimmten Zelle bzw. Zellreihe im Knochenmark oder im Thymus. Sie machen insgesamt ca. ein Drittel der hämatolymphatischen Neoplasien aus.
- Die malignen Lymphome umfassen eine heterogene Gruppe klonaler Erkrankungen des reiferen lymphatischen Systems. Sie machen ca. zwei Drittel der hämatolymphatischen Neoplasien aus.
- Die histiozytären und dendritischen Zell-Neoplasien umfassen eine heterogene Gruppe klonaler Erkrankungen des reiferen myeloischen Systems. Sie sind sehr selten.
- Neoplasien des hämatopoetischen und lymphatischen Systems werden entsprechend der neoplastischen Transformation der hämatolymphatischen Ausreifungsstadien der Zellen sowie immer häufiger der genetischen Veränderungen klassifiziert. Die Übergänge zwischen hämatopoetischen (Vorläuferneoplasien) und reifzelligen Neoplasien sind z. T. fließend. Derzeit gilt



die gemeinsame WHO-Klassifikation von 2008, eine Überarbeitung mit Anpassungen erfolgte 2016. Lymphadenopathie, Hepato- und Splenomegalie sowie Versagen der gesunden Blutbildung (Blutbildveränderungen) mit Leistungsminderung und Müdigkeit (Anämie), Blutungsneigung oder Thromboseneigung (Thrombopenie vs. Thrombozytose) sowie Infektanfälligkeit (funktionelle Leukopenie, Immunglobulinmangel) sind Leitsymptome, die zur Entdeckung von Neoplasien der Hämatopoiese und von Lymphomen führen können.

- Insbesondere Neoplasien des lymphatischen Systems können Symptome der chronischen, konsumierenden Inflammation wie rezidivierendes Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust (B-Syptomatik) auslösen.
- In Ländern mit hochstehender medizinischer Versorgung werden Neoplasien des hämatolymphatischen Systems heute oft zufällig entdeckt im Rahmen von Blut- oder bildgebenden Untersuchungen, die aus anderen Gründen durchgeführt werden.
- Sorgfältige Anamnese und körperliche Untersuchung mit besonderer Beachtung von Anämizeichen, Blutungszeichen und Palpation aller peripheren Lymphknotenstationen sowie Evaluation von Hepato- bzw. Splenomegalie geben meist erste diagnostische Anhaltspunkte.
- Die Laboruntersuchung erfordert immer ein Differenzialblutbild, einen einfachen Gerinnungsstatus, die LDH (Surrogat für Neoplasienmasse) und die Retentionsparameter (Tumorlyse).
- Die Diagnose einer hämatopoetischen Neoplasie erfordert, mit Ausnahme der CLL, immer einen Knochenmarkbefund (Aspiration und Biopsie); das Blutbild allein genügt nicht.
- Die Diagnose eines malignen Lymphoms muss aus der Histologie (nicht nur Feinnadelbiopsie) eines befallenen Lymphknotens oder Organs gestellt werden.

## 25.1.2 Rotes Blutbild



### Definitionen

#### Anämie

Bei der funktionellen Definition wird von einer Anämie gesprochen, sobald eine ungenügende Masse an Erythrozyten vorhanden ist, um die Organe adäquat mit Sauerstoff zu versorgen. Da die Messung der Masse aller Erythrozyten als Routineuntersuchung nicht praktikabel ist, stützt man sich im klinischen Alltag zur Beurteilung der Anämie auf die Hämoglobinkonzentration im Vollblut. Dabei muss berücksichtigt werden, dass diese neben der Hämoglobinsmasse erheblich durch das Plasmavolumen beeinflusst wird. Da Letzteres im funktionellen Sinn keinen Einfluss auf die Definition der Anämie hat, müssen Zustände mit Diskordanz zwischen Hämoglobinkonzentration und Hämoglobinsmasse in jede differenzialdiagnostische Überlegung einfließen (► Tab. 25.1).

Nach Berücksichtigung dieser Umstände orientiert man sich zur Anämiebeurteilung an den Referenzwerten des jeweiligen Labors. Gemäß WHO gilt eine Hämoglobinkonzentration von < 120 g/l bei der Frau und von < 130 g/l beim Mann als Definition für eine Anämie. Während der Schwangerschaft sinkt dieser Referenzwert aufgrund der physiologischen Plasmavolumenexpansion (gemäß WHO < 110 g/l). Die physiologische Hämoglobinkonzentration des Erwachsenen ist zudem abhängig von der Höhenlage des Wohnortes sowie in geringerem Maße auch vom Alter (für Männer). Der Geschlechtsunterschied der Referenzwerte entsteht durch die in der Pubertät einsetzende Produktion von Testosteron beim Mann. Testosteron als anaboles Steroid steigert die Erythropoiese und führt zu einer höheren Hämoglobinsmasse. Im hohen Alter nimmt die Produktion von Testosteron beim Mann physiologisch ab und führt zu einem leichten Abfall der Hämoglobinkonzentration, die sich dadurch dem Referenzwert der Frau nähert. Bei der Frau kann un-

**Tab. 25.1** Zustände mit Diskordanz zwischen Hämoglobinkonzentration und Erythrozytenmasse.

Konstellation	klinisches Vorkommen
Zunahme des Plasmavolumens im Vergleich zur Erythrozytenmasse → Erythrozytenmasse wird durch die Hämoglobinkonzentration unterschätzt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Splenomegalie</li> <li>• Bettlägerigkeit</li> </ul>
Abnahme des Plasmavolumens im Vergleich zur Erythrozytenmasse → Erythrozytenmasse wird durch die Hämoglobinkonzentration überschätzt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dehydratation (z. B. protrahierte Diarröh)</li> <li>• Peritonealdialyse mit hypertonen Lösungen</li> <li>• diabetische Azidose</li> <li>• Diabetes insipidus mit Flüssigkeitsrestriktion</li> <li>• Verbrennungspatienten</li> <li>• Gaisböck-Syndrom: hauptsächlich bei übergewichtigen Männern mit arterieller Hypertonie und Verminderung des Plasmavolumens</li> </ul>
Abnahme von Plasmavolumen und Erythrozytenmasse → Erythrozytenmasse wird durch die Hämoglobinkonzentration überschätzt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akuter Blutverlust (frühe Phase)</li> <li>• chronische entzündliche Erkrankungen</li> </ul>

ter physiologischen Bedingungen auch im hohen Alter von unveränderten Hämoglobinkonzentrationen ausgegangen werden. Der verminderte Sauerstoffpartialdruck in hohen Wohnlagen (ca. ab 1800 m ü.M.) führt zu einer kompensatorischen Steigerung der Erythropoetin-Produktion in der Niere und damit zu einer höheren Hämoglobinkonzentration im Blut.

### Erythrozytose

Bei einer Erythrozytose liegt im Vollblut eine erhöhte Erythrozytenzahl vor. Bei gleichzeitig erhöhter Hämoglobinkonzentration und erhöhtem Hämatokrit spricht man von einer „Polyglobulie“. Es werden primäre (bei erworbener oder vererbtem hämatopoetischem Stammzelldefekt) und sekundäre (bei erworbenen oder vererbten Veränderungen außerhalb des hämatopoetischen Systems) Erythrozytosen unterschieden.

im Knochenmark vor. Dies führt bei den Leukämien je nach Art und Stadium zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Verdrängung der normalen Hämatopoese. Die myelodysplastischen Syndrome (MDS) zeichnen sich durch eine ineffektive, gesteigerte Hämatopoese und Dysplasien einer oder mehrerer myeloischer Zellreihen im Knochenmark aus bei gleichzeitiger Ein- oder Mehr-Linien-Zytopenie im Blut. Bei den myeloproliferativen Neoplasien (MPN) kommt es durch die gesteigerte Proliferation einer oder mehrerer myeloischer Zellreihen im Knochenmark zu einer erhöhten Zahl reifer Zellen der entsprechenden Zellreihe(n) im peripheren Blut.

► **Histiozytosen und dendritische Zell-Neoplasien (reifzellige myeloische Neoplasien).** Als Histiozytosen werden unterschiedlichste benigne (reaktive oder nicht invasive) und maligne neoplastische Erkrankungen bezeichnet, deren Proliferationsgewebe aus ortständigen, in verschiedenen Organen vorkommenden Makrophagen bzw. antigenpräsentierenden Zellen (dendritischen Zellen) besteht, die von aus der Blutbahn ausgewanderten (reifen) myeloischen Zellen abstammen.

► Tab. 25.3 gibt einen Überblick über die in diesem Kapitel beschriebenen neoplastischen Erkrankungen der Hämatopoese und der Histiozytosen (reifzellige myeloische Neoplasien). Die reifzelligen Neoplasien des lymphatischen Systems werden in Kap. 26 behandelt.

## 25.1.3 Weißes Blutbild

Die Veränderungen des weißen Blutbildes umfassen ein breites Spektrum an Differenzialdiagnosen. Die häufigsten sind in ► Tab. 25.2 zusammengestellt.

► **Neoplasien der Hämatopoese.** Bei den Neoplasien der Hämatopoese (Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien) liegen maligne klonale Vermehrungen einer bestimmten Zelle bzw. Zellreihe

**Tab. 25.2** Typische Differenzialdiagnose Leukopenie und Leukozytose.

Leukopenie <3 G/l		Leukozytose >10 G/l				
	Lymphopenie <1,5 G/l	Monozytopenie <0,1 G/l	Granulopenie <1,5 G/l	Lymphozytose >4,0 G/l	Monozytose >0,9 G/l	Granulozytose >8,0 G/l
Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akut postviral</li> <li>• chronisch viral (HIV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute Infektion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• perakut bakteriell (schwere Sepsis)</li> <li>• chronisch bakteriell</li> <li>• chronisch fun-gal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akut viral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chronische Infektion (z.B. Tuberkulose, Brucellose u. a.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akut bakteriell</li> <li>• akut fungal</li> </ul>
Autoimmunerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLE</li> <li>• multiple Sklerose</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agranulozytose</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLE, RA, CED</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute Autoimmunerkrankung</li> <li>• Arthritis urica</li> </ul>
hämatologische Neoplasien (HN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hodgkin-Lymphom</li> <li>• HN unter Zytostatikatherapie und/oder Steroiden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALL</li> <li>• AML</li> <li>• MF</li> <li>• HCL</li> <li>• HN unter Zytostatikatherapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CLL</li> <li>• PLL</li> <li>• HCL</li> <li>• MW</li> <li>• ALL (Blasten)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CMML</li> <li>• AML (FAB M4/5)</li> <li>• Hodgkin-Lymphom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CML</li> <li>• PV</li> <li>• MF</li> </ul>

ALL: akute lymphatische Leukämie, AML: akute myeloische Leukämie, CED: chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, CLL: chronisch lymphatische Leukämie, CML: chronisch myeloische Leukämie, CMML: chronisch myelomonoytäre Leukämie, HCL: Haarzellleukämie, HIV: humanes Immundefizienz-Virus, MF: Mycosis fungoïdes, MW: Morbus Waldenström, PLL: Polymphozytenleukämie, PV: Polycythaemia vera, RA: refraktäre Anämie, SLE: systemischer Lupus erythematoses

**Tab. 25.3** Neoplasien der Hämatopoese und Histiozytosen.

Neoplasien der Hämatopoese	Histiozytosen und dendritische Zell-Neoplasien (reifzellige myeloische Neoplasien)
akute Leukämien	
• akute lymphatische Leukämie (ALL)	
• akute myeloische Leukämie (AML)	
myelodysplastische Syndrome (MDS)	
chronisch myelomonozytäre Leukämie (CMML)	
myeloproliferative Neoplasien (MPN)	
• chronisch myeloische Leukämie (CML)	
• Polycythaemia vera (PV)	
• primäre Myelofibrose (PMF)	
• essenzielle Thrombozythämie (ET)	
	• Langerhans-Zell-Histiozytose
	• Nicht-Langerhans-Zell-Histiozytosen
	• maligne Histiozytose

## 25.1.4 Thrombozyten

Die Normwerte der Thrombozyten unterliegen einer großen Schwankungsbreite. Leitsymptome pathologischer Veränderungen der Thrombozyten sind die Blutung (im Wesentlichen die petechiale Blutung im Gegensatz zur flächigen Blutung bei primärer Störung des plasmatischen Gerinnungssystems) und die Thromboembolie.

► **Thrombozytopenien.** Sie können Ausdruck einer Bildungsstörung oder eines erhöhten, nicht kompensierbaren Verbrauchs sein. Die Bildungsstörung auf dem Boden einer insuffizienten Megakaryopoese durch hämatolymphatische Erkrankungen oder andere knochenmarkinfiltrierende Prozesse wird in Kap. 25.4 behandelt, hereditäre Bildungsstörungen werden in Kap. 27 dargestellt. Dies gilt auch für Thrombozytopenien auf dem Boden eines erhöhten Verbrauchs.

► **Thrombozytosen.** In milder Ausprägung sind Thrombozytosen bei einer großen Zahl von Erkrankungen des entzündlichen Formenkreises, bei Infektionen und in akuten Stresssituationen sowie beim Eisenmangel zu finden. Dies wird in den entsprechenden Kapiteln besprochen.

## 25.2 Differenzialdiagnostisches Management

J. S. Goede, U. Schanz, J.-D. Studt, M. G. Manz

### 25.2.1 Diagnostik bei Anämie und Polyglobulie

► **Basisdiagnostik nach Feststellung einer Anämie.** Mit einer Basisdiagnostik kann in etwa zwei Dritteln der Fälle mit einfachen Mitteln die Ursache der Anämie ermittelt werden. Der erste Schritt zur Beurteilung einer Anämie besteht neben der Durchführung eines maschinellen und mikroskopischen Blutbildes in der Bestimmung der Reti-

kulozytenzahl. Die Retikulozyten sind die neu produzierten, ca. 48 h alten Erythrozyten und zeichnen sich dadurch aus, dass sie den Kern vor Kurzem ausgestoßen haben und noch vermehrt RNA und Organellen in sich tragen. Im Vergleich zu den reifen Erythrozyten haben Retikulozyten ein höheres Volumen und eine niedrigere Hämoglobinkonzentration. Als Folge der Retikulozytose finden sich bei Anämien mit erhöhter erythropoetischer Regeneration jeweils vermehrt hypochrome und makrozytäre Erythrozyten. Der Referenzwert für Retikulozyten wird jeweils unter der Annahme einer gleichzeitig normalen Hämoglobinkonzentration angegeben. Im Falle einer Anämie muss deswegen bei intakten Kompensationsmechanismen und ungestörtem Knochenmark jeweils mit einer gesteigerten Retikulozytenzahl gerechnet werden. Somit kann mittels Messung der Retikulozytenzahl die Anämie ätiologisch eingegrenzt werden.

#### Merke

Bei normaler oder erniedrigter Retikulozytenzahl muss primär an Anämien mit inadäquater Produktion bzw. ineffektiver Erythropoese gedacht werden. Bei gesteigerter Retikulozytenzahl kommen primär Anämien durch gesteigerten Abbau bzw. durch erhöhten Verlust an Erythrozyten infrage.



In der Basisdiagnostik werden die in ► Tab. 25.4 aufgeführten Parameter bestimmt. Der CRP-Wert hilft bei der Beurteilung einer entzündlichen Ursache der Anämie und erlaubt in Kombination mit den Leberwerten (ALT, AST) die Bewertung des Ferritinwertes im Serum. Ferritin steigt in der entzündlichen Akutphase sowie bei Lebererkrankungen unspezifisch an und kann dann nicht mehr eindeutig mit dem Eisenspeicher des Körpers korreliert werden. Über das Kreatinin wird die häufig unterschätzte renale Ursache der Anämie bewertet (bei Kreatininerhöhung Evaluation des Erythropoetin-Wertes). Zur Beurteilung weiterer Ursachen der Anämie sollten TSH (endokrinologisch), LDH und Coombs-Test (hämolytisch) in der



**Tab. 25.4** Basisdiagnostik zur Abklärung einer Anämie.

Test	Fragestellung im Kontext der Anämie
maschinelle Blutbilddifferenzierung	Liegen zusätzliche Blutbildveränderungen vor?
mikroskopische Blutbilddifferenzierung	Finden sich für die Anämie ätiologisch wegweisende Befunde → Chromasie? Anisozytose? Poikilozytose?
Retikulozytenzahl	Liegt eine Anämie durch inadäquat niedrige Produktion oder trotz hoher Produktion vor?
Vitamin B <sub>12</sub> und Folsäure	Liegt ursächlich ein Mangel vor?
Ferritin	Zusammen mit CRP und Leberwerten wird beurteilt, ob ein Eisenmangel als Ursache der Anämie vorliegt: Ferritin < 30 µg/l → Eisenmangel bestätigt Ferritin 30–100 µg/l → Eisenmangel nicht ausgeschlossen, ggf. Bestimmung der Transferrinsättigung Ferritin > 100 µg/l → Eisenmangel sehr unwahrscheinlich
CRP	Ist eine entzündliche Anämieursache möglich?
ALT, AST	Liegt eine hepatische Problematik vor, die zu unspezifisch hohen Ferritinwerten führt?
Kreatinin	Ist eine renale Ursache der Anämie möglich?
<i>Erythropoetin-Spiegel</i>	Ist eine renale Ursache der Anämie möglich?
LDH, Coombs-Test	Ist eine hämolytische Ursache der Anämie möglich?
TSH	Könnte eine Unterfunktion der Schilddrüse oder der Hypophyse vorliegen?
<i>Elektrophorese der Serumproteine</i>	Hinweise für eine neoplastische Ursache der Anämie?
<i>Sonografie des Abdomens</i>	Hinweise für eine neoplastische Ursache der Anämie?
<i>Thorax-Röntgenbild</i>	Hinweise für eine neoplastische Ursache der Anämie?

Die kursiv geschriebenen Tests werden zur erweiterten Basisdiagnostik empfohlen.  
 ALT: Alaninaminotransferase, AST: Aspartataminotransferase, CRP: C-reaktives Protein, LDH: Laktatdehydrogenase, TSH: Thyreoidestimulierendes Hormon

Basisdiagnostik nicht fehlen. Wenn diese Befunde nicht zur Diagnose führen, sind die Suche nach einer Paraproteinämie sowie die Durchführung einer Sonografie des Abdomens und eines Thorax-Röntgens zur Abklärung einer neoplastischen Anämieursache indiziert. Wenn die hier genannte Basisdiagnostik nicht zu einer erklärenden Diagnose führt, erfolgt in der Regel eine weitere Beurteilung durch den Fachspezialisten, der ggf. die Indikation zur Knochenmarkpunktion stellt.

► **Differenzialdiagnostische Überlegungen.** Die primären differenzialdiagnostischen Überlegungen bei einer Anämie richten sich nach der Retikulozytenzahl sowie der erythrozytären Chromasie und Anisozytose.

Die *Chromasie* der Erythrozyten wird maschinell über die mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) in Gramm pro Liter (g/l), die *Anisozytose* über das mittlere zelluläre Volumen (MCV) in Femtoliter (fl) beurteilt. Klassischerweise wird gemäß diesen Resultaten die Anämie als hypochrom (MCHC erniedrigt), normochrom (MCHC im Referenzbereich) oder hyperchrom (MCHC erhöht) sowie mikrozytär (MCV vermindert), normozytär (MCV im Referenzbereich) oder makrozytär (MCV erhöht) bezeichnet.

Der Anteil an veränderten Erythrozyten muss hoch sein, bis sich dies in einem pathologisch veränderten MCV oder MCHC spiegelt. Deswegen führt diese klassische Einteilung dazu, dass der größte Teil der Anämien als normochrom und normozytär bezeichnet wird. Es ist daher hilfreicher, einen erhöhten Anteil an makrozytären, mikrozytären, hypochromen oder hyperchromen Erythrozyten maschinell und/oder morphologisch zu erkennen und differenzialdiagnostisch zu verwerten.

► Abb. 25.1 fasst das diagnostische Vorgehen bei Anämie zusammen, ► Tab. 25.5 zeigt die Triage der Anämie und die Wahl der adäquaten Versorgungsumgebung.

► **Polyglobulie.** ► Abb. 25.2 zeigt das diagnostische Vorgehen bei Polyglobulie.

Die Bestimmung von Erythropoetin ist für die Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Erythrozytose im Serum entscheidend. Bei einem Erythropoetin-Spiegel unterhalb des Referenzwertes kann von einer primären, bei einem Erythropoetin-Spiegel oberhalb des Referenzbereichs von einer sekundären Erythrozytose ausgegangen werden. Bei normwertigem Erythropoetin-Spiegel liegt meist ebenfalls eine sekundäre Ursache vor.

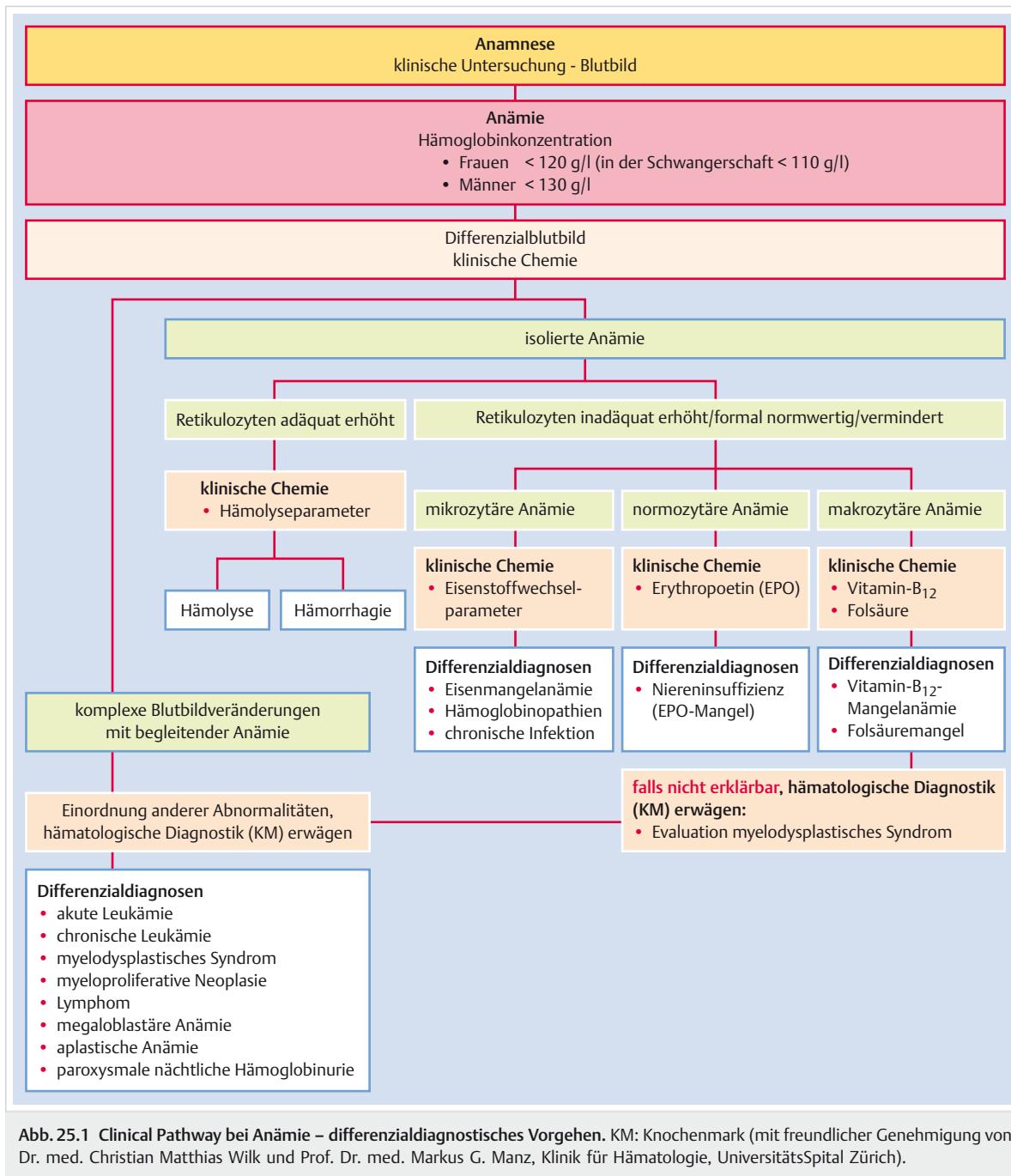


Abb. 25.1 Clinical Pathway bei Anämie – differenzialdiagnostisches Vorgehen. KM: Knochenmark (mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Christian Matthias Wilk und Prof. Dr. med. Markus G. Manz, Klinik für Hämatologie, UniversitätsSpital Zürich).



Tab. 25.5 Triage nach Feststellung einer Anämie.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
Hospitalisation auf der <b>Intensivstation</b> mit Indikation zur <b>Transfusion von EK</b> (und beschleunigtem diagnostischem und therapeutischem Vorgehen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schockierter Patient</li> <li>• Patient mit Myokardinfarkt</li> <li>• Patient mit neurologischer Symptomatik</li> <li>• Patient mit schwerer Niereninsuffizienz/Organversagen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schwere Blutung</li> <li>• Erstbefund einer schwersten autoimmunhämolytischen Anämie (<math>\text{Hb} &lt; 60 \text{ g/l}</math>)</li> <li>• thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, hämolytisch-urämisches Syndrom</li> </ul>
Hospitalisation auf der <b>Normalabteilung</b> mit Indikation zur <b>Transfusion von EK</b> (und raschem diagnostischem und therapeutischem Vorgehen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erstmanifestation einer schwersten Anämie (<math>\text{Hb} &lt; 60 \text{ g/l}</math>)</li> <li>• schwere Anämie bei symptomatischer kardiopulmonaler Komorbidität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mittelschwere, kontrollierte Blutung</li> <li>• Erstdiagnose einer schweren aplastischen Anämie</li> <li>• Erstdiagnose einer Pure red Cell Aplasia</li> <li>• Erstdiagnose einer paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie</li> <li>• schwere Sichelzellkrise</li> </ul>
<b>ambulante Beurteilung</b> mit Indikation zur <b>Transfusion von EK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chronisch bestehende schwerste Anämie bei kardiopulmonal kompensiertem Zustand (<math>\text{Hb} &lt; 60 \text{ g/l}</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anämien mit bekannter Diagnose: myelodysplastisches Syndrom, Thalassæmia major, Sichelzellanämie</li> </ul>
<b>ambulante Abklärung</b> und Therapie ohne Indikation zur Transfusion von EK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kardiopulmonal gesunder und asymptotischer Patient mit <math>\text{Hb} &gt; 60 \text{ g/l}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eisenmangelanämie</li> <li>• Anämie bei Mangel an Vitamin <math>B_{12}</math></li> <li>• myelodysplastisches Syndrom</li> <li>• renale Anämie</li> </ul>

EK: Erythrozytenkonzentrate, Hb: Hämoglobin

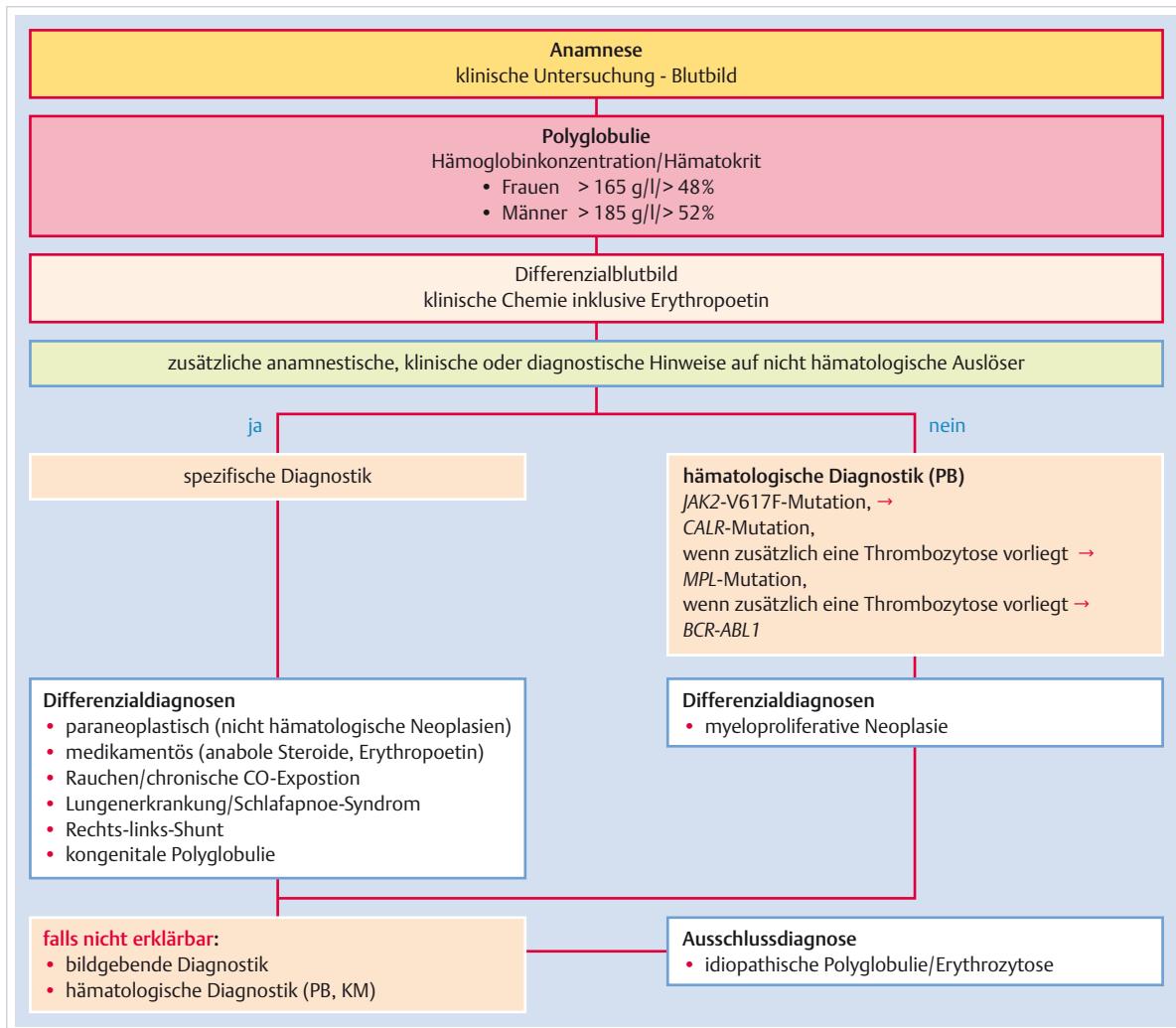


Abb. 25.2 Clinical Pathway bei Polyglobulie – differenzialdiagnostisches Vorgehen. KM: Knochenmark, PB: peripheres Blut (mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Christian Matthias Wilk und Prof. Dr. med. Markus G. Manz, Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Zürich).

## 25.2.2 Diagnostik bei Leukopenie und Leukozytose

Das diagnostische Vorgehen bei Leukopenie und Leukozytose ist in ► Abb. 25.3 und ► Abb. 25.4 zusammengefasst.

► **Maligne hämatopoetische Erkrankungen.** Je nach Stadium und Art der malignen hämatopoetischen Erkrankung stehen klinische oder hämatologische Veränderungen wie ein pathologisches Blutbild, der Knochenmarkbefund oder eine (Hepato-)Splenomegalie (vgl. Kap. 26) im Vordergrund. Akute Leukämien und MDS führen zu unterschiedlich starker Anämie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie und zu unspezifischen klinischen

Symptomen wie Blässe, Schwäche, Müdigkeit, Infektanfälligkeit und Blutungsneigung. Bei der CML stehen meist die ausgeprägte Splenomegalie und die starke Leukozytose im Vordergrund.

Zytomorphologie, Zytchemie, Histologie, Immunphänotypisierung, chromosomale Veränderungen oder molekularbiologische Befunde spielen je nach Erkrankung bei der Diagnosestellung eine entscheidende oder nur untergeordnete Rolle.

► Tab. 25.6 fasst die wichtigsten diagnostischen Maßnahmen bei Verdacht auf eine maligne hämatologische Erkrankung zusammen. ► Tab. 25.7 zeigt die Triage bei Leukozytose/Leukopenie und hämatologischen Neoplasien.

**Tab. 25.6** Diagnostische Maßnahmen bei Verdacht auf eine maligne hämatologische Erkrankung.

Untersuchung	Erläuterung
Anamnese	Beschwerden: akut oder langsam aufgetreten, Lymphknotenschwellungen: lokal oder generalisiert, Grunderkrankungen, B-Symptome, Infekte, Blutungen, Medikamentenanamnese, Immunsuppressiva
körperliche Untersuchung	Palpation aller Lymphknotenstationen, Inspektion der Haut bzgl. Petechien, Ekchymosen, Suffusionen; Milzgröße, Lebergröße
Labor	Blutbild, Blutausstrich, Eiweißelektrophorese, Immunfixation, LDH, ggf. Leichtketten im Urin, Retentionsparameter
bildgebende Verfahren	Sonografie Abdomen, ggf. CT Abdomen und Thorax (ggf. PET-CT)
Knochenmarkpunktion	Knochenmarkmorphologie, Histologie, Zytchemie, Immunphänotypisierung, Zytogenetik, FISH, molekularbiologische Untersuchungen
Biopsie	ggf. Lymphknoten-/Organbiopsie

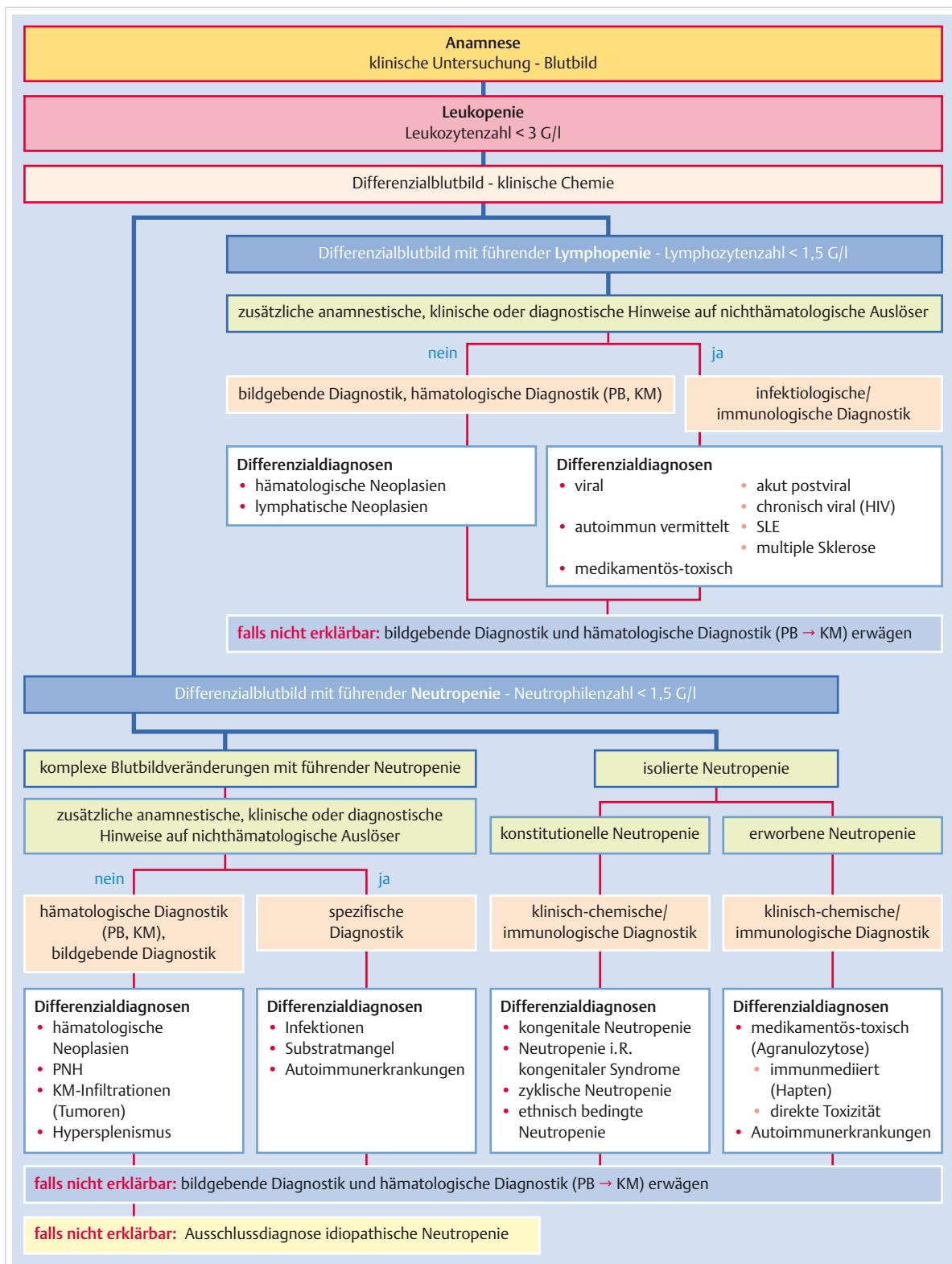
CT: Computertomografie, FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, LDH: Laktatdehydrogenase, PET: Positronenemissionstomografie

**Tab. 25.7** Triage bei Manifestation einer Leukozytose/Leukopenie und bei Neoplasien des hämatopoetischen und lymphatischen Systems.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
Intensivpflichtig (und Indikation zur Notfalltherapie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schock, massiv beeinträchtigter Patient</li> <li>• ZNS-Blutung</li> <li>• massive Leukostasesymptomatik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis bei Neutropenie</li> <li>• Blutung bei APL/massive Gerinnungsaktivierung</li> <li>• Nieren-/Organversagen bei Tumorlyse bei akuter Leukämie, NHL</li> <li>• hochzellige myeloische Leukämie (AML)</li> </ul>
Hospitalisation (und rasches diagnostisches und therapeutisches Vorgehen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute/ausgeprägte Anämie</li> <li>• Thrombozytopenie mit Blutungszeichen</li> <li>• Fieber in Neutropenie</li> <li>• massive Lymphadenopathie mit Organbeeinträchtigung, z. B. obere Einflussstauung</li> <li>• akute Niereninsuffizienz bei Tumorlyse/Paraprotein</li> <li>• pathologische Fraktur mit Stabilitätsgefährdung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erstmanifestation akute Leukämie (regelhaft)</li> <li>• Erstmanifestation fortgeschrittenes, aggressives NHL/HL (selten)</li> <li>• Erstmanifestation mit Komplikation Myelom/Plasmozytom (sehr selten)</li> </ul>
ambulante Abklärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mäßige, asymptomatische oder geringgradig symptomatische Zytopenien</li> <li>• nicht verdrängende Lymphadenopathie</li> <li>• milde B-Symptomatik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erstmanifestation unkomplizierte</li> <li>• chronische Leukämie</li> <li>• myelodysplastisches Syndrom</li> <li>• myeloproliferative Neoplasie</li> <li>• (indolentes) NHL/HL</li> <li>• multiples Myelom</li> </ul>

AML: akute myeloische Leukämie, APL: akute Promyelozytenleukämie, HL: Hodgkin-Lymphom, NHL: Non-Hodgkin-Lymphom, ZNS: Zentralnervensystem,





**Abb. 25.3 Clinical Pathway bei Leukopenie – differenzialdiagnostisches Vorgehen.** HIV: humanes Immundefizienz-Virus, KM: Knochenmark, PB: peripheres Blut, PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, SLE: systemischer Lupus erythematoses (mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Christian Matthias Wilk und Prof. Dr. med. Markus G. Manz, Klinik für Hämatologie, UniversitätsSpital Zürich).

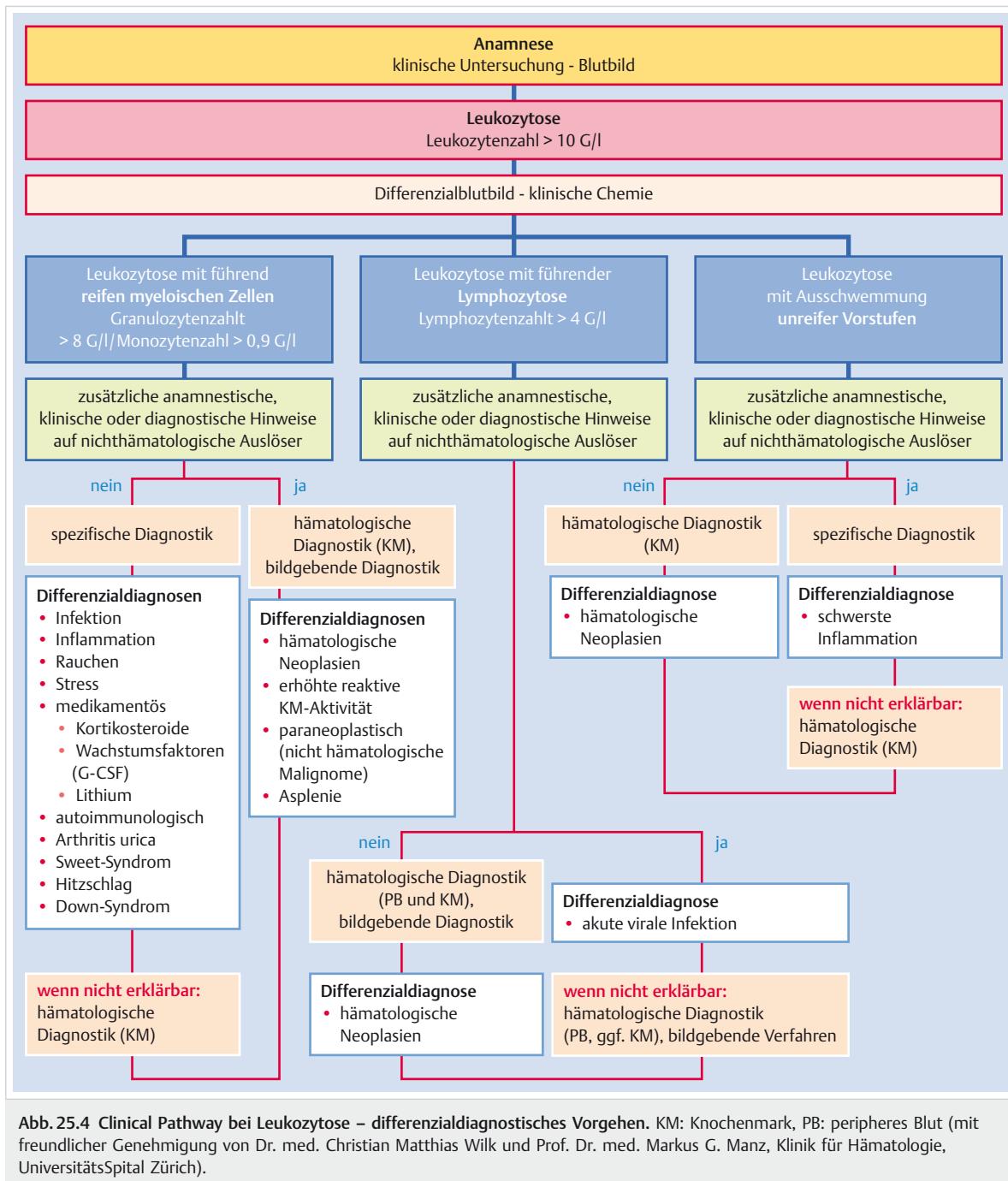


Abb. 25.4 Clinical Pathway bei Leukozytose – differenzialdiagnostisches Vorgehen. KM: Knochenmark, PB: peripheres Blut (mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Christian Matthias Wilk und Prof. Dr. med. Markus G. Manz, Klinik für Hämatologie, UniversitätsSpital Zürich).

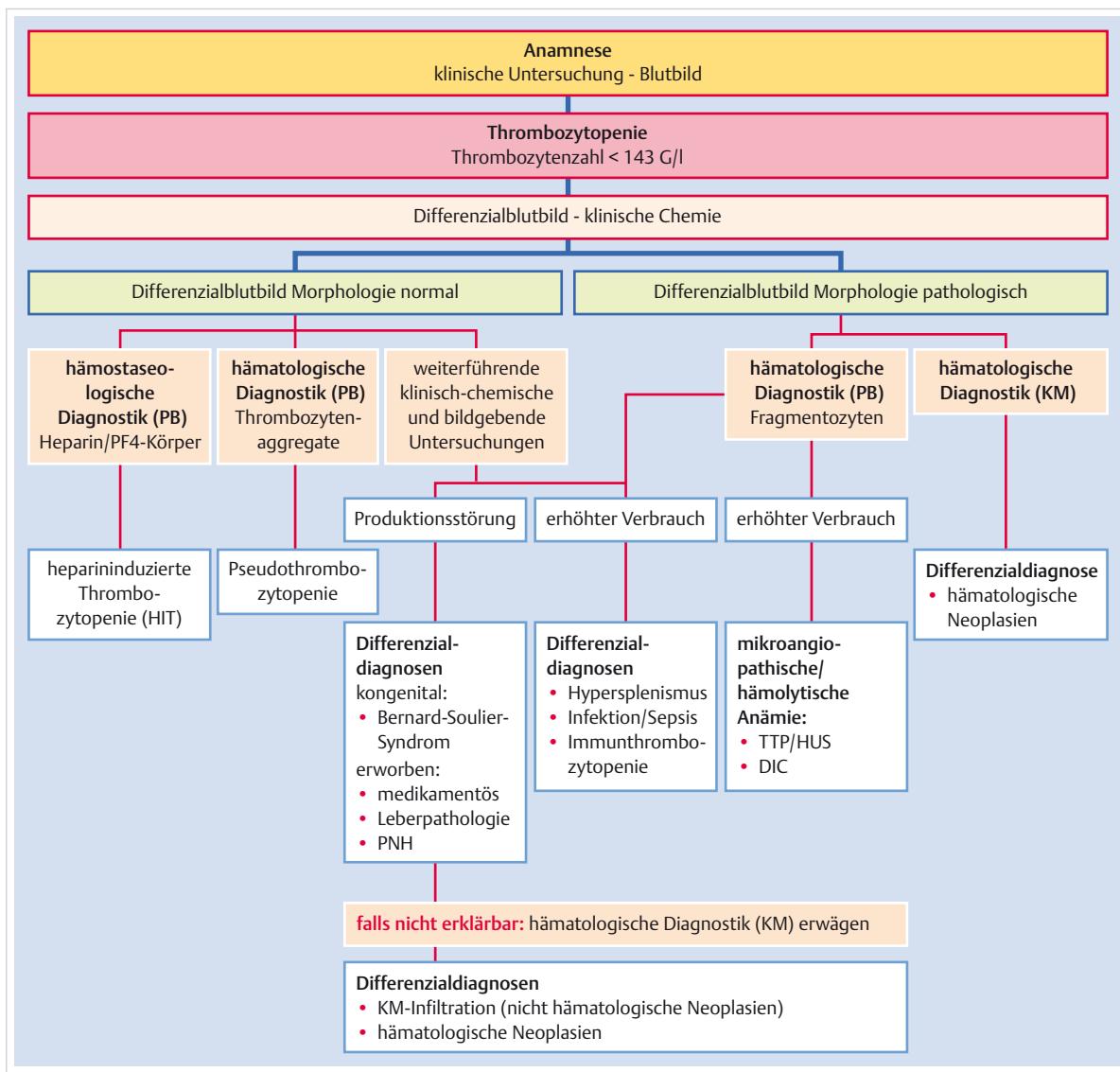
### 25.2.3 Diagnostik bei Thrombozytopenie und Thrombozytose

In ▶ Abb. 25.5 ist das differenzialdiagnostische Vorgehen bei Thrombozytopenie und Thrombozytose dargestellt. Bei anhaltender Thrombozytose ohne zusätzliche Pathologika muss stets das Vorliegen einer myeloproliferativen

Neoplasie, insbesondere der essenziellen Thrombozythämie, abgeklärt werden.

► Abb. 25.6 zeigt eine Synopse aller Blutbildveränderungen, die in diesem Kapitel dargestellt werden.





**Abb. 25.5 Clinical Pathway bei Veränderungen der Thrombozytenzahl – differenzialdiagnostisches Vorgehen.** CML: chronisch myeloische Leukämie, DIC: disseminierte intravasale Gerinnung, GI: Gastrointestinaltrakt, HUS: hämolytisch-urämisches Syndrom, KM: Knochenmark, MDS: myelodysplastische Syndrome, MPN: myeloproliferative Neoplasien, PB: peripheres Blut, PF4: Plättchenfaktor 4, PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, RARS-T: refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose, TTP: thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Christian Matthias Wilk und Prof. Dr. med. Markus G. Manz, Klinik für Hämatologie, UniversitätsSpital Zürich).

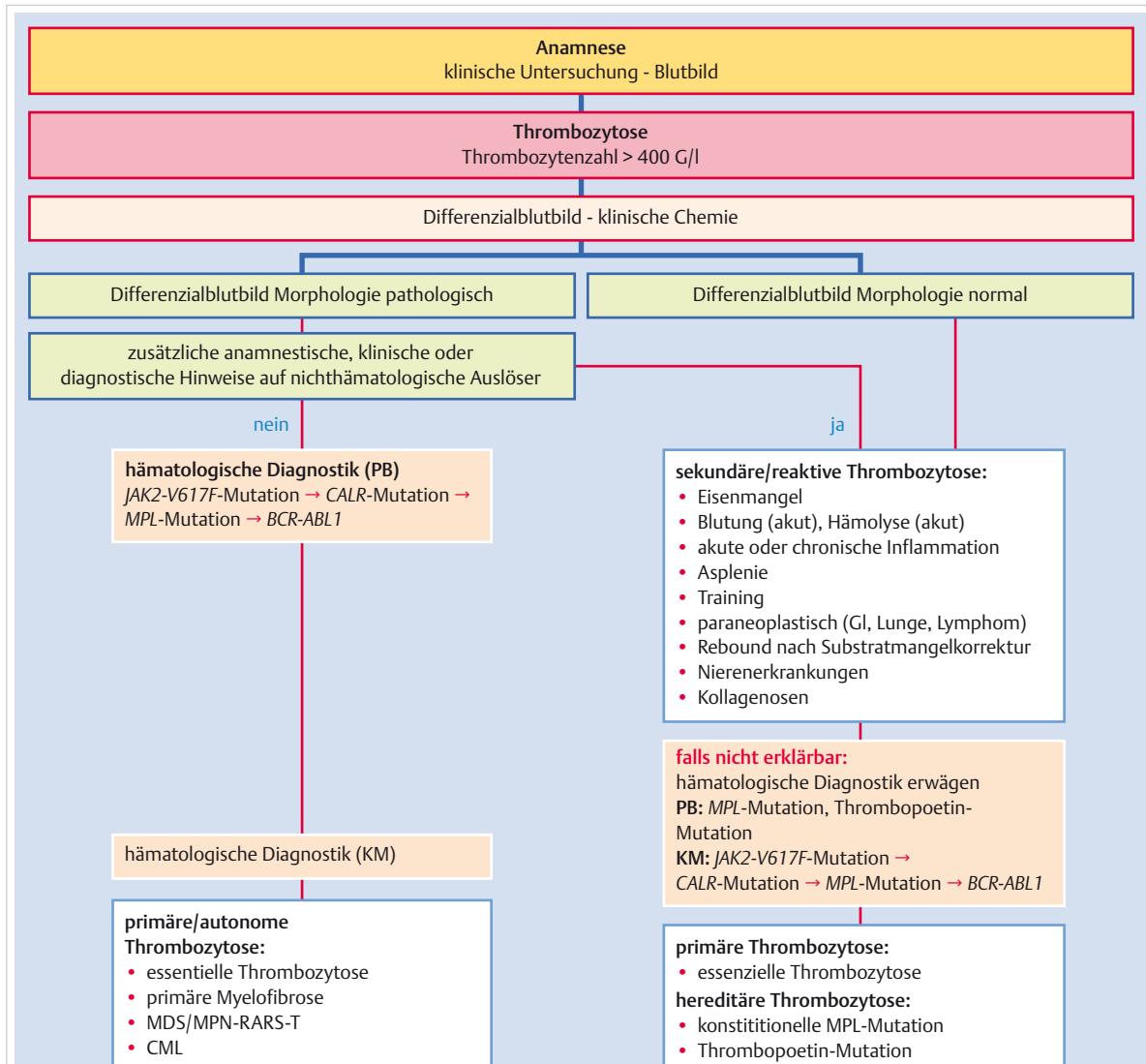


Abb. 25.5 Fortsetzung.



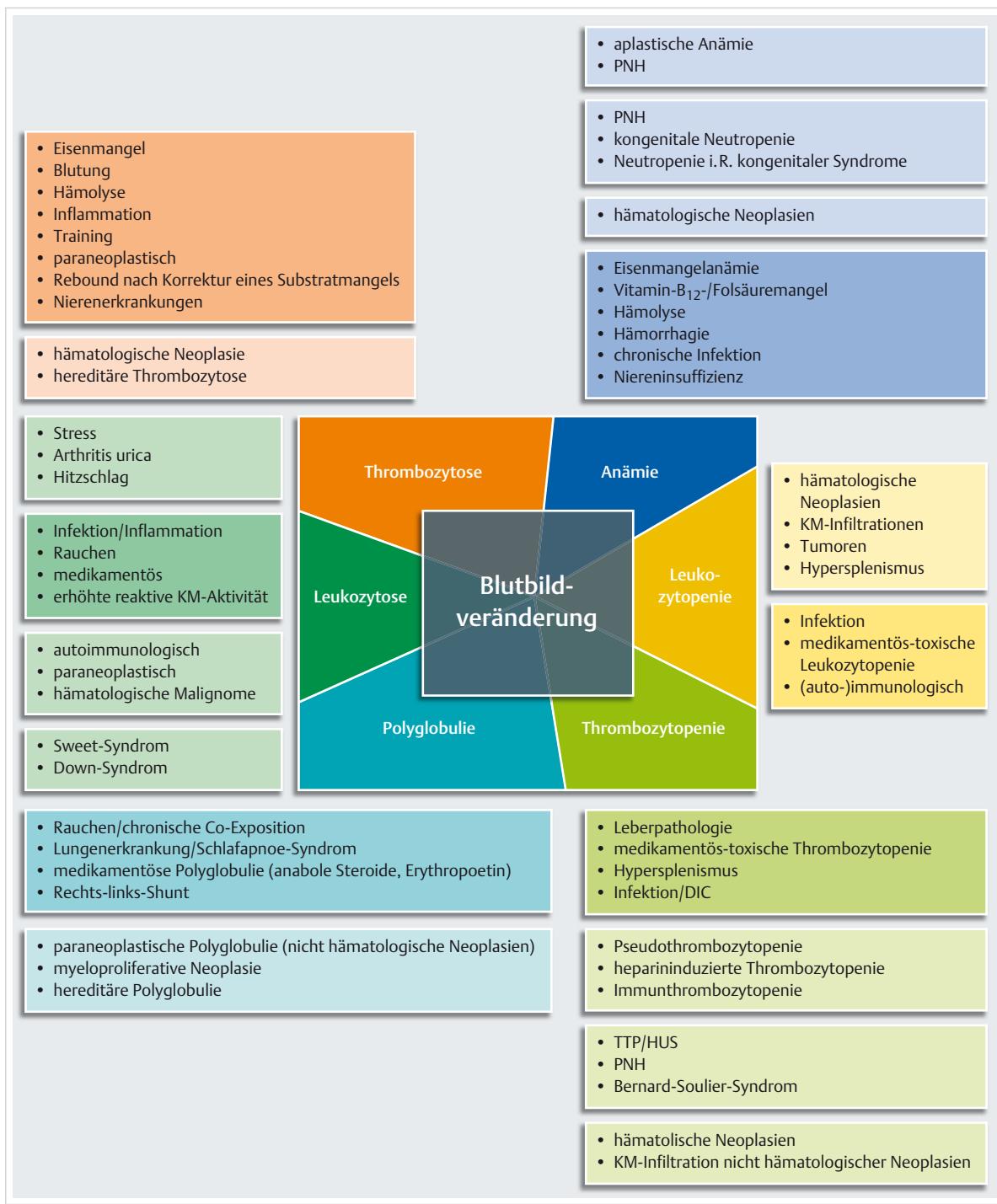


Abb. 25.6 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Blutbildveränderungen. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen. DIC: disseminierte intravasale Gerinnung, HUS: hämolytisch-urämisches Syndrom, KM: Knochenmark, PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, TTP: thrombotisch-thrombozytopenische Purpura.

## 25.3 Veränderungen des roten Blutbildes

J. S. Goede, M. G. Manz

Die Erythrozyten sind im peripheren Blut des Menschen die zahlenmäßig mit Abstand am stärksten vertretenen Zellen. Physiologisch ist ihre Anzahl im peripheren Blut im Vergleich zu den Thrombozyten etwa 20-fach und im Vergleich zu den Leukozyten etwa 1000-fach höher. Obwohl die Erythrozyten beim Menschen über keinen Kern verfügen, leben diese bei physiologischen Verhältnissen fast 4 Monate (Erythrozytenhalbwertszeit im Blut 40–60 Tage) und versorgen die Organe und Gewebe in dieser Zeit u.a. mit Sauerstoff. Im Gleichgewicht wird pro Tag etwa 1% der Erythrozyten durch das blutbildende Gewebe im Knochenmark ersetzt. Dies entspricht einer Produktion von etwa 2 Mio. Erythrozyten pro Sekunde.

Die pathologische Verminderung der Erythrozyten und die daraus resultierende Anämie ist medizinisch ein um das Vielfache größeres Problem als die pathologische Vermehrung der Erythrozyten und die daraus resultierende Polyglobulie.

### 25.3.1 Anämie

Die Feststellung einer verminderten Hämoglobinkonzentration ist einer der häufigsten Befunde in der Medizin. Der größte Teil der Anämien lässt sich durch eine klinische Beurteilung in Kombination mit einer begrenzten Anzahl von Laboruntersuchungen ätiologisch eindeutig zuordnen. Die differenzialdiagnostischen Überlegungen zur Ursache der Anämie richten sich nach der Retikulozytenzahl sowie dem Volumen und dem Hämoglobingehalt der Erythrozyten. Die Definition der Anämie einschließlich Diskordanz zwischen Hämoglobinkonzentration und Erythrozytenmasse sowie die Basisdiagnostik und das differenzialdiagnostische Vorgehen wurden in Kap. 25.1.2 und Kap. 25.2.1 dargestellt. Hier gehen wir auf die differenzialdiagnostische Einteilung der Anämien und auf die im klinischen Alltag wichtigsten Anämieformen ein.

#### Anämie mit Überwiegen hypochromer Erythrozyten

Bei Feststellung eines erhöhten Anteils hypochromer Erythrozyten muss primär an eine Störung des Eisenmetabolismus gedacht werden. In ▶ Tab. 25.8 sind die Diagnosen mit hypochromer Anämie aufgeführt.

#### Wissenswertes

##### Eisenmetabolismus

Der menschliche Körper beinhaltet 3–4 g Eisen. Der größte Teil ist als Zentralatom der Häm-Ringe im Hämoglobin (ca. 2 g) und Myoglobin (ca. 0,3 g) enthalten. Etwa ein Drittel des Eisens ist vorwiegend in Leber, Milz und Knochenmark in Ferritin und Hämosiderin gespeichert. Nur ein sehr kleiner Anteil befindet sich am Transportprotein Transferrin gebunden in Zirkulation (3 mg) oder ist Teil von Enzymen der Atmungskette.

Die *Eisenaufnahme* erfolgt überwiegend im Duodenum und oberen Jejunum. Je nach Nahrungsmittel und Eisenbedarf schwankt die Bioverfügbarkeit des Eisens nach oraler Zufuhr zwischen 5 und 25 %. Dreiwertiges Eisen wird durch Cytochrom b (Dcytb) an der apikalen Membran der Enterozyten zu zweiwertigem Eisen reduziert. Die Aufnahme ist als zweiwertiges Eisen über den divalenten Metalltransporter 1 (DMT-1) oder direkt als Häm-Eisen über das Häm-Carrier-Protein 1 (HCP-1) vom Darmlumen in den Enterozyten möglich. Im Enterozyten wird das Eisen in Ferritin gespeichert. Nicht benötigtes Eisen bleibt im Enterozyten und verlässt den Körper physiologisch über Abschilferung der Mukosa. Bei Bedarf kann das Eisen aus dem Enterozyten über das Ferroportin basolateral an das Eisentransportsystem des Blutes abgegeben werden. Das zweiwertige Eisen wird mithilfe von membrangebundenem Hephaestin dreiwertig und kann in dieser Form an Transferrin gebunden im Blut transportiert werden. So werden 1–2 mg Eisen täglich vom Organismus aufgenommen.

Jedes *Transferrinmolekül* kann 2 Eisenatome tragen. Der Hauptanteil des Eisens wird in der Erythropoese als wesentlicher Bestandteil des Hämoglobins verwendet. Die Aufnahme des Eisens an der Zielzelle erfolgt über den membrangebundenen Transferrinrezeptor. Sobald Transferrin an den Transferrinrezeptor bindet, folgt eine Internalisierung des Komplexes in Vesikelform. Durch Verschiebung von H<sup>+</sup>-Ionen wird eine Absenkung des pH-Werts im Vesikel erreicht, wodurch sich das Eisen vom Transferrin löst und über DMT-1 in die Zielzelle aufgenommen werden kann. Anschließend wird das Vesikel wieder externalisiert und das nun ungesättigte Transferrin (ohne gebundenes Eisen) wird vom Transferrinrezeptor wieder in die Zirkulation abgegeben. Die Rezyklierung des Eisens erfolgt hauptsächlich in Milz, Leber und Knochenmark in den Makrophagen beim täglichen Abbau von ca. 200 Milliarden Erythrozyten. So werden etwa

Tab. 25.8 Differenzialdiagnose der erythrozytären Hypochromasie.

Diagnose	typischer zusätzlicher Befund
Eisenmangel	weniger ausgeprägt auch Mikrozytose
Thalassämie	stärker ausgeprägt auch Mikrozytose
Anämie der chronischen Entzündung	weniger ausgeprägt auch Mikrozytose
Siderochresie	Ringsideroblasten in der Eisenfärbung des Knochenmarks

0,6 g Eisen in Ferritin und Hämosiderin im retikuloendothelialen System (RES) gespeichert.

Da Eisen nicht kontrolliert vom Körper ausgeschieden werden kann, ist eine *Regulation* des Eisenhaushaltes nur über die Mechanismen der Eisenaufnahme möglich. Bei der systemischen Eisenaufnahme ist Hepcidin das zentrale Kontrollprotein. Hepcidin wird bei gesättigtem Eisenspeicher und auch bei inflammatorischem Geschehen von Hepatozyten gebildet und in die Zirkulation freigegeben. Hepcidin führt dazu, dass Ferroportin an Enterozyten, Makrophagen und Hepatozyten internalisiert wird. Dadurch wird der Eisentransport aus diesen Zellen stark vermindert. Bei niedrigem Eisenspeicher ohne Entzündung wird die Hepcidin-Produktion gesenkt, was über erhöhte Expression von Ferroportin zu einer beschleunigten Eisenaufnahme aus dem Darm, aber auch aus der Leber und dem RES führt. Erst im Jahr 2014 wurde erkannt, dass die Hepcidin-Bildung in der Leber durch ein von Erythroblasten synthetisiertes Hormon namens Erythroferron gehemmt wird. Im Bereich der zellulären Eisenaufnahme spielt das Hämochromatoseprotein (HFE) die zentrale Rolle. Je nach Transferrinsättigung führen die Interaktionen des membrangebundenen HFE mit den Transferrinrezeptoren zu einer Hoch- oder Herunterregulation der zellulären Eisenaufnahme.

## Eisenmangelanämie

### Merke



Der Eisenmangel ist die häufigste Ursache einer Blutarmut überhaupt. Typischerweise findet sich im Blutbild nach der Entleerung des Speichereisens eine Vermehrung von hypochromen und erst im späteren Verlauf auch eine Zunahme von mikrozytären Erythrozyten.

Eine umgekehrte Konstellation mit primär vermehrt mikrozytären Erythrozyten spricht meist für das Vorliegen einer Globin-Synthesestörung im Sinne einer Thalassämie.

► **Diagnostik.** In den allermeisten Fällen kann das Speichereisen mit der alleinigen Bestimmung von Ferritin im Serum unter Berücksichtigung von CRP und den Leberwerten („falsch hohes“ Ferritin?) schlüssig beurteilt werden. Bei Ferritinwerten über 100 µg/l kann meist auch beim Vorliegen eines Entzündungszustandes von einem normalen Eisenspeicher ausgegangen werden. Nur in seltenen Situationen sind zusätzliche Laborbestimmungen (Transferrinsättigung, löslicher Transferrinrezeptor) notwendig. Diese zusätzlichen Untersuchungen sind nicht immer konklusiv, sodass eine sichere Beurteilung des Eisenhaushaltes in unklaren Fällen mittels der Berliner-Blau-Färbung des Speichereisens (Hämosiderin) im Kno-

chenmark erfolgen kann. Pragmatisch kann auch eine probatorische Eisensubstitution mit Beurteilung des Therapieansprechens im Verlauf Aufschluss bringen.

► **Ursachen.** Ätiologisch ist beim Eisenmangel meist eine *Hypermenorrhö* oder eine chronische *gastrointestinale Blutung* verantwortlich. Wenn die Menstruation länger als 7 Tage dauert und/oder mehr als 1 Tag Koagelabgänge verzeichnet werden und/oder der Blutfluss mit Tampons alleine nicht kontrolliert werden kann, liegt ein erhöhter menstrueller Blutverlust vor. Wenn die Blutungsquelle aufgrund der Anamnese nicht geklärt werden kann oder auf einen gastrointestinalen Verlust hinweist, ist eine endoskopische Beurteilung angezeigt (Gastroskopie, Koloskopie und ggf. Kapselendoskopie und/oder Push-Enteroskopie). Ein rein *diätetisch* bedingter Eisenmangel muss anamnestisch geprüft werden. Dieser kann bei Vegetariern auftreten, ist jedoch bei gelegentlichem Verzehr von Fleisch (z.B. einmal pro Woche) unwahrscheinlich. Ein *Fehlen der Magensäure* im Magensaft (Achlorhydrie) kann im Rahmen einer chronisch atrophen Gastritis, nach Vagotomie, aber auch nach einer chirurgischen Magenentfernung zu einer Resorptionsstörung führen, die einen Eisenmangel erklärt. Die Medikation mit einem Protonenpumpenblocker alleine reicht nicht aus, um einen relevanten Eisenmangel zu induzieren. Eisenmangelzustände treten gehäuft bei der *glutensensitiven Enteropathie* (Sprue) auf. Neben einem erhöhten Verlust oder einer verminderten Aufnahme von Eisen muss auch an Zustände mit *erhöhtem Eisenbedarf* gedacht werden. Dies trifft während der Schwangerschaft, aber auch im Wachstum zu.

► **Klinik.** Die klinischen Symptome des Eisenmangels sind meist unspezifisch. Dennoch gibt es Symptome, die gelegentlich auftreten und an einen Eisenmangel denken lassen müssen: Mundwinkelrhagaden, Atrophie der Zungenschleimhaut, Kälteintoleranz, brüchige Nägel und „Restless Legs“.

► **Therapie.** Die Therapie des Eisenmangels erfolgt *primär peroral*. Bei Patienten mit geringem Eisenmangel ist ggf. eine Umstellung auf eine eisenreiche Ernährung möglich. In den meisten Fällen muss jedoch primär eine orale medikamentöse Eisentherapie empfohlen werden. Die optimale Eisenresorption erfolgt bei nüchternem Magen ca. 1 h vor den Hauptmahlzeiten. Zweiwertiges Eisen wird dabei besser resorbiert, kann aber schlechter verträglich sein als dreiwertiges Eisen. Wenn die gastrointestinale Verträglichkeit Probleme bereitet (Blähungen, Obstipation, Schmerzen), kann die orale Therapie mit einschleichender Dosierung erfolgen, es kann der Wechsel auf ein anderes perorales Präparat (dreiwertiges Eisen) oder die Einnahme zu den Mahlzeiten empfohlen werden. Neue Untersuchungen zur Resorption der oralen Eisentherapie haben gezeigt, dass eine Einnahme jeden

zweiten Tag den relativen Anteil des aufgenommenen Eisens erhöht und möglicherweise die Verträglichkeit verbessert. Die orale Eisentherapie macht jedoch nur Sinn, wenn das Eisen auch enteral resorbiert werden kann. Deswegen sollte bei Patienten nach Magenoperationen oder bei Sprue ebenso wie bei schweren Eisenverlusten, die peroral nicht genügend ausgeglichen werden können, sowie bei oralen Eisenunverträglichkeiten die Therapie intravenös durchgeführt werden.

## Anämie der chronischen Erkrankung

### Merke



Nach der Eisenmangelanämie ist die Anämie infolge chronischer Erkrankungen mit etwa 20 % die zweithäufigste Anämieursache.

Eine zumindest mäßiggradige Anämie tritt praktisch immer bei chronisch-infektiösen, chronisch-entzündlichen und/oder neoplastischen Erkrankungen auf. Ursächlich ist dabei größtenteils der chronische Entzündungszustand. Erhöhte *Entzündungsparameter*, allen voran das CRP, unterscheiden dieses Krankheitsbild von anderen, primär nicht entzündlichen chronischen Erkrankungen, wie z.B. Niereninsuffizienz, Hämolyse oder Endokrinopathien. Ätiologisch sind die entzündlich bedingten Veränderungen des Eisenmetabolismus, die verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten sowie die inadäquate Erythropoese verantwortlich. Der Nachweis des Zusammenhangs zwischen einer chronischen Erkrankung und einer Anämie ist wichtig, um nicht ein neu aufgetretenes Leiden zu übersehen. Ist der Zusammenhang gesichert oder sind zumindest andere Ursachen ausgeschlossen, sollte eine symptomatische Anämie bei chronischer Erkrankung behandelt werden.

► **Erkrankungen.** Zu den chronischen Erkrankungen, die häufig mit einer Anämie assoziiert sind, zählen: chronisch bakterielle oder virale Infektionen (z. B. Endokarditis, Osteomyelitis, Tuberkulose, Hepatitis, AIDS), chronisch-entzündliche Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematoses, Polymyalgia rheumatica, Morbus Crohn). Tumorerkrankungen führen auch ohne Befall von Knochenmark zu einer Anämie. Der die Tumorerkrankung begleitende chronische Entzündungszustand ist ursächlich hauptverantwortlich.

► **Diagnostik.** Die Erythrozyten sind vermehrt hypochrom und mikrozytär. Die Differenzierung einer Eisenmangelanämie von einer Anämie der chronischen Erkrankung kann dadurch schwierig sein. Bei reiner Eisenmangelanämie ist ein erniedrigtes Serumferritin ( $< 30 \mu\text{g/l}$ ) nahezu 100 % spezifisch. Der Ferritinwert im Serum ist bei der Entzündungsanämie als Akutphasen-Protein erhöht

und spiegelt somit nicht mehr den Eisenspeicher wider. Die Transferrinsättigung und der lösliche Transferrinrezeptor (*sTfR*) können in dieser Konstellation weiterhelfen. Signifikant erniedrigte *sTfR*-Werte ( $< 3 \text{ mg/l}$ ) sprechen für eine ausschließliche Entzündungsanämie. Sobald eine kombinierte Störung vorliegt – und auch beim reinen Eisenmangel – finden sich meist Werte über 3 mg/l. Mittels Anamnese und Entzündungsparametern lässt sich dann die kombinierte Störung oft von der Eisenmangelanämie unterscheiden. Goldstandard bleibt aber im Zweifelsfall die Eisenfärbung im Knochenmark. Die vermehrte Freisetzung von Zytokinen wie Interleukin-6 induziert die Synthese des Proteins *Hepcidin* in den Hepatozyten. Hepcidin spielt – wie im Abschnitt Eisenmetabolismus (S.809) dargestellt – eine zentrale Rolle bei der Entzündungsanämie, da es durch die Degradation von *Ferroportin* die Resorption von Eisen aus dem Duodenum und die Abgabe aus Makrophagen negativ reguliert. Aufgrund der häufig zu beobachtenden Überexpression von Hepcidin bei chronischen Entzündungsanämien stellt es ein potenzielles therapeutisches Ziel dar.

## Anämie mit Überwiegen mikrozytärer Erythrozyten

Bei Anämien mit vermehrt mikrozytären Erythrozyten findet sich meist gleichzeitig ein erhöhter Anteil an hypochromen Erythrozyten. Ist die Hypochromasie stärker als die Mikrozytose, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Eisenmangel oder eine Anämie bei chronischer Erkrankung (S.811) vor. Ist die Mikrozytose stärker als die Hypochromasie, muss primär an eine Störung der Hämoglobinsynthese gedacht werden. In ► Tab. 25.9 sind die Diagnosen mit mikrozytärer Anämie aufgeführt.

## Störung der Hämoglobinsynthese: Thalassämien

Die Thalassämien zeichnen sich durch eine quantitative Störung der Globinsynthese aus. Die gebildeten Globin-Ketten zeigen die richtige Aminosäuresequenz, aber es werden einzelne davon zu wenig gebildet. Dies führt zu einer kompensatorischen Steigerung der Produktion anderer Globin-Ketten und bewirkt ein quantitatives Missverhältnis der Globin-Ketten. Die Anämie wird durch Hämolyse (meist medullär) und ineffektive Erythropoese verursacht. Der Anteil an Hämolyse und ineffektiver Erythropoese variiert sehr stark innerhalb der verschiedenen

Tab. 25.9 Differenzialdiagnose der erythrozytären Mikrozytose.

Diagnose	typischer zusätzlicher Befund
Thalassämie	weniger ausgeprägt auch Hypochromasie
Eisenmangel	stärker ausgeprägt auch Hypochromasie
Anämie der chronischen Entzündung	stärker ausgeprägt auch Hypochromasie

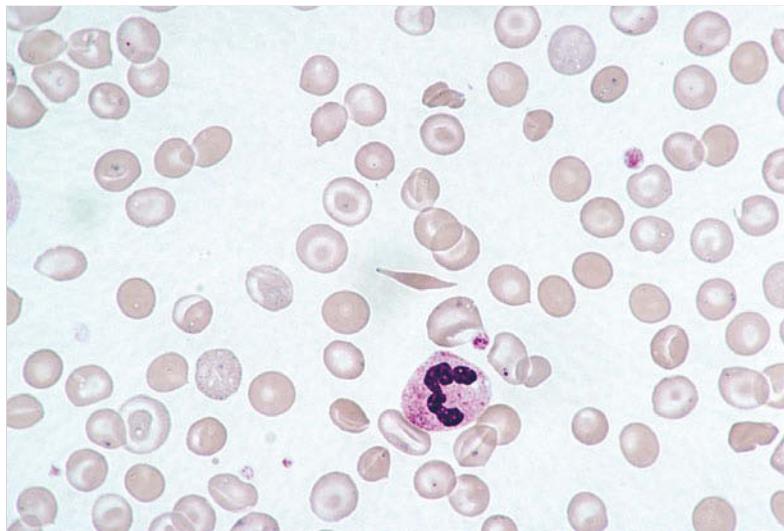


Abb. 25.7 Blutbild eines Patienten mit Compound-Heterozygotie für HbS und  $\beta$ -Thalassämie. Ausschnitt eines Blutbildes in 1000-facher Vergrößerung und Färbung nach May-Grünwald-Giemsa. Es sind mehrere eindeutige Target-Zellen sichtbar. In der Mitte des Bildes zeigt sich eine Sichelzelle.

Thalassämie-Formen. Im Knochenmark von Thalassämikern zeigen sich 5- bis 6-fach mehr erythropoetische Vorstufen und bis 15-fach mehr apoptotische erythropoetische Zellstadien als bei gesunden Kontrollen. Die ineffektive Erythropoese wird durch einen kompensatorischen Exzess von Globin-Ketten in den kernhaltigen Vorstufen ausgelöst. Die überschüssigen Globin-Ketten formieren sich zu Hemichromen und binden oder modifizieren verschiedene Komponenten der reifen Zellmembran (Bande 3, Protein 4.1, Ankyrin, Spektrin), was zu einer verstärkten mechanischen Läßigerbarkeit der Erythrozyten und damit zu Hämolyse führt. Wenn Hemichrome ausfallen, entsteht durch die Desintegration von Häm freies Eisen, was zur Entstehung von Radikalen führt und die Hämolyse fördert.

► **Diagnostik und Formen.** Mikroskopisch ergibt sich im peripheren Blut ein deutlich erhöhter Anteil an mikrozytären Erythrozyten und weniger auch von hypochromen Formen (genau umgekehrt wie beim Eisenmangel). Variabel im Ausmaß zeigt sich eine Poikilocytose (Formveränderung) der Erythrozyten mit vermehrten Target-Zellen (► Abb. 25.7). Im Vergleich zur Hämoglobinkonzentration liegt eine zu hohe Erythrozytenzahl vor.

Die Heterogenität der Thalassämien ist enorm. Einge teilt werden sie nach der betroffenen Globin-Kette sowie dem klinischen Schweregrad. Thalassämien, die maximal zu einer leichtgradigen Anämie mit subjektiv vollständig beschwerdefreiem Zustand führen, werden als *Thalassämia minor* bezeichnet. Thalassämien, die zu einer chronischen Transfusionsbedürftigkeit führen, nennt man *Thalassämia major*. Bei *Thalassämia intermedia* besteht oft nur eine intermittierende Transfusionsbedürftigkeit mit meist deutlicher Milzvergrößerung.

Die Diagnose wird mittels Hämoglobin-Chromatografie gestellt. Bei  $\beta$ -Thalassämien (verursacht durch verminderte oder fehlende  $\beta$ -Kette) findet sich praktisch immer ein

erhöhter Anteil an HbA2 (Hämoglobin mit 2  $\alpha$ - und 2  $\delta$ -Ketten). Bei  $\alpha$ -Thalassämien ist dies nicht der Fall, sodass bei entsprechendem Verdacht und Ausschluss eines Eisenmangels molekularbiologische Abklärungen indiziert sind. Thalassämien kommen je nach Region sehr häufig vor, insbesondere im Mittelmeerraum, Zentralafrika, Ost- und Südostasien.

### Sichelzellanämie

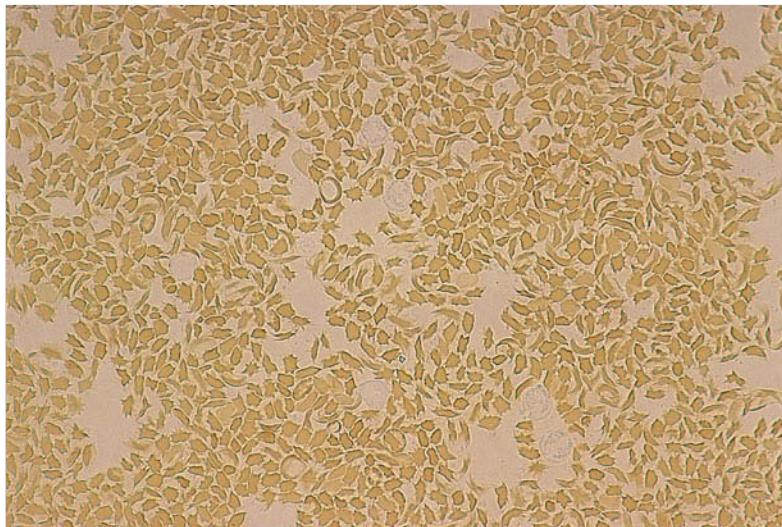
Bei der Sichelzellanämie führt eine Punktmutation im  $\beta$ -Globin-Gen zu einem Austausch der sechsten Aminosäure (Glutamin → Valin) der  $\beta$ -Globin-Kette zur Bildung von Hämoglobin S (HbS). Liegt die Mutation homozygot vor, findet sich das Vollbild der Sichelzellanämie mit chronisch hämolytischer Anämie. HbS hat die Tendenz, bei Kälte, Infektionen oder intrazellulären Elektrolytverschiebungen zu polymerisieren und führt dann zur charakteristischen Formveränderung der Erythrozyten (Sichelzellen) und in der Folge zu schmerhaften Durchblutungs störungen in Knochen und Milz (Sichelzellkrise).

#### Merke

M!

Heterozygote Träger für HbS sind weniger empfindlich gegenüber Malaria-Infekten. In diesem Zusammenhang hat sich HbS vor allem in den Malaria-Regionen der Welt entwickeln können.

► **Diagnostik.** Die Diagnose kann aufgrund der Anamnese sowie der Morphologie des Blutbildes vermutet werden, muss jedoch mittels Sichelzelltzt (Sauerstoffentzug im Nativpräparat, ► Abb. 25.8) und Hämoglobin-Chromatografie bestätigt werden.



**Abb. 25.8 Nativbild eines positiven Sichelzell-Testes.** Nach Sauerstoffentzug tritt eine Polymerisierung des Hämoglobins S ein und es findet sich eine massive Poikilocytose mit massenhaft Sichelzellen.

## Instabile Hämoglobine

Eine Reihe von Punktmutationen sowohl der  $\alpha$ - als auch der  $\beta$ -Globin-Kette führt zu Globin-Varianten, die instabil sind. Das heißt, dass die fehlerhaft gebildete Globin-Kette zerfällt und der Phänotyp einer gestörten Hämoglobin-synthese entsteht. Aufgrund der peripheren Blutwerte sind diese Zustände teilweise nicht von einer Thalassämie zu unterscheiden. Beispielsweise zeigt das Hb-Zürich-Albisrieden [ $\alpha 59(E8)Gly \rightarrow Arg(\alpha 2)$ ] durch die Instabilität der  $\alpha$ -Kette den Phänotyp einer  $\alpha(+)$ -Thalassämie. Es gibt auch instabile Hämoglobinvarianten mit Vorfahren einer hämolytischen Komponente.

## Anämie mit Überwiegen makrozytärer Erythrozyten

Ein erhöhter Anteil an makrozytären Erythrozyten ist meist Ausdruck einer Ausreifungsstörung der Erythropoiese. Dies kann durch Medikamente (z.B. Zytostatika), durch einen Mangel an Substraten, aber auch durch primäre Knochenmarkerkrankungen (z.B. myelodysplastisches Syndrom) hervorgerufen werden. In ► Tab. 25.10 sind die Diagnosen mit makrozytärer Anämie aufgeführt.

## Anämie bei Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel

### Merke

Bei jeder Anämie mit erhöhtem Anteil an makrozytären Erythrozyten muss an einen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel gedacht werden.



► **Diagnostik.** Bei schwerem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel können zusätzlich eine Neutropenie und Thrombozytopenie vorliegen. Morphologisch finden sich im peripheren Blut

**Tab. 25.10 Differenzialdiagnose der erythrozytären Makrozytose.**

Diagnose	typischer zusätzlicher Befund
Mangel an Vitamin B <sub>12</sub> und/oder Folsäure	Übersegmentation der Neutrophilenkerne, LDH erhöht
Lebererkrankung	vermehrt Stomatoozyten
Alkoholismus	milde Thrombozytopenie
Medikamente, Zytostatika	Anamnese
myelodysplastisches Syndrom	Dysmorphien in Blutbild und Knochenmark, oft neben Anämie zusätzliche Zytopenien
Haarzellleukämie	Pancytopenie, Splenomegalie
seltene hereditäre Anämien:	Anamnese, Splenomegalie
• kongenitale dyserythro-poetische Anämie	
Anämien mit schwerer Retikulozytose bei Hämolyse:	Coombs-Test, Anamnese
• autoimmunhämolytische Anämie	
• paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie	

LDH: Laktatdehydrogenase

typischerweise Makroovalozyten und übersegmentierte neutrophile Granulozyten. Im Knochenmark zeigt sich eine ineffektiv gesteigerte, makroblastisch veränderte Erythropoiese. Die LDH ist meist erhöht und der Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel erniedrigt. Gelegentlich ergeben sich grenzwertig verminderte oder sogar knapp normale Spiegel an Vitamin B<sub>12</sub>. In diesen Fällen kann eine Bestimmung des Homocysteins (erhöht bei Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folsäuremangel) sowie des Methylmalonat (erhöht bei Mangel an Vitamin B<sub>12</sub>) im Serum hilfreich sein.

► **Klinik.** Klinisch ergeben sich oft unspezifische Beschwerden wie Schwäche, Müdigkeit, Inappetenz, Gewichtsverlust und Abdominalbeschwerden. Spezifischer

sind neurologische Beschwerden wie Parästhesien und Zungenbrennen. Die Zungenschleimhaut kann atroph werden (Lackzunge), was zu einem Verlust der Geschmacksempfindung führen kann (Hunter-Glossitis). Bei schwerem, länger andauerndem Mangel an Vitamin B<sub>12</sub> kann ein Myelinverlust im Nervensystem auftreten, der eine Axondegeneration im Rückenmark auslösen kann (Hinterstrangataxie).

► **Ursachen.** Wenn eine *diätetische Ursache* (extremer Verzicht auf Fleisch, Milchprodukte und Eier) anamnestisch ausgeschlossen ist, muss an eine *perniziöse Anämie* gedacht werden. In diesem Fall liegt ein Mangel an Intrinsic Factor vor, einem von der Magenschleimhaut sezernierten Protein, das die Resorption von Vitamin B<sub>12</sub> im terminalen Ileum erleichtert. Diagnostisch sind die Bestimmung von Anti-Intrinsic-Factor-Antikörpern sowie eine Gastroskopie mit Gewinnung von Schleimhautbiopsien wichtig. Die Anti-Parietalzell-Antikörper sind weniger spezifisch. Werden keine Antikörper nachgewiesen, ist eine perniziöse Anämie nicht ausgeschlossen. In diesen Fällen kann der Schilling-Test helfen, der jedoch nur noch an wenigen Zentren angeboten wird. Mit dem Schilling-Test wird markiertes Vitamin B<sub>12</sub> nach oraler Einnahme in einer anschließenden 24-h-Urinsammlung gesucht. Gelangt genügend markiertes Vitamin B<sub>12</sub> in den Urin, kann eine ursächliche Resorptionsstörung weitgehend ausgeschlossen werden. Bei der „Pernicosa“ treten gehäuft Eisen- und Folsäuremangel sowie zusätzliche autoimmunologische Erkrankungen (z.B. mit Schilddrüseninsuffizienz) auf.

Weitere Ursachen, die zu einem Mangel an Vitamin B<sub>12</sub> führen, sind Achlorhydrie, ein Befall durch Fischbandwurm, Hämodialyse, exokrine Pankreasinsuffizienz, Sklerodermie oder ein Zustand nach viszeralchirurgischen Eingriffen (Gastrektomie, Ileumresektion, gastraler Bypass).

► **Therapie.** Therapeutisch stehen die parenterale Substitution von Vitamin B<sub>12</sub> sowie die Behandlung der Grunderkkrankung im Vordergrund. In speziellen Fällen kann auch eine hochdosierte perorale Substitution erfolgen.

### Anämie bei Folsäuremangel

► **Diagnostik.** Der Folsäurespiegel im Serum reagiert rasch auf Nahrungsaufnahme und zeigt deswegen höhere Schwankungen als der Folsäurespiegel im Erythrozyten. Aus diesem Grund ist zur Beurteilung der Folsäurereserven die Bestimmung der Folsäure im Erythrozyten sensitiver.

► **Ursachen.** Ursächlich finden sich bei den meisten Patienten *diätetische Gründe*. Eine über Monate vermindernde Einnahme von tierischen Proteinen, Gemüse und Obst führt zu einem Mangel an Folsäure. Eine weniger häufige Ursache sind chronische hämolytische Grunderkrankun-

gen. Diese führen ebenso wie Schwangerschaft und Wachstum zu einem *erhöhten Bedarf* an Folsäure und prädisponieren zu einem Mangel. Darüber hinaus gibt es *Medikamente*, welche die Dihydrofolatreduktase kompetitiv hemmen. Dies führt dazu, dass ein Mangel an Tetrahydrofolsäure entsteht und die Purinsynthese in der Zelle vermindert wird. Bei genügender Hemmung der Dihydrofolatreduktase kann eine Anämie ausgelöst werden. Das wohl bekannteste Medikament mit Hemmung der Dihydrofolatreduktase ist Methotrexat. In geringerem Ausmaß haben auch Antiinfektiva wie Trimethoprim, Pentamidin und Pyrimethamin sowie das Diuretikum Triamteren diese Wirkung. Des Weiteren kann die Einnahme von verschiedenen Antikonvulsiva (Carbamazepin, Valproat, Phenytoin) zu einem Folsäuremangel führen. Unabhängig davon können gastrointestinale Resorptionsstörungen einen Folsäuremangel auslösen (z.B. Zöliakie/ glutensensitive Enteropathie/Sprue).

### Kongenitale dyserythropoetische Anämien

Kongenitale dyserythropoetische Anämien (CDA) sind eine Gruppe von Erkrankungen mit ineffektiver Erythropoese, charakteristischen morphologischen Veränderungen der Erythroblasten und familiär gehäuften Auftreten.

► **Klinik.** Klinisch sind Patienten mit CDA auch innerhalb der verschiedenen Subtypen sehr heterogen. Einige Patienten zeigen schon im frühen Kindesalter transfusionsbedürftige Anämien, während andere Patienten nur eine leichtgradige, kaum symptomatische Anämie aufweisen. Bei fast allen Patienten mit CDA findet sich auch ohne Transfusionsbedürftigkeit eine sekundäre Eisenüberladung, die durch eine erhöhte Eisenresorption entsteht und einer lebenslangen Therapie mit Eisenchelatoren bedarf. Bei der CDA Typ I treten gehäuft Anomalien des Skelettes auf. Genetisch können bei der CDA Typ I homo- oder Compound-heterozygote Mutationen des Codanin-Gens festgestellt werden. Die genetische Veränderung bei der CDA Typ II betrifft das SEC23B-Gen.

► **Therapie.** Therapeutisch ist bei CDA Typ I die Applikation von Interferon-α erfolgreich in der Verbesserung der Anämie, bei CDA Typ II führt die Splenektomie meist zu einem Anstieg der Hämoglobinkonzentration.

### Hereditäre sideroblastische Anämien

Bei der hereditären sideroblastischen Anämie, auch kongenitale sideroachrestische Anämie genannt, kommt es aufgrund genetisch bedingter Veränderungen zu einer Störung der Häm-Synthese. Dadurch werden zu wenige Häm-Moleküle für die Hämoglobinbildung gebildet. Die Mehrzahl der hereditären sideroblastischen Anämien wird X-chromosomal vererbt, verantwortlich sind Mutationen im ersten Enzym der Häm-Biosynthese (eryth-



roid-spezifisches  $\delta$ -Aminolävulinat-Synthase-Gen) der erytroiden Zelle. Es liegt auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms, deshalb sind typischerweise männliche Individuen betroffen, deren Mütter gesunde Konduktorinnen sind.

► **Diagnostik.** Aufgrund der aus dem Enzymdefekt resultierenden Eiseneinbaustörung findet sich im Blutbild eine Vermehrung von makrozytären und hypochromen Erythrozyten mit Ringsideroblasten im Knochenmark. Das Serumferritin ist normal oder im weiteren Verlauf der Erkrankung im Rahmen der sekundären Eisenüberladung erhöht. Die wichtigste Differenzialdiagnose dieses Krankheitsbildes ist das myelodysplastische Syndrom mit Ringsideroblasten.

### Anämie ohne relevante Erhöhung von mikrozytären und makrozytären Erythrozyten

Ergeben sich in der mikroskopischen Untersuchung des Blutbildes kaum vermehrt makrozytäre oder mikrozytäre Erythrozyten, wird das differenzialdiagnostische Spektrum der möglichen Ursachen deutlich eingegrenzt. In ► Tab. 25.11 sind die Diagnosen mit Anämie ohne relevante Anisozytose aufgeführt.

### Anämie bei Erythropoetinmangel (Nieren-erkrankungen)

Jede Nierenerkrankung kann über eine inadäquate Produktion von Erythropoetin zu einer Anämie führen. Diese Anämieform zeigt meist weder eine Störung der erythrozytären Chromasie noch eine relevante Anisozytose (Größenvariabilität der Erythrozyten bei erhaltener Form) oder wegweisende Poikilozytose (erythrozytäre Formveränderungen). Bei schwerer Niereninsuffizienz sind hemmende Wirkungen der harnpflichtigen Substanzen auf die Erythropoese eine zusätzliche Ursache für die Anämie und führen dann über diesen Weg zu einer deutlicheren Poikilozytose (meist mit Akanthozyten).

### Merke

Bei einer Kreatinin-Clearance von > 50 ml/min kann eine renale Ursache der Anämie weitgehend ausgeschlossen werden. Jedoch wird bei älteren Patienten mit wenig Muskelmasse eine renale Ursache der Anämie bei nur „leicht“ erhöhtem Kreatinin u. U. übersehen.

### Anämie bei Endokrinopathien

Ein erheblicher Anteil der Patienten mit Hypothyreose zeigt den Befund einer leicht ausgeprägten hyporegenerativen Anämie im Kontext der verminderten Stoffwechselaktivität. Ebenso führt der Hypogonadismus beim Mann über die verminderte Produktion von anabolen Steroiden zu einer Anämie, die zu einer Absenkung der Hämoglobinkonzentration auf Referenzwerte der Frau führt. Bei Erstdiagnose einer Hypophyseninsuffizienz sowie eines Morbus Addison wird häufig auch eine leichtgradige hyporegenerative Anämie festgestellt.

### Aplastische Anämie

Bei der aplastischen Anämie handelt es sich um eine seltene (Inzidenz ca. 2 Fälle pro 1 Mio. Einwohner pro Jahr), aber diagnostisch und therapeutisch sehr wichtige Ursache für eine Anämie. Im Blutbild zeigt sich eine Panzytopenie, ohne dass sich dafür eine offensichtliche Ursache finden lässt (z. B. kurz zurückliegende Chemotherapie).

#### ► Schweregrade

- Bei der *schweren* aplastischen Anämie ergibt sich ein hypoplastisches Knochenmark (< 25 % der normalen Zellularität) und es müssen mindestens 2 der folgenden Punkte im peripheren Blut erfüllt sein:
  - neutrophile Granulozyten < 0,5 G/l
  - Thrombozyten < 20 G/l
  - Retikulozyten ≤ 40 G/l.
- Bei der *sehr schweren* aplastischen Anämie findet sich eine Neutropenie von < 0,2 G/l.
- Bei der *milden oder mäßiggradigen* aplastischen Anämie sind die Zytopenien weniger ausgeprägt bei verminderter Zellgehalt im Knochenmark.

**Tab. 25.11** Differenzialdiagnose der Anämie bei erythrozytärer Normochromasie und Normozytose.

Diagnose	typischer zusätzlicher Befund
renale Anämie	Kreatininerhöhung, inadäquat tiefer Erythropoetin-Spiegel
akute Blutung	Klinik, Hypotonie, Tachykardie
aplastische Anämie	Panzytopenie
Pure red Cell Aplasia	supprimierte Retikulozytenzahl
milde Form einer hämolytischen Anämie:	
• milde autoimmun hämolytische Anämie	Coombs-Test
• milde hereditäre Sphärozytose	Milzvergrößerung

► **Differenzialdiagnose.** Eine Unterscheidung der aplastischen Anämie von einem hypoplastischen myelodysplastischen Syndrom oder einer viral induzierten Panzytopenie kann sehr schwer sein. Deswegen bedarf es für eine sichere Diagnosestellung immer mehr als nur einer Knochenmarkpunktion in Kombination mit einer zytogenetischen Untersuchung sowie ggf. Spezialuntersuchungen wie Mutationsanalytik und Telomerlängenbestimmung.

► **Ursachen.** Als gesicherte Ursachen gelten verschiedene Medikamente (Benzene und Derivate, Phenytoin, Chloramphenicol, Sulfonamide, Goldpräparate). Des Weiteren konnte bei verschiedenen Virusinfektionen ein kausaler Zusammenhang belegt werden (akute Hepatitiden, EBV, CMV, HIV). In vielen Fällen findet sich jedoch keine Ursache für die aplastische Anämie.

### Pure red Cell Aplasia

Bei der Pure red Cell Aplasia (PRCA) findet sich eine schwere hyporegenerative Anämie ohne Verminderung der neutrophilen Granulozyten oder Thrombozyten. Gemäß Definition muss bei der PRCA die Retikulozytenzahl < 1 % und der Erythroblastenanteil im Knochenmark < 0,5 % sein.

► **Ursachen.** Zu den wichtigsten bekannten Ursachen gehört die Assoziation mit dem Thymom, mit hämatologischen Neoplasien (z. B. CLL), mit soliden Organneoplasien und mit Infektionen (humanes Parvovirus B19).

### Fanconi-Anämie

► **Klinik.** Die Fanconi-Anämie ist eine vererbbarer Erkrankung mit klinisch variabler Präsentation. Es finden sich neben einer im Verlauf fortschreitenden Panzytopenie im Sinne einer aplastischen Anämie eine erhöhte Rate an Krebserkrankungen und auch variable angeborene physi- sche Anomalien (Skelett, Haut, urogenital, gastrointesti- nal, kardial und kraniofazial). Auch bei fehlenden physi- schen Anomalien kann sich die Krankheit als aplastische Anämie oder mit einer Neoplasie manifestieren. Die Ver- erbung ist autosomal-rezessiv und die Diagnose wird in gut zwei Dritteln der Fälle zwischen dem 4. und 14. Le- bensjahr gestellt.

► **Diagnostik.** Diagnostisch ist die zytogenetische Analytik, bei der nach Zugabe von DNA-schädigenden Substanzen (Mitomycin C oder Diepoxybutan) eine stark er- höhte Frequenz von Chromosomenbrüche festgestellt wird. Die Fanconi-Anämie wird durch eine biallelische Mutation in Genen verursacht, die für die Aufrechterhal- tung der genomischen Stabilität verantwortlich sind.

### Störungen des Hexosemonophosphatwegs und des Glutathionmetabolismus

Die Erythrozyten gehören zu den wenigen Zellen im menschlichen Körper, die keinen Zellkern mehr haben. Deswegen ist keine Zellteilung mehr möglich. Da der Erythrozyt kaum noch Ribosomen hat, kann zudem kaum noch Proteinsynthese stattfinden. Aufgrund des weit- gehenden Fehlens von Mitochondrien ist außerdem keine oxidative Phosphorylierung möglich. Trotz dieser Aus- gangslage leben Erythrozyten unter normalen Umstän- den 100–120 Tage. Dabei ist Glukose das hauptsächliche metabolische Substrat der Erythrozyten. Etwa 90% der Glukose werden über die Glykolyse und etwa 10% über den Hexosemonophosphatweg metabolisiert. Letzterer ist für den Erythrozyten die einzige Quelle für reduziertes Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat (NADPH). Dieser Umstand ist für den Schutz vor oxidativ bedingter Verletzung sehr wichtig. Bei der Reaktion zwischen Hä- moglobin und Sauerstoff, bei der Metabolisierung be- stimmter Medikamente sowie bei Infektionen entstehen oxidativ aktive Substanzen (Hydrogenperoxid [ $H_2O_2$ ], Su- peroxidanion [ $O_2^-$ ]), die rasch inaktiviert werden müssen. Dies geschieht im Erythrozyten durch reduziertes Glutat- hion und die Glutathion-Peroxidase. Dadurch wird Glu- tathion oxidiert und muss durch die Glutathion-Redukta- se wieder reduziert werden. Dieser Vorgang benötigt NADPH aus dem Hexosemonophosphatweg. Die Glucose- 6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD) ist das erste Enzym des Hexosemonophosphatwegs und ermöglicht somit die Produktion von NADPH.

► **G6PD-Mangel.** Weltweit gibt es Millionen von Men- schen, die eine genetisch bedingte Defizienz an G6PD auf- weisen, vorwiegend, aber nicht ausschließlich in Regio- nen, in denen Malaria verbreitet war oder ist. Deren Ery- throzyten zeigen deswegen eine verminderte oxidative Resistenz, wodurch es zu einer Hämolyse kommen kann (da die Hämolyse nach Genuss von Fava-Bohnen auftre- ten kann, wird die Erkrankung deskriptiv auch Favismus genannt). Es gibt eine enorme Variabilität der Mutatio- nen, die zu einem ebenso variablen Bild der Erkrankung führt. Es existieren extreme Formen, die zu einer chro- nischen hämolytischen Anämie führen. Daneben gibt es Varianten, die nur bei deutlich erhöhtem oxidativem Stress eine Hämolyse zur Folge haben.

Aus den gleichen Gründen führen hereditäre Mängel an Glutamylcystein-Synthetase, Glutathion-Synthetase und Glutathion-Reduktase zu HämolySEN.

### Paroxysmale nächtliche Hämoglobinnurie

Bei der PNH findet sich eine klonale oder oligoklonale Ex- pansion von Stammzellen, die sich dadurch auszeichnen, dass sie das zytoplasmatische Ankerprotein Glykosyl- Phosphatidyl-Inositol (GPI) nicht oder vermindert exprimieren. Dies führt zu einer Minderung einer ganzen Rei-



he von Membranproteinen an Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten. Für die Erythrozyten ist dies kritisch, da es eine verminderte Expression von CD55 (Decay accelerating Factor = DAF) und CD59 (Membrane Inhibitor of reactive Lysis = MIRL) zur Folge hat. Die verminderte Expression dieser beiden Inhibitoren des Komplementsystems an der Oberfläche der Erythrozyten führt zu einer chronischen, Coombs-negativen, komplementvermittelten Hämolyse. Viel mehr als andere Hämolyseformen prädisponiert die PNH zu thromboembolischen Komplikationen, auch mit atypischen Lokalisationen (intestinale Thrombosen).

► **Diagnostik.** Die Diagnose der PNH lässt sich aktuell leicht mittels Immunphänotypisierung der Leukozyten stellen. Als Screening-Test hat sich die sog. FLAER-Analyse als sehr hilfreich erwiesen. Das Toxin Aerolysin des Bakteriums *Aeromonas hydrophila* bindet spezifisch an GPI. An Aerolysin kann ein Fluoreszenzfarbstoff gekoppelt werden, wodurch sich in der fluoreszenzvermittelten Zytometrie Populationen von Zellen ohne den GPI-Anker erkennen lassen.

## Anämie mit Überwiegen hyperchromer Erythrozyten

Bei Überwiegen von hyperchromen Erythrozyten im Blutausstrich findet sich messtechnisch ein hochnormales oder gar erhöhtes MCHC. Am häufigsten führen hereditäre und auch autoimmune hämolytische Anämien zu diesem Befund. In ► Tab. 25.12 sind die Diagnosen mit Anämie und erhöhtem Anteil an hyperchromen Erythrozyten aufgeführt.

## Hereditäre Sphärozytose

### Merke

Die hereditäre Sphärozytose ist die häufigste Form einer angeborenen hämolytischen Anämie.

Inklusive der sehr milden, nur intermittierend aktiven Formen, die mittels osmotischer Resistenzprüfung oft nicht erkannt werden, gehen wir davon aus, dass mehr als jeder 5000. Mensch eine hereditäre Sphärozytose zeigt. Die Vererbung ist variabel, bei etwa einem Viertel der Neudiagnosen finden sich bei den Eltern unauffällige Befunde. Verschiedenste Mutationen an Proteinen des Erythrozyten-Membranskeletts können eine Vielzahl von klinisch äußerst heterogenen erythrozytären Membranopathien auslösen. Die wichtigsten Proteine des erythrozytären Membranskeletts sind Spectrin ( $\alpha$ - und  $\beta$ -Kette), Ankyrin, Bande 3, Protein 4.1, Protein 4.2,  $\beta$ -Adducin, Glycophorine, Stomatin und Aquaporin. Diese Proteine unterscheiden sich erheblich in ihrer Größe (72–2429 Aminosäuren) und können jeweils an den verschiedensten Stellen Mutationen aufweisen. Wegen des äußerst heterogenen Mutationsmusters hat die genetische Diagnostik bei den hereditären erythrozytären Membranopathien in der Routine noch keinen Stellenwert gefunden.

► **Kugelzellen.** Die meisten hereditären Störungen von Spectrin, Ankyrin, Protein 4.2 und Bande 3 führen am Erythrozyten zu einem beschleunigten Verlust von Mikrovesikeln der Membran mit nur diskretem Volumenverlust der Zelle. Diese Verschiebung des Verhältnisses

**Tab. 25.12** Differenzialdiagnose der erythrozytären Hyperchromasie.

Diagnose	typischer zusätzlicher Befund
hereditäre erythrozytäre Membranopathien wie hereditäre Sphärozytose	Anamnese, Milzvergrößerung, negativer Coombs-Test
Autoimmunhämolytische Anämie	Coombs-Test
mikro- und makroangipathische Hämolyse	Fragmentozyten, LDH erhöht
HELLP-Syndrom	Fragmentozyten
hämolytische Transfusionsreaktion	Klinik
Behandlung mit Chemotherapeutika	Anamnese
künstliche Herzklappen	Anamnese
massiver Myokardinfarkt	Klinik
ausgedehnte Verbrennungsverletzungen	Klinik
Lebererkrankungen	Anamnese
Clostridien-Sepsis	Klinik, spezifische Diagnostik
Zinkintoxikation	Klinik, spezifische Diagnostik
Vergiftung mit Schlangen- und Spinnengiften	Anamnese, Klinik
Hypersplenismus	Klinik
schwere Hypophosphatämie	Klinik, spezifische Diagnostik
schwere Hypoosmolalität des Plasmas	Klinik
HELLP: Haemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count, LDH: Laktatdehydrogenase	

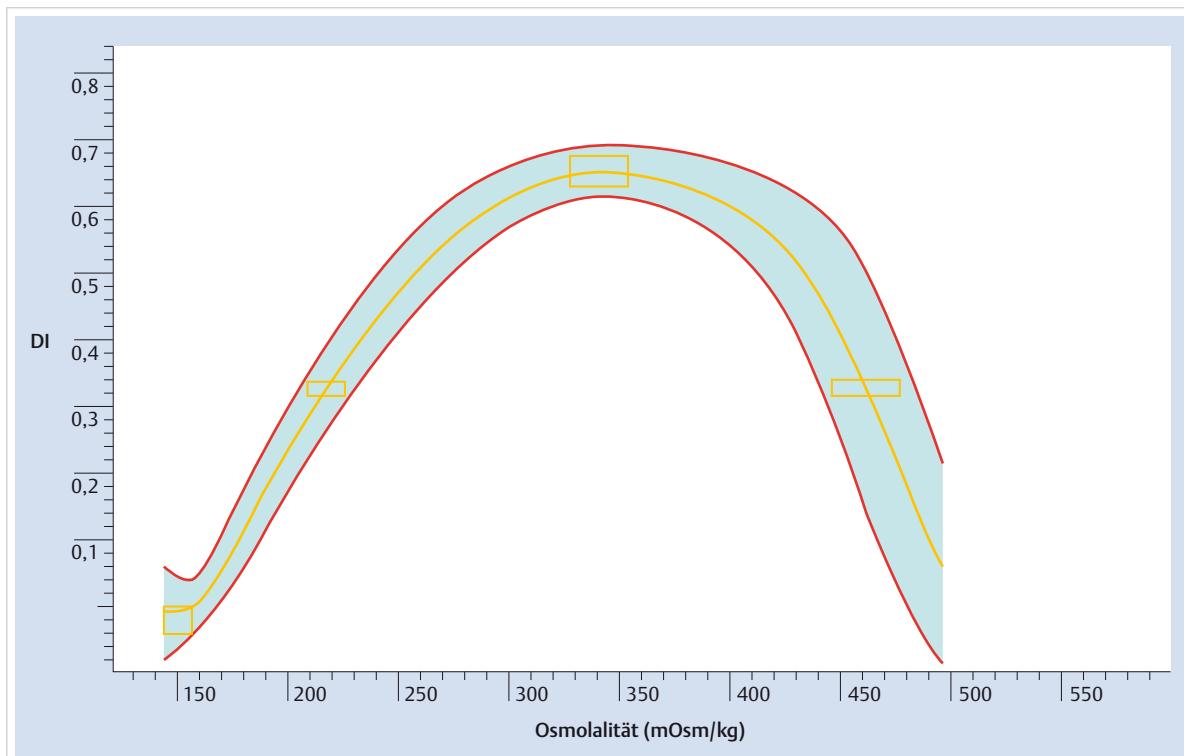
von Zelloberfläche zu Zellvolumen führt mikroskopisch erkennbar zum Auftreten von Sphärozyten (Kugelzellen) mit Verminderung der zellulären Deformabilität. Diese Eigenschaft der Erythrozyten führt zu einem beschleunigten Abbau vorab in der Milz, aber auch in Leber und Knochenmark. Das Krankheitsbild wird dann als hereditäre Sphärozytose bezeichnet.

► **Diagnostik.** Diagnostisch wegweisend sind die klinischen Befunde (Splenomegalie, rezidivierender Ikerus, gehäuft Cholezystitis bei Cholelithiasis) in Kombination mit den Laborbefunden (Retikulozytose, negativer Coombs-Test, osmotische Resistenzprüfung). Der Goldstandard in der Abklärung der hereditären Sphärozytose ist die Ektazytometrie. Dabei werden Erythrozyten in visköser Lösung einer definierten Scherkraft ausgesetzt und ihre Elongation (Grad der Verformung) wird mittels Laser gemessen. Die zu untersuchende Erythrozytenprobe wird bei sich kontinuierlich ändernder Osmolalität ektazytometriert. Dabei entsteht eine Kurve, das Ektazytogramm, mit der Osmolarität als Abszisse und dem Deformabilitätsindex der Erythrozyten als Ordinate (► Abb. 25.9). Diese Kurve erlaubt dann eine Zuordnung der Störung im Sinne einer hereditären Sphärozytose oder z. B. zur Gruppe der hereditären Stomatozytosen.

## Hereditäre Stomatozytosen

Die hereditären Stomatozytosen sind dadurch gekennzeichnet, dass die erythrozytäre Membran eine pathologisch gesteigerte Permeabilität für Kationen aufweist (primär Natrium und Kalium). Führt diese Veränderung zu einem verminderten erythrozytären Wassergehalt, wird von der hereditären *Xerozytose* gesprochen. Veränderungen mit gesteigertem Wassergehalt werden als *überhydrierte Stomatozytosen* bezeichnet. Neben diesen Extremen gibt es auch intermediäre stomatozytäre Störungen, die gemischte Eigenschaften der überhydrierten Stomatozytose und der hereditären Xerozytose aufweisen. Dies sind *Kryohydrozytose* und *Pseudohyperkaliämie*. Die bei dieser Störung festgestellten Mutationen betreffen die Membranproteine Bande 3 (Kryohydrozytose) und das Rhesus-assoziierte Glykoprotein (überhydrierte Stomatozytosen).

► **Diagnostik.** Eine exakte Diagnostik dieser Veränderungen kann nur durch spezialisierte Labore mit Ektazytometrie und transmembranösen Fluxmessungen der Kationen erfolgen. Da Patienten mit hereditären Stomatozytosen im Gegensatz zu Sphärozytosen nach Splenektomie eine gesteigerte Thrombophilie aufweisen können, ist



**Abb. 25.9 Referenzkurve einer Ektazytometrie.** Ordinate mit Deformabilitätsindex (DI), der das Maß für die erythrozytäre Verformbarkeit ist. Im Bereich der physiologischen extrazellulären Osmolalität zeigt sich die beste erythrozytäre Verformbarkeit. Im hyposmolalen Bereich fließt Wasser in die Erythrozyten und diese verlieren an Verformbarkeit. Im hyperosmolalen Bereich verlieren die Erythrozyten Wasser und die Verformbarkeit nimmt ab.

eine Abgrenzung bei Patienten, bei denen eine therapeutische Splenektomie erwogen wird, wichtig.

## Autoimmunhämolytische Anämie

Von einer Autoimmunhämolyse wird gesprochen, wenn ein Patient pathologische Antikörper produziert, die an die Erythrozyten binden und in der Folge zu einem beschleunigten Abbau der Erythrozyten führen. Die Autoimmunhämolyse werden gemäß der Temperatur, bei der die jeweiligen pathologischen Antikörper aktiv sind, klassifiziert. Antikörper vom *Kältetyp* zeigen die höchste Affinität für Erythrozyten bei Temperaturen gegen 0 °C. Antikörper vom *Wärmetyper* zeigen diese bei 37 °C. Abgesehen von wenigen Ausnahmen sind Antikörper vom Kältetyp immer IgM-Antikörper, die Komplement fixieren und zu einer raschen intravasalen Hämolyse und/oder zur Entfernung der Erythrozyten in der Leber führen. Wärmeantikörper sind praktisch immer IgG-Antikörper, die variabel Komplement binden können und primär zu einem Abbau der Erythrozyten in der Milz führen.

► **Diagnostik und Ursachen.** Typischerweise ergeben sich im peripheren Blutausstrich neben der Retikulozytose vermehrt Sphärozyten und vor allem bei Autoantikörpern vom IgM-Typ auch Erythrozyten-Agglutinate. Mittels Feststellung eines positiven Coombs-Tests lässt sich die Gegenwart von pathologischen Antikörpern beweisen. Ein Großteil der Autoimmunhämolyse hat eine auslösende Ursache. Nach diesen Ursachen muss bei Erstdiagnose einer Autoimmunhämolyse systematisch gesucht werden:

- Autoimmunerkrankungen: systemischer Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis, Sklerodermie, Colitis ulcerosa
- Infektionen: Mycoplasma pneumoniae, Virusinfektionen (EBV, HIV, CMV, HCV, Adenoviren)
- Lymphoproliferationen: chronisch lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom, Morbus Hodgkin, Thymom
- hereditäre Hypogammaglobulinämien
- Teratome
- Karzinome
- Schwangerschaft

## Mikroangiopathische Hämolyse

► **TTP und HUS.** Unter den mikroangiopathischen Hämolyse sind die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) und das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) sehr wichtige, auch in Notfallsituationen zu erkennende Krankheitsbilder, die klinisch nicht scharf voneinander trennbar sind. Neben der Hämolyse mit Fragmentozyten und deutlich erhöhter LDH findet sich häufig eine Thrombozytopenie. Bei der TTP treten meist variable neurologische Veränderungen auf, die durch Mikrozirkulationsstörungen im ZNS entstehen.

Das *HUS* ist häufig mit einer Niereninsuffizienz vergesellschaftet und wird im Wesentlichen durch Infektionen ausgelöst. Vor allem bei Kindern sind Infektionen mit *Escherichia coli* (Serotyp 0157:H7) und *Shigella dysenteriae* mögliche Auslöser, was zu epidemischem Auftreten des HUS führen kann.

Bei der *TTP* ist das Fehlen der von-Willebrand-Faktor-spaltenden-Protease (ADAMTS 13 = A Disintegrin and Metalloprotease with a Thrombospondin Type Motif, Member 13) ätiologisch führend. Der von-Willebrand-Faktor ermöglicht das Anhaften von Thrombozyten an Läsionen der Gefäßwand sowie die Quervernetzung unter den Thrombozyten. Bei deutlicher Abnahme der ADAMTS 13-Aktivität (< 10 %) können sich Verschlüsse in den Kapillaren bilden. Diese Verschlüsse entstehen durch Thromben, die aus von-Willebrand-Faktor-Multimeren und aktivierten Thrombozyten bestehen. Diese Veränderungen führen zu Mikrozirkulationsstörungen sowie zu mechanischer Schädigung der Erythrozyten (Fragmentozyten). Die Abnahme der ADAMTS 13-Aktivität kann familiär vererbt oder erworben mittels eines Inhibitors (Autoimmunantikörper) der von-Willebrand-Faktor-spaltenden-Protease vorkommen. Die Diagnose erfolgt aus der Konstellation der klinischen Befunde sowie der Laborresultate. Unter den Laborbefunden sind die Feststellung der Hämolyse mit Fragmentozyten und erhöhter LDH führend. Die Aktivitätsmessung der von-Willebrand-Faktor-spaltenden-Protease sowie der spezifischen inaktivierenden Antikörper wird von spezialisierten Laboratorien angeboten.

► **Metastasierende Karzinome.** Bei ausgedehnt metastasierenden Karzinomerkrankungen kann eine hämolytische Anämie mit Fragmentozyten auftreten. Man geht davon aus, dass Fibrinablagerungen in den Tumorgefäßen die mechanische Hämolyse auslösen. Die mikroangiopathische Hämolyse muss differenzialdiagnostisch von der ebenfalls möglichen tumorassoziierten disseminierten intravasalen Gerinnung abgegrenzt werden.

► **Chemotherapeutika.** Chemotherapeutika sind mögliche Auslöser einer mikroangiopathischen Hämolyse. Am häufigsten tritt dies nach der Applikation des (allerdings nur selten eingesetzten) Medikaments Mitomycin C auf (ca. 5 %). Des Weiteren kommen die weitaus häufiger verwendeten Chemotherapeutika Cisplatin, Carboplatin, Bleomycin und Gemcitabin infrage. Zu beachten gilt, dass die Hämolyse erst 4–8 Wochen nach der letzten Applikation des Medikaments auftritt.

► **Transplantationen.** Eine mikroangiopathische Hämolyse kann auch nach Organ- oder Knochenmarktransplantation vorkommen.

► **Eklampsie und HELLP-Syndrom.** Peripartal werden je nach klinischem Bild und den begleitenden Laborver-

änderungen verschiedene Krankheitsbilder mit mikroangiopathischer Hämolyse unterschieden: Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom (Hemolysis, elevated Liver Enzymes, low Platelets). Neben der Hämolyse mit Fragmentozyten im peripheren Blutausschuss zeigt sich eine Beteiligung unterschiedlicher Intensität von Leber, Niere, ZNS und Herz.

► **Maligne Hypertonie.** Ein exzessiv erhöhter Blutdruck, der bei der malignen Hypertonie auftritt, kann zu einer Hämolyse mit Erythrozytenfragmentierung führen. Die genauen pathophysiologischen Mechanismen sind nicht geklärt.

► **DIC.** Im Rahmen einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) kann ebenfalls eine Hämolyse durch Erythrozytenfragmentierung auftreten. Die Ursachen der DIC sind äußerst variabel. Diagnostisch führend sind die durch den erhöhten Verbrauch verminderten Spiegel von Fibrinogen und anderen Gerinnungsfaktoren.

► **Autoimmunerkrankungen.** Eine Reihe von Autoimmunerkrankungen (systemische Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Polyarthritis nodosa, Polymyositis, Sklerodermie, Wegener-Granulomatose, Riesenzellarteriitis) kann eine mikroangiopathische Hämolyse auslösen. Pathogenetisch geht man von einer endothelialen Immunkomplexablagerung mit darauf folgender Endothelschädigung und Fibrinablagerung aus.

### 25.3.2 Erythrozytose

Bei einer Erythrozytose findet sich im Vollblut eine erhöhte Erythrozytenzahl. Häufig ergeben sich gleichzeitig eine erhöhte Hämoglobinkonzentration sowie ein erhöhter Hämatokrit. Dieser Zustand wird oft auch als „Polyglobulie“ bezeichnet.

Bei Feststellung einer Erythrozytose gilt es zu beurteilen, ob es sich nur um eine relative Erythrozytose bei verminderter Plasmavolumen (z. B. Gaisböck-Syndrom oder Dehydratation) oder aber um eine echte Erhöhung der Masse an Erythrozyten handelt.

► **Einteilung.** Die Ursachen für eine echte Erhöhung der Erythrozytenzahl werden in primär und sekundär eingeteilt. Bei den primären Erythrozytosen liegt ein erworbeiner oder vererbter hämatopoetischer Stammzelldefekt vor, der zu erythropoetinunabhängiger Proliferation der Erythropoese führt. Bei den sekundären Ursachen führen erworbene oder vererbte Veränderungen außerhalb des hämatopoetischen Systems zu einer erythropoetininduzierten Proliferation der Erythropoese.

### Merke

Für die differenzialdiagnostischen Überlegungen ist die Bestimmung von Erythropoetin im Serum zentral.

Bei einem Erythropoetin-Spiegel unterhalb des Referenzwertes kann auf eine primäre Ursache der Erythrozytose geschlossen werden. Bei einem Erythropoetin-Spiegel oberhalb des Referenzbereiches muss von einer sekundären Ursache ausgegangen werden. Bei normwertigem Erythropoetin-Spiegel handelt es sich meist ebenfalls um eine sekundäre Ursache. Erst wenn alle bekannten Ursachen einer Erythrozytose ausgeschlossen wurden, wird von einer idiopathischen Erythrozytose gesprochen.

### Primäre Erythrozytose

#### Polycythaemia vera

Bei der Polycythaemia vera (S.832) handelt es sich um eine myeloproliferative Neoplasie, die gemäß WHO-Diagnosekriterien definiert ist. Es liegt dabei ein erworbener klonaler Stammzelldefekt der Hämatopoiese vor. In über 95 % der Fälle findet sich eine Mutation des JAK2-Gens, die zu einer chronischen und erythropoetinunabhängigen Proliferation führt.

#### Erythrozytose durch Mutation des Erythropoetin-Rezeptors

Beim Vorliegen einer Erythrozytose mit supprimiertem Erythropoetin und Ausschluss einer Polycythaemia vera ist an eine kongenitale Mutation des Erythropoetin-Rezeptors zu denken. Bei dieser hereditären Form einer primären Erythrozytose führt die Mutation dazu, dass der zytoplasmatische Teil des Erythropoetin-Rezeptors verkürzt ist. Durch die Verkürzung (Truncation) geht die Bindungsstelle des Rezeptors (SHP1-Bindungsstelle) für die negative Rückkopplung verloren. Somit bleibt ein einmal aktiverter Erythropoetin-Rezeptor konstant aktiv und übermittelt über den STAT5-Pfad ein kontinuierliches, erythropoetinunabhängiges Signal der Proliferation an den Zellkern. Zwischenzeitlich sind mehr als ein Dutzend verschiedener Mutationen beschrieben, die zu einer solchen Verkürzung des Erythropoetin-Rezeptors mit konsekutiver Erythrozytose führen.

### Sekundäre Erythrozytose

Auch sekundäre Erythrozytosen können im Rahmen einer kongenitalen Veränderung vorliegen. Die häufigsten Ursachen sind jedoch die erworbenen sekundären Formen (► Tab. 25.13).

**Tab. 25.13** Differenzialdiagnose der sekundären Erythrozytose.

erworben Ursachen (werden alle über Erythropoetin ausgelöst)	kongenitale Ursachen
zentrale Hypoxie: • chronische Lungenerkrankung, kardiopulmonaler Rechts-links-Shunt, chronisches Rauchen, Schlafapnoe-Syndrom, Höhenaufenthalt, Kohlenmonoxidvergiftung	Störung des Stoffwechselwegs in der Detektion der Sauerstoffsättigung: • Mutationen im VHL-Gen, PHD2-Gen, HIF-Gen
lokale Hypoxie: • renale Arterienstenose, Hydronephrose, polyzystische Niere, nach Nierentransplantation, Endstadium einer schweren Niereninsuffizienz (sehr selten)	andere kongenitale Störungen: • Mutationen des Hämoglobins mit Erhöhung der Sauerstoffaffinität (z. B. Hb San Diego), Mangel an Bisphosphoglyceratmutase
durch pathologische Produktion von Erythropoetin: • Hämangioblastom des Kleinhirns, Meningeom, Karzinom oder Adenom der Parathyreoida, hepatzelluläres Karzinom, Nierenzellkarzinom, Phäochromozytom, Leiomyom des Uterus	
durch Medikamente verursacht: • Erythropoetin, Androgene	

## Angeborene Mutationen in der Detektion der Sauerstoffsättigung

Durch das Protein „Hypoxia-inducible Factor“ (HIF) wird die Transkription und damit die Produktion von Erythropoetin gefördert. HIF entsteht durch die Verbindung der instabilen  $\alpha$ - mit der stabilen  $\beta$ -Untereinheit von HIF. Bei normaler Oxygenierung des Gewebes wird  $\alpha$ -HIF durch Prolylhydroxylase (PHD) hydroxyliert, was dazu führt, dass das Von-Hippel-Lindau-Tumorsuppressorprotein (VHL) an  $\alpha$ -HIF bindet und dieses degradiert. Diese Konstellation führt dazu, dass weniger Erythropoetin transkribiert wird. Als Antwort auf eine Hypoxämie wird die Hydroxylierung von  $\alpha$ -HIF durch PHD vermindert und  $\alpha$ -HIF kann sich vermehrt mit dem stabilen  $\beta$ -HIF verbinden und die Transkription von Erythropoetin fördern. Bei allen 3 beteiligten Proteinen (PHD, HIF und VHL) sind kongenitale Mutationen beschrieben, die dazu führen, dass dieses empfindliche Rückkopplungssystem gestört wird und eine konstante, von Hypoxämie unabhängige Transkription von Erythropoetin erfolgt:

- VHL-Chuvash-Polyzythämie: Eine homozygote Mutation des VHL-Gens (C598T) führt dazu, dass  $\alpha$ -HIF schlechter degradiert wird und in der Folge vermehrt Erythropoetin transkribiert wird.
- PHD-Mutationen können dazu führen, dass  $\alpha$ -HIF vermindert hydroxyliert und somit weniger über VHL degradiert wird. Daraus resultiert auch hier eine vermehrte Transkription von Erythropoetin.
- HIF-Mutationen können dazu führen, dass die Bindung an PHD oder VHL verändert wird und somit der Abbau von  $\alpha$ -HIF erschwert wird. Auch diese Mutationen haben über die vermehrte Transkription von Erythropoetin eine Erythrozytose zur Folge.

## Angeborene Mutationen des Hämoglobins

Es sind mehr als 90 verschiedene hereditäre Veränderungen des Hämoglobinmoleküls beschrieben (z. B. Hb San

Diego oder Hb Ohio), die zu einer Verschiebung der Sauerstoff-Dissoziationskurve nach links führen, d. h. die Hb-O<sub>2</sub>-Affinität erhöhen. Dadurch wird der am Hämoglobin gebundene Sauerstoff schlechter an das Gewebe abgegeben. Durch die Hypoxie im Gewebe erfolgt über HIF die vermehrte Transkription von Erythropoetin, was zu der sekundären Erythrozytose führt.

## Mangel an Bisphosphoglyceratmutase

Durch die Bindung von 2,3-Bisphosphoglycerat (BPG) an Hämoglobin wird die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins leicht vermindert. BPG entsteht über das Enzym Bisphosphoglyceratmutase aus 1,3-Bisphosphoglycerat. Ein Mangel an Bisphosphoglyceratmutase verhindert die Produktion von BPG und führt somit zu einer Linksverschiebung der Sauerstoff-Dissoziationskurve des Hämoglobins (höhere Affinität) und damit ebenfalls zu einer Gewebshypoxie mit daraus resultierender angeborener sekundärer Erythrozytose.

## Erworben sekundäre Ursachen einer Erythrozytose

Die erworbene sekundäre Ursache ist im klinischen Alltag bei Weitem die häufigste Konstellation einer Erythrozytose. Beim Großteil dieser Formen führt eine Hypoxie sekundär zu einer erhöhten Erythrozytenzahl. Die Hypoxie kann zentral (chronische Lungenerkrankung, kardiopulmonale vaskuläre Rechts-links-Shunts, CO-Vergiftung, Nikotinabusus, Hypoventilationssyndrome wie das nächtliche Schlafapnoe-Syndrom, Aufenthalt in großer Höhe) und lokal vorliegen (Nierenarterienstenose, Hydronephrose, renale Zysten, Zustand nach Nierentransplantation). Ein weiterer Anteil dieser Pathologien kann durch eine hypoxieunabhängige Erythropoetin- oder Erythropoetin-Analogon-Produktion entstehen (Hämangioblastome, Meningeome, Karzinome oder Adenome der Parathyreoida, hepatzelluläres Karzinom, Nierenzellkarzinom,

Phäochromozytom, Leiomyom des Uterus). Zu beachten sind medikamentös induzierte Erythrozytosen durch Applikation von Erythropoetin oder auch von Androgenen.

Erst wenn alle diese Differenzialdiagnosen ausgeschlossen wurden, darf formal von einer idiopathischen Erythrozytose gesprochen werden.

## Diagnostische Vorgehensweise

Nach einer gründlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung des Patienten kann häufig bereits eine sekundär erworbene Ursache der Erythrozytose vermutet werden (z. B. Nikotin, chronische Lungenerkrankung, Schlafapnoe-Syndrom). Ist dies nicht der Fall oder unklar, sollte der Erythropoetin-Spiegel im Serum gemessen werden und nach einer JAK2-Mutation im peripheren Blut gesucht werden. Mit dieser Untersuchung kann eine myeloproliferative Ursache (Polycythaemia vera) oder der Verdacht auf eine Mutation des Erythropoetin-Rezeptors beurteilt werden. Bei inadäquat normalem oder erhöhtem Erythropoetin-Spiegel sollten Pulsoximetrie, CO-Hämoglobinmessung, Schlafuntersuchungen, CT-Untersuchung von Kopf, Thorax und Abdomen und eine Hämoglobin-Chromatografie folgen. Erst in einem weiteren Schritt sollen die seltenen Mutationen von HIF, PHD und VHL sowie der Mangel an Bisphosphoglyceratmutase gesucht werden.

## 25.4 Veränderungen des weißen Blutbildes

U. Schanz, M. G. Manz

### 25.4.1 Übersicht über die Neoplasien mit Veränderungen des weißen Blutbildes

Neoplasien des hämatopoetischen und lymphatischen Systems werden entsprechend der neoplastischen Transformation der hämatolymphatischen Ausreifungsstadien der Zellen eingeteilt. Die Übergänge zwischen hämatopoetischen (Vorläuferneoplasien) und reifzelligen Neoplasien sind z. T. fließend.

► Tab. 25.14 bietet einführend eine Übersicht über die klinischen Charakteristika von Vorläuferneoplasien und reifzelligen Neoplasien, die bei der Erstdiagnose einer Leukozytose bzw. Leukopenie differenzialdiagnostisch hilfreich sind.

### 25.4.2 Neoplasien der Hämatopoese (Blutvorläufererkrankungen)

Die Neoplasien der Hämatopoese umfassen folgende Krankheitsgruppen:

- Leukämien
- myelodysplastische Syndrome
- myeloproliferative Neoplasien

Bei diesen Erkrankungen handelt es sich um maligne, klonale Vermehrungen einer bestimmten Zelle bzw. Zellreihe im Knochenmark. Molekularbiologische Methoden, Chromosomenanomalien sowie der Nachweis von Oberflächen- oder Zytoplasmamarkern geben Hinweise auf die Ursprungszellen und Klonalität dieser Erkrankungen.

#### Leukämien

► **Klinik und Diagnostik.** Die neoplastische Proliferation im Knochenmark hat je nach Leukämieart und Stadium der Krankheit eine mehr oder weniger ausgeprägte Verdrängung der normalen Hämatopoese zur Folge. Dies führt zur Ausbildung einer Anämie, Granulozytopenie und Thrombopenie von unterschiedlichem Ausmaß und geht mit unspezifischen klinischen Symptomen wie Blässe und Müdigkeit, Infektanfälligkeit und hämorrhagischer Diathese einher.

Bei der Diagnose aller Leukämien spielen das Blutbild und die Knochenmarkmorphologie, die Zytchemie (bei moderneren Methoden eher unbedeutender) und die Immunphänotypisierung eine entscheidende, chromosomale und molekularbiologische Veränderungen bei einzelnen Leukämieformen eine komplettierende Rolle.

► **Einteilung.** Leukämien lassen sich in akute und chronische Formen unterteilen:

- akute lymphatische Leukämien (ALL)
- akute myeloische Leukämien (AML)
- chronisch myeloische Leukämien (CML), heute als myeloproliferative Neoplasien klassifiziert
- chronisch myelomonozytäre Leukämie (CMML), auch den myeloproliferativen/dysplastischen Neoplasien zugeordnet
- chronisch lymphatische Leukämien (CLL), in Kap. 26
- Haarzellleukämie (HCL), in Kap. 26

► **Altersverteilung.** Die Altersverteilung der ALL und AML ist in ► Abb. 25.10 zusammengestellt. Das Alter kann wertvolle diagnostische Hinweise ergeben, im Einzelfall ist jedoch nur die Diagnose aus Blutbild und Knochenmark maßgebend.

Tab. 25.14 Charakteristika der Neoplasien des hämatopoetischen und lymphatischen Systems.

	Vorläuferneoplasien		reifzellige Neoplasien	
	Stammzellen/myeloisch	lymphatisch	myeloisch	lymphatisch
Anamnese/Verlauf	• AML: akut • MDS, MPN: chronisch	akut	chronisch	• aggressive NHL, HL: akut • indolente NHL, HL: chronisch
Leistungsverlust	• AML, MDS: häufig stark • MPN: häufig weniger	häufig	selten	häufig
B-Symptomatik	• AML, MDS: selten • MPN: gelegentlich	häufig	selten	häufig
Lymphadenopathie	selten	häufig	selten	regelhaft
Splenomegalie	• AML: selten, geringgradig • MDS: selten • MPN: häufig, ausgeprägt	selten	selten, geringgradig	• aggressive NHL, HL: häufig • indolente NHL, HL: häufig, ausgeprägt
Hepatomegalie	• AML: selten, geringgradig • MDS: selten • MPN: häufig, ausgeprägt	selten	selten	häufig
Blutungszeichen	• AML: häufig • APL: sehr häufig • MDS: gelegentlich • MPN: sehr selten	selten	selten	selten
Akuter Infekt	• AML: häufig • MDS: gelegentlich • MPN: sehr selten	häufig	selten	• häufiger • indolente NHL: insbesondere virale/opportunistische Infekte
Leukostasesymptome	• AML: gelegentlich • MDS: nie • MPN: sehr selten bei CML	sehr selten	nie	praktisch nie
Blutbild				
• Anämie	AML, MDS: häufig	häufig	häufig geringgradig	• aggressive NHL: selten • indolente NHL: häufig
• Leukozytose • (leukämisch)	AML, MPN: häufig	½	selten	• aggressive NHL: selten • indolente NHL: häufig
• Leukopenie	• AML: ½ • MDS: häufig	½	selten	selten
• Thrombopenie	AML, MDS: häufig	häufig	selten	aggressive NHL: selten
• Thrombozytose	MPN: häufig			indolente NHL: häufig
Knochenmarkbefall	• immer • (sehr selten nicht bei myeloischem Sarkom)	• immer • (sehr selten nicht bei Thymom)	häufig, fokal	• aggressive NHL: ca. ½ • indolente NHL: häufig (CLL immer)
plasmatische Gerinnungsaktivierung	• APL: sehr häufig • AML: häufig geringgradig • MDS, MPN: sehr selten	selten	sehr selten	sehr selten
Tumorlysesyndrom	• AML: gelegentlich • MDS: nie • MPN: selten bei CML			• aggressive NHL: häufiger • indolente NHL: selten
Standard-Therapieziel 2016	• AML: Kuration • MDS: Palliation • MPN: Palliation	Kuration	• lokal: Kuration • multilokulär: Palliation	• aggressive NHL: Kuration • indolente NHL: Palliation

AML: akute myeloische Leukämie, APL: akute Promyelozytenleukämie, CLL: chronisch lymphatische Leukämie, CML: chronisch myeloische Leukämie, HL: Hodgkin-Lymphom, MDS: myelodysplastisches Syndrom, MPN: myeloproliferative Neoplasie, NHL: Non-Hodgkin Lymphom

sehr selten < selten < gelegentlich < häufig < sehr häufig < immer

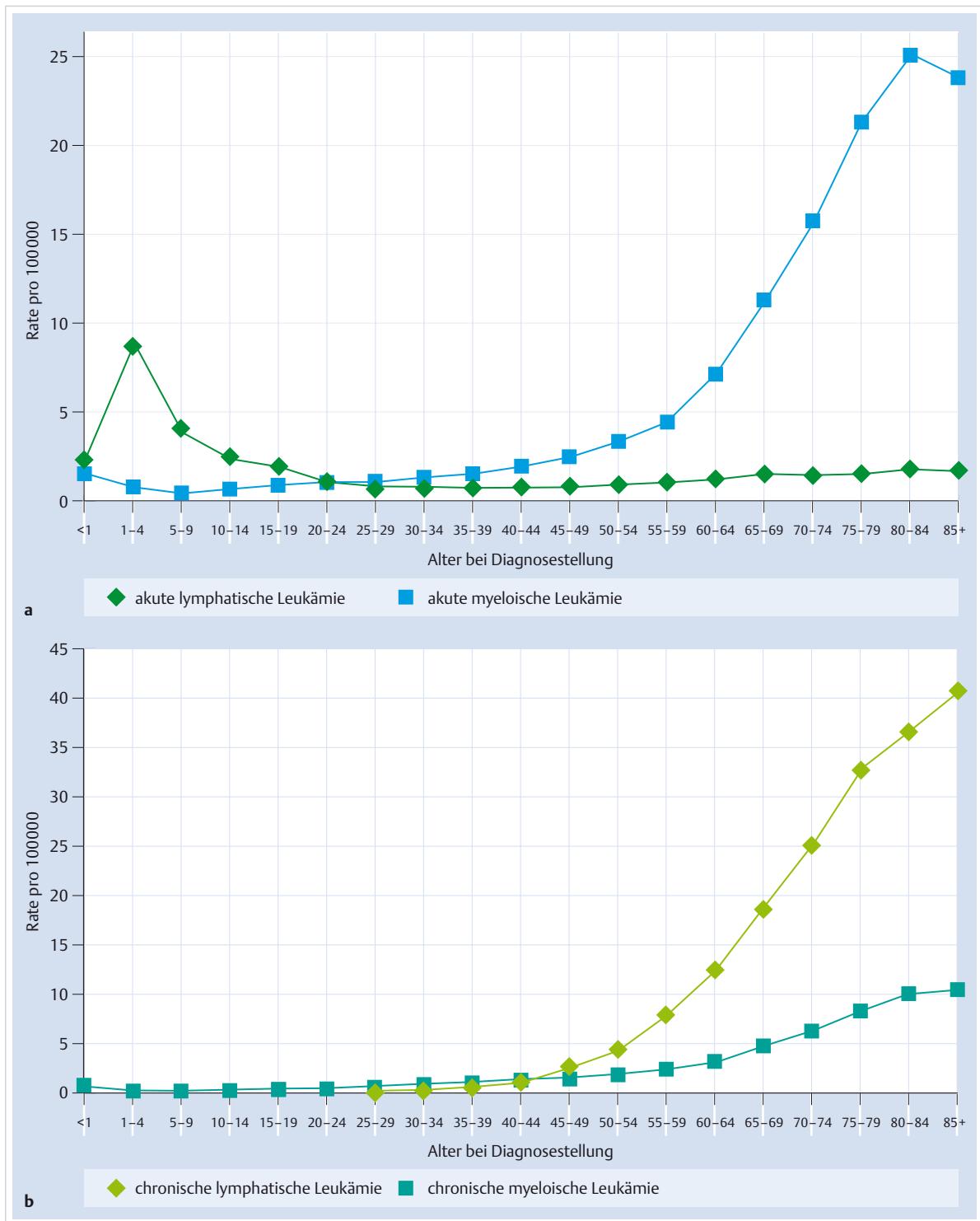


Abb. 25.10 Inzidenz der Leukämien gemäß der „Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)“-Erhebung des amerikanischen National Cancer Instituts. Dargestellt sind die altersspezifischen Inzidenzraten im Zeitraum 2003–2012 (alle Altersgruppen, weiße Bevölkerung, beide Geschlechter; Quelle: SEER, 18 Gebiete: San Francisco, Connecticut, Detroit, Hawaii, Iowa, New Mexico, Seattle, Utah, Atlanta, San Jose-Monterey, Los Angeles, Alaska Native Registry, Rural Georgia, California außer SF/SJM/LA, Kentucky, Louisiana, New Jersey, Georgia außer ATL/RG; [13]).

a Akute Leukämien.

b Chronische Leukämien.

## Akute Leukämien

► **Klinik.** Häufig mit unspezifischen Symptomen beginnend, entwickeln sich akute Leukämien (AML und ALL) sehr rasch innerhalb weniger Wochen und werden deshalb als akut bezeichnet. Blässe und Müdigkeit, hämorrhagische Diathese in Form von Petechien, Epistaxis, Gingivablutungen und Meno- und Metrorragien bei Frauen werden häufig beobachtet. Bei gleichzeitiger Aktivierung der humoralen Gerinnung (typisch bei der Promyelozytenleukämie) können die Symptome der hämorrhagischen Diathese verstärkt auftreten und zusätzliche Suffusionen und Hämatome zur Folge haben. Häufig beginnt die Krankheit mit einer akuten Infektion, z. B. einer Pneumonie, einer Angina oder einer lebensbedrohlichen Sepsis. Gelegentlich, vor allem bei gewissen myeloischen Leukämien, treten eine Gingivaschwellung (leukämische Infiltration) oder knotige Veränderungen in der Haut (Chlorome = kutane myeloische Sarkome) als erstes Symptom auf.

► **Diagnostik.** Die Symptome der Anämie, der Granulozytopenie und/oder der Thrombopenie führen die Patienten meist zum Arzt. Das Blutbild mit einer erhöhten Anzahl an Leukozyten ( $10-50 \times 10^9/l$ ) bei gleichzeitiger normochromer normozytärer Anämie (60–90 g/l) und ausgeprägter Thrombopenie ( $< 50 \times 10^9/l$ ) lassen die Diagnose einer akuten Leukämie häufig bereits vermuten. Allerdings werden nicht selten Fälle (ca. 1/3) mit normaler oder gar erniedrigter (typisch für die Promyelozytenleukämie) Leukozytenzahl oder mit nur diskreter oder fehlender Anämie und/oder Thrombopenie beobachtet. Es ist deshalb wichtig, ein Differenzialblutbild zum Nachweis leukämischer Blasten anzufertigen. Selten sind bei den aleukämischen Formen keine Blasten im peripheren Blutbild zu beobachten, was die Wichtigkeit der Durchführung einer diagnostischen Knochenmarkpunktion für die Diagnosestellung unterstreicht. Das Knochenmark ist bei diesen wie auch bei den anderen Formen der AML und ALL in der Regel hyperzellulär und von Blasten durchsetzt, die normale Hämatopoiese ist verringert oder fehlt.

### Merke



Die Diagnose einer akuten Leukämie muss immer zusammen mit dem Knochenmarkbefund (Aspiration und i. d. R. Biopsie) gestellt werden, das Blutbild allein genügt nicht.

## Akute lymphatische Leukämie

► **Klinik.** Die ALL kommt häufig bei Kindern und Jugendlichen vor (die B-ALL ist die häufigste Neoplasie bei Kindern überhaupt), ist im Alter zwischen 20 und 50 Jahren selten und verzeichnet ab dem 50. Lebensjahr eine leichte Zunahme (► Abb. 25.10a). Neben den allgemeinen Symp-

tomen (Anämie, Granulozytopenie und Thrombopenie) sind sehr oft Lymphknotenschwellungen, eine Hepato- und Splenomegalie sowie Knochenschmerzen und Arthralgien zu beobachten. Besonders bei der T-ALL tritt oft ein Mediastinaltumor (Mediastinal Bulk) durch Lymphknotenvergrößerungen bzw. Thymusinfiltration auf. Der leukämische Befall des ZNS ist nicht selten, wenn meist auch bei der Erstdiagnose asymptomatisch; er muss immer mittels einer diagnostischen Lumbalpunktion gesucht werden.

Differenzialdiagnostisch müssen insbesondere bei Kindern immer *virale Erkrankungen*, wie z. B. das Pfeuffersche Drüsenvieber (Epstein-Barr-Virus, EBV), die der ALL ähnliche Symptome und Blutbildveränderungen hervorrufen können, in Betracht gezogen bzw. ausgeschlossen werden.

► **Einteilungen.** Die ALL kann entsprechend der WHO-Klassifikation von 2008 in 2 Hauptformen unterteilt werden:

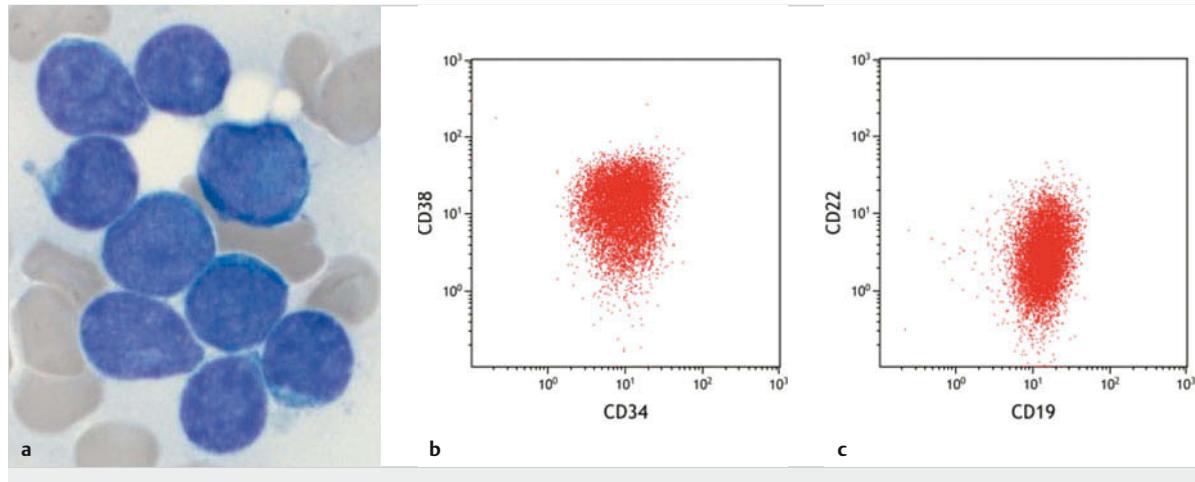
- die Vorläufer-(Precursor-)akute-B-lymphoblastäre Leukämie/Lymphom (B-ALL) mit der Untergruppe von ALL mit häufig wiederkehrenden genetischen Anomalien (sog. „recurrent genetic abnormalities“):
  - B-ALL mit t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL 1
  - B-ALL mit t(v;11q23); MLL
  - B-ALL mit t(12;21)(p13;q22); TEL-AML 1
  - B-ALL mit Hyperdiploidie (> 50 und < 66 Chromosomen)
  - B-ALL mit Hypodiploidie (< 46 Chromosomen)
  - B-ALL mit t(5;14)(q31;q32); IL 3-IGH
  - B-ALL mit t(1;19)(q23;p13.3); E2A-PBX1
- die Vorläufer-(Precursor-)akute-T-lymphoblastäre Leukämie/Lymphom (T-ALL)

In der Regel wird bei einem Blastengehalt im Knochenmark > 20 % von einer ALL, bei geringerem Blastengehalt von einem (Vorläufer-)Lymphom gesprochen.

Andere Klassifikationen (z. B. EGIL-Klassifikation) sowohl der B-ALL als auch der T-ALL erfolgen mittels Nachweis der Expression bestimmter zytoplasmatischer oder membranständiger Antigene (Immunphänotypisierung) als auch von Immunglobulinkomponenten (► Tab. 25.15). Die Einteilung der ALL hat sowohl prognostische als auch therapeutische Bedeutung und ist einem stetigen Wandel unterworfen. Den typischen Blutbild- und Knochenmarkbefund einer ALL zeigt ► Abb. 25.11.

## Akute myeloische Leukämie

► **Klinik.** Im Unterschied zur ALL kommt die AML bei Kindern nur sehr selten vor und ist somit hauptsächlich eine Erkrankung des Erwachsenenalters. Die Mehrzahl aller Patienten ist über 60 Jahre alt (► Abb. 25.10a). Die Symptomatik der AML ist vor allem durch die Anämie, Granulozytopenie und/oder die Thrombopenie bedingt. Lymphknotenschwellungen, Hepato- und Splenomegalie



**Abb. 25.11 Akute lymphatische Leukämie.** Zytogenetisch fand sich eine Translokation zwischen dem Chromosom 1 und 19, eine typische Veränderung bei der ALL.

- a Knochenmarksausstrich einer B-ALL. Das Bild zeigt eine Gruppe von lymphatischen Blasten. Die Blasten sind mittelgroß mit einem großen, homogenen Kern, z.T. mit Nucleolus.
- b Die Zugehörigkeit zu den Blasten wird mithilfe der Immunphänotypisierung bestätigt. Die Zellen exprimieren auf der Oberfläche die Blastenmarker CD34 und CD38.
- c Die Zugehörigkeit zur B-lymphatischen Reihe wird durch die Expression von CD19 und CD22 bestätigt.

**Tab. 25.15 EGIL-Klassifikation (European Group for the Immunological Characterization of Leukemias) der ALL [4].**

Subtyp	EGIL	Marker
B-Zell-Typ		HLA DR + , TdT + , CD19 + und/oder CD79a + und/oder CD22 +
Pro-B-ALL	B - I	keine zusätzlichen Marker
Common ALL	B-II	zusätzlich: CD10 +
Prä-B-ALL	B-III	zusätzlich: CD10±, cylgM +
B-ALL	B-IV	zusätzlich: CD10±, slgM + oder cyl- oder κ-Leichtketten, TdT evtl. negativ
T-Zell-Typ		cyCD3 + oder sCD3 +
Prä-T-ALL	T-I	cyCD3 + , CD7 +
T-ALL	T-II, -III, -IV	CD7 + , CD2 + und oder CD5 + und/oder CD8 + , CD1a±

s: surface, cy: cytoplasmatic

sowie ein ZNS-Befall sind selten und nur bei speziellen AML-Subtypen vorhanden. Der Nachweis einer aktivierten oder manifesten disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) ist typisch für die Promyelozytenleukämie (APL).

► **Diagnostik.** Im Blutbild und Knochenmark finden sich hauptsächlich Blasten (► Abb. 25.12), Promyelozyten und vereinzelt Granulozyten, kaum aber andere Vorstufen der myeloischen Zellreihe (*Hiatus leucaemicus*).

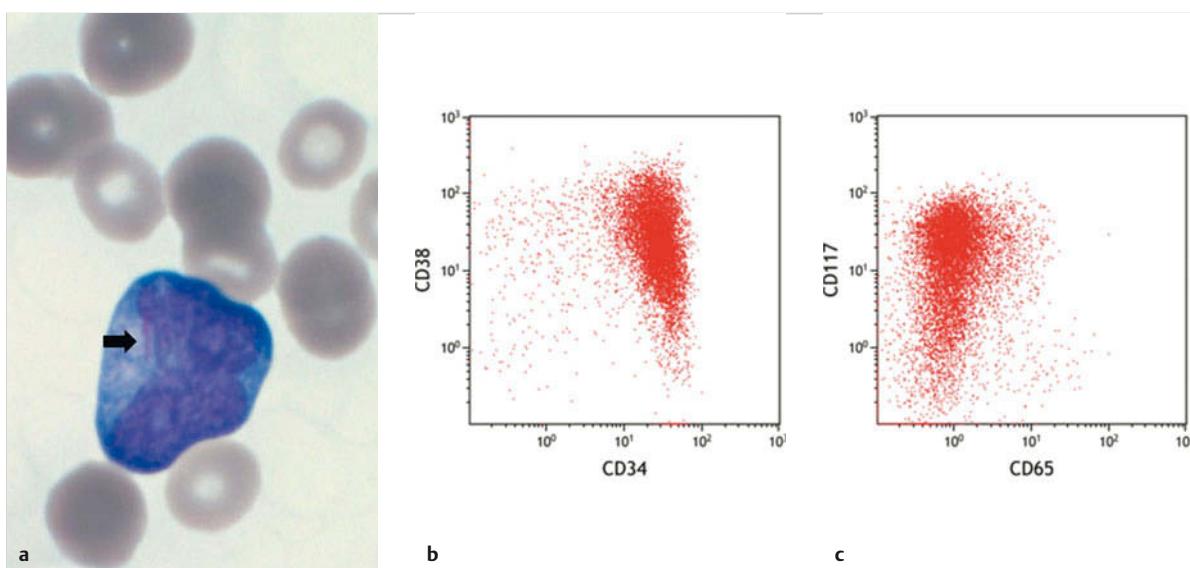
### Merke

Immunphänotypisierung, Chromosomenanalysen und spezifische Genmutationsanalyse gehören neben der klassischen Knochenmarkmorphologie und -zytometrie zur Standarddiagnostik der AML.



► **Einteilung.** Die Chromosomen- und Genmutationsanalyse wird zur Einteilung der AML gemäß WHO-Klassifizierung benötigt und hat eine große prognostische und damit auch therapeutische Bedeutung. Gegenwärtig findet die WHO-Klassifikation von 2008 Verwendung (Revision erfolgt 2016). Sie teilt anhand von Chromosomen- und Genanalysen, Dysplasiezeichen der Hämatopoiese, vorausgegangener leukämogener Chemotherapie oder Radiotherapie und anderen Faktoren die AML in verschiedene Gruppen mit mehreren Untergruppen auf:

- AML mit rekurrenten genetischen Anomalien
  - AML mit t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T 1
  - AML mit inv(16)(p13.1;q22) oder t(16;16)(p13.1; q22); CBFB-MYH11)
  - AML mit t(15;17)(q22;q12); PML-RARA)
  - AML mit t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
  - AML mit t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214



**Abb. 25.12 Akute myeloische Leukämie.** Zytogenetisch fand sich eine Translokation zwischen Chromosom 8 und 21.

- a Peripherer Blutausstrich mit einem myeloischen Blasten mit zwei Nukleolen. Die myeloische Zugehörigkeit ist durch den Nachweis des Auer-Stäbchens (Pfeil) bestätigt.
- b Die Immunphänotypisierung zeigtblastäre Marker (CD34, CD38).
- c CD117 ist ein Marker unreifer myeloischer Zellen, CD65 als reifer myeloischer Marker wird nicht exprimiert.

- AML mit inv(3)(q21;q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
- AML mit t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL 1
- AML mit mutiertem NPM1
- AML mit mutiertem CEBPA
- AML mit myelodysplasieassoziierten Veränderungen
  - nach vorausgehendem myelodysplastischem Syndrom
  - mit myelodysplasieassoziierten zytogenetischen Veränderungen
  - mit Mehrlinien-Dysplasie
- AML, therapieassoziiert
  - alkylanzienassoziiert
  - Topoisomerase-II-Inhibitoren-assoziiert
  - andere
- AML, anderweitig nicht klassifizierbar
  - AML ohne Reifung
  - AML mit minimaler Reifung
  - AML mit Reifung
  - AML myelomonzytär
  - AML monoblastär oder monozytär
  - akute Erythroleukämie
  - akute Megakaryoblastenleukämie
  - akute Basophileneukämie
  - akute Panmyeloze mit Myelofibrose
- myeloisches Sarkom
- blastisch plasmazytoide dendritische Zell-Neoplasie (BPDCN)

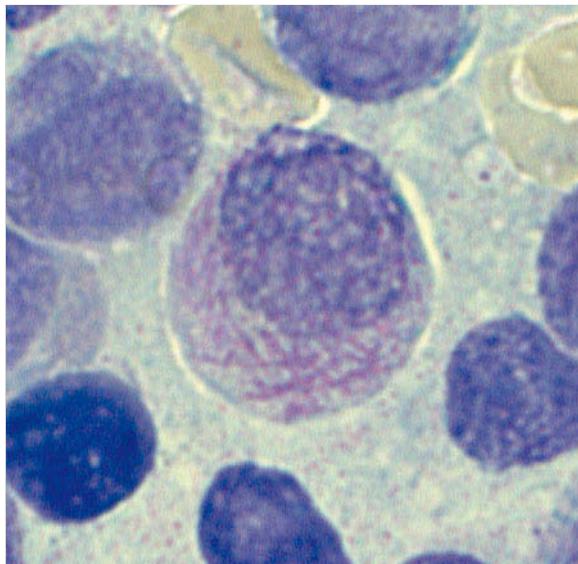
Zusätzlich gibt es eine Gruppe von akuten Leukämien unklaren Ursprungs (myeloisch oder lymphatisch) mit der undifferenzierten akuten Leukämie und den akuten Leukämien mit gemischem Phänotyp.

► **Charakteristika einiger AML-Formen.** Die meisten AML-Formen unterscheiden sich bezüglich ihrer Symptomatik und Klinik nicht wesentlich voneinander. Es gibt jedoch einige charakteristische Erscheinungsformen:

Die bereits erwähnte *Promyelozytenleukämie* [APL mit (15;17)(q22;q12)] (► Abb. 25.13) weist zumeist bereits bei Diagnosestellung eine aktivierte Gerinnung auf. Diese nimmt unter Einleitung der Therapie in der Regel noch zu und sistiert erst nach einigen Therapietagen bei rascher Reduktion leukämischer Zellen. Die Prognose dieser Leukämie ist bei initialem Überleben der Gerinnungsaktivierung unter Einsatz der heutigen Therapieverfahren ausgezeichnet.

Bei den *akuten myelomonozytären* und *monoblastären/monozytären* Leukämien (früher laut FAB –French-American-British – AML M4/M5) beobachtet man nicht selten leukämische Infiltrate der Gingiva und Haut. Solche Infiltrationen myeloischer Blasen außerhalb des Knochenmarks wurden früher als Chlorome bezeichnet; heute werden sie entsprechend der WHO-Nomenklatur myeloische Sarkome genannt. Gelegentlich tritt auch bei diesen Leukämien eine Aktivierung der Gerinnung auf.

Die akuten myeloischen Leukämien mit einer *Inversion oder Translokation am Chromosom 16* [inv(16) oder t(16;16)] zeigen eine deutliche Blut- und vor allem Kno-



**Abb. 25.13 Akute Promyelozytenleukämie.** Knochenmarksausstrich mit einer myeloischen Vorstufe mit einer Vielzahl von Auer-Stäbchen (Faggot-Zelle). Diese Zelle ist charakteristisch für die APL, die sich durch eine starke Vermehrung von Blasen und Promyelozyten auszeichnet. Zytogenetisch findet sich eine Translokation zwischen dem Chromosom 15 und 17.

chenmarkeosinophilie und weisen eine günstigere Prognose auf.

Andere zytogenetische oder molekulare Marker mit *günstiger Prognose* sind: AML mit t(8;21), AML mit mutiertem NMP1, AML mit mutiertem CEBPA (compound heterozygot). Als *prognostisch ungünstig* gelten: inv(3) oder t(3;3), mutiertes FLT 3-ITD, komplexe Zytogenetik ( $\geq 3$  zytogenetische Veränderungen) und ein monosomaler Karyotyp (Monosomie plus zusätzliche zytogenetische Veränderung).

Zu den akuten myeloischen Leukämien werden zudem neoplastische Veränderungen der Erythropoese und der Megakaryopoese, nämlich die *akute erythroblastische* (FAB M6) und die seltene *megakaryoblastische* (FAB M7) Leukämie gezählt.

► **AML als Zweitneoplasie.** Die wachsende Bedeutung der sog. therapieassoziierten AML (t-AML) wird durch Abgrenzung als eigenständige Entität in der WHO-Klassifikation hervorgehoben. Mit zunehmender Zahl der Patienten, die nach Behandlung von Lymphomen und soliden Tumoren – häufig nach Anwendung einer autologen Blutstammzelltransplantation – als geheilt betrachtet werden, nimmt diese Leukämieform stetig zu. Zwei Typen werden, basierend auf dem auslösenden Agens, unterschieden: die alkylanzien- und/oder radiotherapieassoziierte und die Topoisomerase-II-Inhibitor-assoziierte AML.

Die *Alkylanzien- und/oder radiotherapieassoziierte* AML tritt meist 5–10 Jahre nach Exposition mit einer zeitlichen Varianz von 10–192 Monaten auf und ist mit der ku-

mulativen Dosis und dem Alter des Patienten verbunden. Meist geht der leukämischen Phase ein myelodysplastisches Syndrom (t-MDS) voraus. Zytogenetisch finden sich häufig Deletionen der Chromosomen 5 oder 7.

Die *Topoisomerase-II-Inhibitor-assoziierte* AML tritt meist nach einer kürzeren Latenz von 1–5 Jahren mit einer Streubreite von 12–130 Monaten bei Patienten aller Altersgruppen auf. Meist manifestiert sich diese AML ohne vorausgehendes MDS. Zytogenetisch finden sich häufig balancierte Translokationen am Chromosom 11q23, dem sog. MLL-Gen (Mixed Lineage Leukemia), meist t(9;11), t(11;19) oder t(6;11).

## Chronische Leukämien

► **Chronisch myeloische Leukämie (CML).** Die CML gehört heutzutage nach der Nomenklatur der WHO 2008 in die Gruppe der myeloproliferativen Neoplasien (S.831) und wird dort beschrieben.

► **Chronisch myelomonoytäre Leukämie (CMML).** Die CMML gehört heutzutage nach der Nomenklatur der WHO 2008 in die Gruppe der myelodysplastisch/myeloproliferativen Neoplasien (S.830) und wird dort beschrieben.

► **Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) und Hazzelleukämie (HCL).** Die CLL und HCL werden als lymphatische Neoplasien in Kap. 26 beschrieben.

## Myelodysplastische Syndrome

Die myelodysplastischen Syndrome (MDS) bilden eine sehr variable Gruppe klonaler Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzellen. Sie sind durch eine ineffektive Hämatopoiese und charakteristischerweise Dysplasien einer oder mehrerer myeloischer Zellreihen gekennzeichnet. Bei langer Laufzeit gehen die MDS häufig in eine AML über.

### Merke

Die Zahl der Myeloblasten kann bei MDS bis zu 19 % betragen, bei  $\geq 20\%$  spricht man definitionsgemäß von einer akuten myeloischen Leukämie.



Das MDS ist typischerweise eine Erkrankung älterer Menschen (mittleres Manifestationsalter 70 Jahre). Die Ursache ist meistens unklar (idiopathisch), es werden aber zunehmend sekundäre MDS nach Chemo- und Radiotherapie beobachtet. Ihr Anteil macht bis zu 20 % aller MDS aus.

► **Einteilung.** Die myelodysplastischen Syndrome werden nach der Nomenklatur der WHO 2008 eingeteilt (► Tab. 25.16). Die Klassifikation vereint klinische, mor-

**Tab. 25.16** WHO-Klassifikation von 2008 der myelodysplastischen Syndrome [16].

Name	peripheres Blutbild	Knochenmark
refraktäre Zytopenie mit Einliniendysplasie (RCUD)	• Uni- oder Bizytopenie • keine Blasen (< 1 %)	• Einliniendysplasie ( $\geq 10\%$ Dysplasie in einer myeloischen Zelllinie) • < 5 % Blasen
• refraktäre Anämie (RA) • refraktäre Thrombozytopenie (RT) • refraktäre Neutropenie (RN)		
refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	• Anämie • keine Blasen	• nur erythroide Dysplasie • $\geq 15\%$ Ringsideroblasten • < 5 % Blasen
refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (RCMD)	• Zytopenie(n) • $< 1 \times 10^9/l$ Monozyten • keine Blasen (< 1 %) • keine Auer-Stäbchen	• Dysplasien in $\geq 10\%$ der Zellen • Dysplasie in $\geq 2$ myeloischen Zelllinien • < 5 % Blasen • keine Auer-Stäbchen • $\pm 15\%$ Ringsideroblasten
refraktäre Anämie mit Blastenexzess-1 (RAEB-1)	• Zytopenie(n) • $< 5\%$ Blasen • keine Auer-Stäbchen • $< 1 \times 10^9/l$ Monozyten	• Ein- oder Mehrliniendysplasie • 5–9 % Blasen • keine Auer-Stäbchen
refraktäre Anämie mit Blastenexzess-2 (RAEB-2)	• Zytopenie(n) • 5–19 % Blasen • $\pm$ Auer-Stäbchen • $< 1 \times 10^9/l$ Monozyten	• Ein- oder Mehrliniendysplasie • 10–19 % Blasen • $\pm$ Auer-Stäbchen
unklassifiziertes MDS (MDS-U)	• Zytopenien • keine Blasen (< 1 %)	• Einliniendysplasie oder • keine Dysplasie, aber charakteristische zytogenetische Veränderungen • < 5 % Blasen
MDS mit isolierter Deletion 5q	• Anämie • normale oder erhöhte Thrombozyten • keine Blasen (< 1 %)	• normale bis gesteigerte Megakaryopoese • keine Auer-Stäbchen • isolierte 5q-Deletion • < 5 % Blasen

MDS: myelodysplastisches Syndrom

phologische und zytogenetische Kriterien. Aus diesem Grund ist es zwingend notwendig, neben der morphologischen Beurteilung des peripheren Blutes und des Knochenmarks eine genaue Anamnese zu erheben und eine zytogenetische Analyse durchzuführen.

► **Klinik.** Die meisten Patienten weisen anämie-, neutropenie- und/oder thrombopeniebedingte Symptome auf. Organomegalien gehören nicht zum typischen Bild des MDS. Bei ca. 10 % aller Patienten wird die Diagnose als Zufallsbefund gestellt.

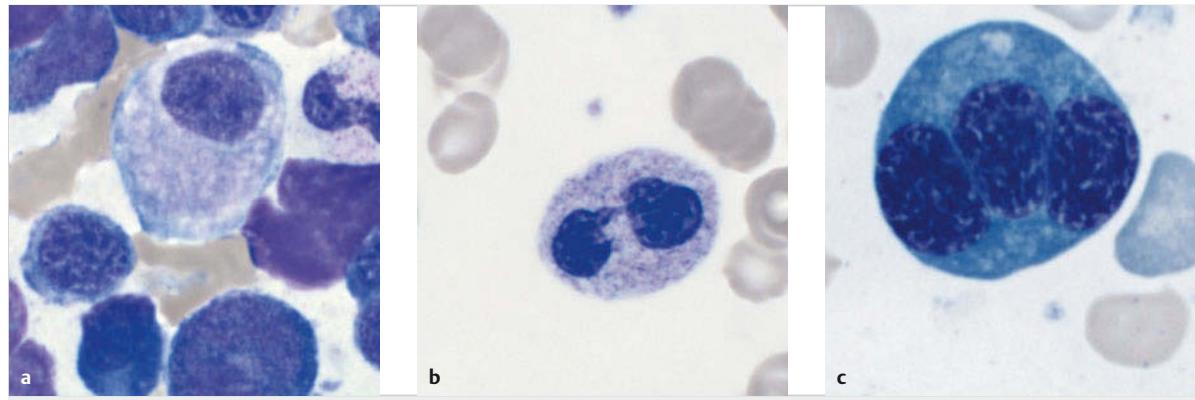
► **Diagnostik.** Eine oder mehrere Zellreihen im Blutausstrich oder im Knochenmark weisen Zeichen der Dysmorphie auf (► Abb. 25.14). Das Knochenmark ist meist hyper- oder normozellulär, seltener hypozellulär, wobei in diesem Fall die Differenzialdiagnose zur aplastischen Anämie schwierig sein kann. Die peripheren Zytopenien sind Folge einer ineffektiven Hämatopoiese.

Eine Dysplasie im Blut oder Knochenmark ist nicht zwangsläufig mit einem myelodysplastischen Syndrom gleichzusetzen. Differenzialdiagnostisch müssen vom MDS weitere, nicht klonale Erkrankungen abgegrenzt werden, die zu Dysplasien der Hämatopoiese führen kön-

nen. Besonders erwähnt seien der Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folsäuremangel, Schwermetallvergiftungen (besonders Arsen und Blei), kongenitale dyserythropoetische Anämien, Virusinfektionen und reversible Veränderungen (z.B. Chemotherapeutika oder der Einsatz von Granulocyte Colony-stimulating Factor [G-CSF]).

► **Zytogenetik.** Beim MDS ist eine Vielzahl chromosomal Störungen beschrieben, die z.T. mit charakteristischen morphologischen Veränderungen einhergehen. Die zytogenetischen Veränderungen haben auch eine wichtige prognostische Bedeutung. In der derzeitigen WHO-Einteilung kann erstmalig die Diagnose eines MDS nur aufgrund einer typischen Zytogenetik ohne morphologische Veränderungen gestellt werden. Aus diesem Grund muss bei der Fragestellung MDS immer eine Zytogenetik veranlasst werden.

► **Prognose.** Der prozentuale Anteil von Blasen im Knochenmark und die Anzahl der zytopenischen Zellreihen im peripheren Blut ergeben beim MDS zusammen mit den zytogenetischen Veränderungen einen Prognose-Index, der als „International Prognostic Scoring System (IPSS)“ bezeichnet wird (► Tab. 25.17). Je nach Score und



IV

Abb. 25.14 Typische Dysplasien des Blutbildes und des Knochenmarks.

- a Abnormaler Megakaryozyt (Mikromegakaryozyt) im Knochenmark.
- b Dysplastischer neutrophiler Granulozyt im peripheren Blut (Pseudo-Pelger Form).
- c Dysplastischer dreikerniger Erythroblast.

Tab. 25.17 International Prognostic Scoring System (IPSS) für das myelodysplastische Syndrom [8].

Score	0	0,5	1,0	1,5	2,0	$\geq 2,5$
Blasten im Knochenmark	< 5 %	5–10 %	–	11–20 %	21–30 % <sup>1</sup>	
Karyotyp <sup>2</sup>	good	intermediate	poor			
Zytopenien <sup>3</sup>	0–1	2–3				
medianes Überleben <sup>4</sup> < 60	11,8	5,2		1,8		0,4
medianes Überleben <sup>4</sup> > 60	4,8	2,7		1,1		0,5

<sup>1</sup> gemäß WHO-Klassifikation von 2008 handelt es sich dabei bereits um eine AML  
<sup>2</sup> Karyotyp: good = normal, -Y, del(5q), del(20q); poor = komplexe ( $\geq 3$  Anomalien) oder Chromosom-7-Anomalie; intermediate = alle anderen Anomalien  
<sup>3</sup> Zytopenien: Hb < 100 g/l, Neutrophile < 1,5 G/l, Thrombozyten < 100 G/l  
<sup>4</sup> in Jahren nach Diagnosestellung

Tab. 25.18 Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) für das myelodysplastische Syndrom [9].

Score	0	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0
Blasten im Knochenmark	$\leq 2\%$	–	2–4,9 %	–	5–10 % <sup>1</sup>	> 10 %	–
Karyotyp <sup>1</sup>	very good	–	good	–	intermediate	poor	very poor
Hämoglobin (g/l)	100	–	80–99	< 80	–	–	–
Thrombozyten (G/l)	$\geq 100$	50–99	< 50	–	–	–	–
Neutrophile (G/l)	$\geq 0,8$	< 0,8	–	–	–	–	–

<sup>1</sup> Karyotyp: very good = -Y, del(11q); good = del(5q), del(12p), del(20q), 2 Aberrationen mit del(5q); intermediate = del(7q), +8, +19, i (17q), 2 Aberrationen ohne del(5q) oder del(7q); poor = -7, Inv(3)/t(3q), del(3q), 2 Aberrationen inkl. -7/del(7p), komplex mit 3 Aberrationen, very poor => 3 Aberrationen

Alter des Patienten (< 60 oder > 60 Jahre) ergibt sich eine unterschiedliche mittlere Überlebenszeit. Neuerdings wird vermehrt der IPSS-R (revised IPSS) gebraucht (► Tab. 25.18), der vor allem das Ausmaß der einzelnen Zytopenien genauer definiert und eine bessere Risikostratifizierung erlaubt.

Die meisten Patienten mit MDS versterben an den Folgen der Zytopenien im Blut. Mit besseren Supportivtherapien und damit Lebensverlängerung erreichen MDS-Patienten zunehmend ein verlängertes Überleben und damit die Transformation des MDS in eine AML.

## Chronisch myelomonoytäre Leukämie (CMLL)

Die CMLL ist eine sehr seltene Erkrankung, die durch sowohl proliferative als auch dysplastische Merkmale gekennzeichnet ist und die in der WHO-Klassifikation bei den myeloproliferativ/myelodysplastischen Neoplasien eingeordnet wird. Charakteristisch sind die persistierende Monozytose (> 1 G/l) im peripheren Blut, weniger als 20 % Blasten im Knochenmark und das Fehlen spezifischer genetischer Veränderungen, die andere hämatologische

poetische Neoplasien charakterisieren. Die CMML verläuft klinisch ähnlich wie die MDS, 15–30% gehen in eine AML über. Die Behandlung ist derzeit ähnlich wie die Behandlung des MDS.

## Myeloproliferative Neoplasien

Neben der chronischen Eosinophilenleukämie, der chronischen Neutrophilenleukämie und den nicht klassifizierbaren myeloproliferativen Erkrankungen werden die folgenden 4 Krankheiten als myeloproliferative Neoplasien (MPN) im engeren Sinne bezeichnet:

- chronisch myeloische Leukämie (CML)
- Polycythaemia vera (PV)
- primäre Myelofibrose (PMF)
- essenzielle Thrombozythämie (ET)

Die myeloproliferativen Neoplasien sind klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzellen, die sich durch die gesteigerte Proliferation einer oder mehrerer myeloischer Zellreihen im Knochenmark auszeichnen. Die Proliferation führt zu einer erhöhten Zahl reifer Zellen der entsprechenden Zellreihe im peripheren Blut. Die Diagnostik der MPN hat sich in den letzten Jahren mit der Entdeckung mehrerer molekularer Marker (*BCR-ABL1*, *JAK2 V617F*, Calreticulin-Mutation, MPL-Mutation) deutlich gewandelt. Deren Bedeutung wird bei den einzelnen MPN in den jeweiligen Abschnitten besprochen.

## Chronisch myeloische Leukämie

### Merke



Die ausgeprägte Splenomegalie ist klinisch ein Leitsymptom der chronisch myeloischen Leukämie. Zusammen mit einer extremen Leukozytose (häufig  $> 100 \times 10^9/l$ ) mit Ausschwemmung aller myeloischen Vorstufen ins periphere Blut und einer häufig vorhandenen Thrombozytose entspricht dies dem Vollbild der CML.

► **Klinik.** Die initialen Symptome einer CML sind oft unspezifisch und bestehen in vermehrter Müdigkeit, eingeschränkter Leistungsfähigkeit, Gewichtsverlust, Auftreten von Nachtschweiß und einer ausgeprägten Splenomegalie, die zu einem Druckgefühl im Abdomen führen kann. 20–40% aller Patienten sind bei Diagnosestellung jedoch asymptomatisch. Die Krankheit wird bei diesen anhand des Blutbildes als Zufallsbefund gestellt.

► **Verlauf und Prognose.** Wichtigste prognostische Faktoren zum Zeitpunkt der Diagnose der CML, die eine Abschätzung der Dauer der chronischen Phase zulassen, sind:

- Alter
- Milzgröße in Zentimeter unter dem Rippenbogen

- Blastenzahl in Prozent im peripheren Blutbild
- Basophilenzahl in Prozent im peripheren Blutbild
- Eosinophilenzahl in Prozent im peripheren Blutbild
- Thrombozytentzahl pro G/l im peripheren Blutbild

Diese Parameter ergeben den sog. Hasford-Score, der im Internet unter <http://www.bloodref.com/myeloid/cml/sokal-hasford> abrufbar und berechenbar ist. Alternative Scores wie Sokal-Score und Eutos-Score sind ebenfalls in Gebrauch.

Die chronisch myeloische Leukämie geht unbehandelt im Durchschnitt nach 3–5 Jahren aus ihrer sog. chronischen Phase in eine akute Leukämie über (sog. *Blastenschub*). Dabei handelt es sich meist um einen myelosischen, in einem Drittel der Fälle aber auch um einen lymphatischen Blastenschub. Die akute Leukämie ist häufig therapierefraktär und führt meist innerhalb weniger Monate zum Tode. Dem Blastenschub geht häufig die sog. *akzelerierte Phase* mit einer Latenz von 3–18 Monaten voran. Sie zeichnet sich durch ein zunehmend schlechteres Therapieansprechen, Vergrößerung der Milz, Zunahme der Blasen im peripheren Blut und eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes aus. In seltenen Fällen kann sich eine CML auch initial bereits in einer akzelerierten Phase oder einem Blastenschub präsentieren. Durch die Behandlung mit sog. Thyrosinkinase-Inhibitoren, welche die ATP-Bindungsstelle des *BCR-ABL1*-Proteins (vgl. unten) blockieren, ist heute die Prognose sehr günstig geworden und Blastenschübe werden nur noch selten beobachtet.

► **Diagnostik.** In der *chronischen Phase* weist das Blutbild eine typische Vermehrung der Leukozyten mit Ausschwemmung aller myeloischen Vorstufen auf (► Abb. 25.15a). Häufig finden sich eine Thrombozytose, eine Basophilie und eine Eosinophilie. Die meisten Patienten weisen eine milde Anämie auf. Im Knochenmark ist die Zellularität hauptsächlich durch Vermehrung der Granulopoese deutlich gesteigert. Im Gegensatz zu akuten Leukämien sind alle Reifungsstadien der Myelopoese vorhanden. Der Blastenanteil ist gering.

Die Megakaryozyten sind kleiner als normal und haben hypolobulierte Kerne. Die Erythropoese tritt in den Hintergrund. Bis zu 40% der Patienten weisen bei Diagnosestellung eine Knochenmarkfibrose auf.

► **Philadelphia-Chromosom.** Bei der Diagnosestellung weisen 90–95% der Patienten die charakteristische zytogenetische Läsion auf, das sog. Philadelphia-Chromosom (► Abb. 25.15b). Dabei handelt es sich um eine Translokation zwischen dem Chromosom 9 und 22, die zu einer Fusion des *BCR*-Gens (Breakpoint Cluster Region) auf Chromosom 22 mit Abschnitten des *ABL1*-Gens (Abelson Leukemia Virus) des Chromosoms 9 führt: *t(9;22)(q34;q11)* oder *BCR-ABL1*. Die übrigen Fälle weisen entweder zusätzliche chromosomale Aberrationen oder eine sog.

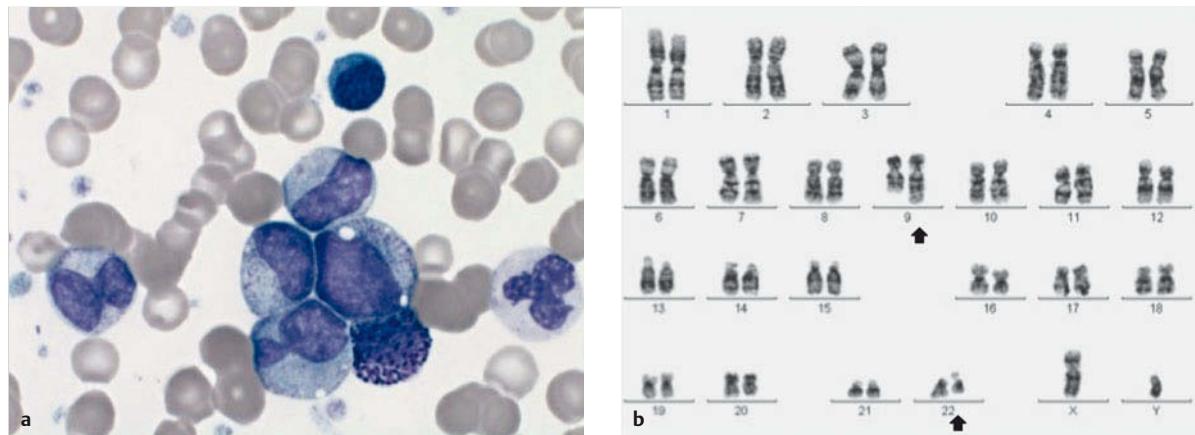


Abb. 25.15 Chronisch myeloische Leukämie.

- a Peripherer Blutausstrich mit Ausschwemmung von reifen Granulozyten und myeloischen Vorstufen, Basophilie, Vermehrung der Thrombozyten.
- b Die typische zytogenetische Veränderung der CML ist das Philadelphia-Chromosom (verkürztes Chromosom 22). Die Veränderung kommt durch eine Translokation zwischen dem Chromosom 9 und 22 zustande (mit freundlicher Genehmigung von Frau PD J. Tchinda, Kinderspital Zürich).

kryptische Translokation von 9q34 und 22q11 auf, die molekularbiologisch, nicht jedoch zytogenetisch nachgewiesen werden kann.

► **Seltene Entitäten.** Die früher als Varianten, heute aber als eigenständige Entitäten betrachteten Erkrankungen juvenile CML (heute juvenile myelomonoytäre Leukämie), chronische Neutrophilenleukämie, chronische Eosinophilienleukämie und die auch Philadelphia-positive ALL seien hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

### Polycythaemia vera

Die Polycythaemia vera ist durch die gesteigerte Proliferation der Erythro-, Myelo- und Megakaryopoese, ausgehend von einer klonalen Entartung einer hämatopoetischen Stammzelle, gekennzeichnet. Im Blutbild findet sich entsprechend eine Erhöhung des Hämoglobins bzw. des Hämatokrits, häufig kombiniert mit einer Thrombozytose und einer Neutrophilie (sog. trilineäre Proliferation).

► **Klinik.** Unspezifische Beschwerden wie Ohrensausen, Schwindel, Kopfschmerzen, Hypertonie, Dyspnoe, unerklärbarer Gewichtsverlust, Visusstörungen und rasche Ermüdbarkeit sind häufig. Klinisch steht die typisch rote Verfärbung des Gesichts (Plethora) und die rote Verfärbung der Schleimhäute und Konjunktiven im Vordergrund. Häufig besteht ein epigastrisches Druckgefühl aufgrund einer deutlich palpablen Splenomegalie (50–80 %) oder seltener einer zusätzlichen Hepatomegalie. Daneben können schmerzhafte Parästhesien der Hand- und Fußsohlen, eine sog. Erythromelalgie, bestehen. Die Symptome sind Ausdruck einer erhöhten Freisetzung von Ent-

zündungsmediatoren, einer gestörten Mikrozirkulation, einer erhöhten Blutviskosität aufgrund des gesteigerten Erythrozytvolumens und eines erhöhten Zellsatzes, der auch zu Splenomegalie führt und Gichtanfälle auslösen kann. Typisch ist eine erhöhte Thromboseneigung größerer arterieller und venöser Gefäße, die zu zerebrovaskulären Insulten, TIA, akutem Koronarsyndrom, venösen Thromboembolien oder Verschlüssen der V. portae, der Mesenterialvenen und der V. lienalis führt. Neben der vermehrten Thromboseneigung kann selten eine hämorrhagische Diathese mit Epistaxis und gastrointestinalen Blutungen als Ausdruck eines erworbenen von-Willebrand-Syndroms bei hoher Thrombozytentzahl beobachtet werden.

► **Diagnostik.** Das Blutbild zeigt in der Regel eine Vermehrung normozytärer normochromer Erythrozyten, häufig eine Neutro- und Basophilie sowie eine Ausschwemmung myeloischer Vorstufen und weniger Erythroblasten sowie eine Thrombozytose. Gelegentlich kann die Polyglobulie durch einen Eisenmangel bei rezidivierenden Blutungen verdeckt sein. Die Knochenmarkzellularität ist gesteigert mit einer morphologisch normalen Erythro- und Granulopoese. Die Megakaryopoese ist dagegen mit einer Cluster-Bildung um die Marksinusoiden und einem pleiomorphen Aspekt auffallend. Eine Vermehrung der Retikulinfasern ist kein seltener Befund, eine eigentliche Markfibrose tritt hauptsächlich in späteren Verlaufsstadien auf.

Die JAK2-V617F-Mutation ist in den meisten PV-Fällen positiv (> 95 %), jedoch nicht spezifisch, da sie auch bei anderen MPN und hämatologischen Erkrankungen auftreten kann.

## M!

**Merke**

Bei Patienten mit dringendem PV-Verdacht und einer negativen JAK2-V617F-Mutation sollte in einem zweiten Schritt eine Mutation im Exon 12 des JAK2-Gens gesucht werden.

Diese Mutation ist funktionell gleichbedeutend mit der JAK2-V617F-Mutation, wird aber durch den konventionellen Test nicht erfasst.

Der Erythropoetinspiegel ist bei PV im Gegensatz zu reaktiven Polyglobulien deutlich erniedrigt. Sekundäre Polyglobulien sollten ausgeschlossen werden.

Bei ca. 20 % der PV-Patienten finden sich *zytogenetische Veränderungen*. Deshalb sollte im Rahmen der Diagnostik auch eine konventionelle Zytogenetik erfolgen.

► **Prognose und Verlauf.** Mittels Aderlässen zur Senkung des Hämatokrits, antithrombotischen (Azetylsalizylsäure) und zytoreduktiven (Hydroxyurea) Medikamenten lässt sich die Erkrankung meist gut kontrollieren und ein langfristiges Überleben (> 10 Jahre) ohne Auftreten von typischen thromboembolischen Komplikationen erzielen. Vor allem unbehandelt können die Patienten an Thrombosen oder Blutungen versterben. Zusätzlich kann die Krankheit in eine sekundäre Myelofibrose, ein MDS oder eine akute Leukämie übergehen.

### Primäre Myelofibrose

► **Klinik.** Die primäre Myelofibrose (PMF) ist eine klonale Erkrankung hämatopoetischer Stammzellen. Die Patienten weisen oft eine Anämie oder Thrombozytose auf, unspezifische Symptome wie Fieber, Gewichtsverlust, Dyspnoe, Nachtschweiß, Müdigkeit oder hämorrhagische Diathese werden beobachtet. Milz (oft bis ins kleine Becken reichend) und Leber sind aufgrund der extramedullären Hämatopoiese massiv vergrößert. Seltener (10%) tritt eine Lymphadenopathie auf.

► **Diagnostik.** Das Blutbild zeigt neben einer Anämie, Thrombozytose oder Thrombopenie typischerweise eine Ausschwemmung myeloischer Vorstufen und Erythroblasten (leukerythroblastäres Blutbild). Die Erythrozyten sind poikilozytotisch und zeigen typische tränentropfenartige Veränderungen (Tear Drops, Dakryozyten); es finden sich auch charakteristische Riesenthrombozyten. Eine Knochenmarkaspiration ist fibrosebedingt meist nicht möglich (Punctio sicca). Die diagnostisch unerlässliche Biopsie zeigt eine mehr oder weniger ausgeprägte Knochenmarkfibrose (Kollagenisierung). Die Fibroblasten sind nicht klonal und somit zytogenetisch unauffällig und werden als reaktiv verändert angesehen. Die JAK2-V617F-Mutation ist bei ca. 65 % der Patienten positiv und ist nicht spezifisch für die PMF. CALR-(Calreticulin-)Mutatio-

nen werden in ca. 20–25 % und MPL-W515K/I-Mutationen in ca. 5 % der Fälle beobachtet. Häufig finden sich auch zytogenetische Aberrationen.

► **Prognose und Verlauf.** Es gibt verschiedene prognostische Scores (IPSS, DIPSS, DIPSS Plus), die klinische und Laborparameter einschließen. Diese sollten bei Diagnosestellung erhoben werden, da das Überleben sehr stark vom initialen Stadium abhängt. Knochenmarkversagen, thromboembolische Komplikationen, portale Hypertonie, Herzversagen oder ein Übergang in eine akute Leukämie sind die Haupttodesursachen. Durch die Verwendung von neuen Medikamenten, die die konstitutiv aktivierte Januskinase inhibieren (JAK-Inhibitoren), lassen sich die krankheitsassoziierte inflammatorische Allgemeinsymptomatik und das Gesamtüberleben verbessern.

### 25.4.3 Histiozytäre und dendritische Zell-Neoplasien

Als histiozytäre und dendritische Zell-Neoplasien werden nach WHO 2008 unterschiedlichste neoplastische Erkrankungen, deren Proliferationsgewebe aus ortständigen, in verschiedenen Organen vorkommenden Makrophagen, Histiocyten oder dendritischen Zellen besteht bezeichnet. Sie können mono- oder multilokulär vorkommen. Bei den malignen Histiocyten ergeben sich Überlappungen mit der akuten monozytären/monoblastären Leukämie.

Die WHO-Klassifikation von 2008 unterscheidet folgende Gruppen:

- histiozytisches Sarkom
- Tumoren mit Langerhans-Zell-Ursprung
  - Langerhans-Zell-Histiozytose
  - Langerhans-Zell-Sarkom
- interdigitierendes dendritisches Zell-Sarkom
- folliculär dendritisches Zell-Sarkom
- andere seltene dendritische Zell-Tumoren
- disseminiertes juveniles Xanthogranulom

Da die Erkrankungen sehr selten sind, werden hier nur die häufigsten und wichtigsten Merkmale erwähnt.

#### Langerhans-Zell-Histiozytose

Die Langerhans-Zell-Histiozytose (LCH) tritt vorwiegend im Kindesalter und bei jungen Erwachsenen auf. Entsprechend der heute bekannten Ursprungszelle, der Langerhans-Zelle, einer aus dem Makrophagensystem stammenden antigenpräsentierenden Zelle, wird die Unterteilung in eosinophiles Granulom, Hand-Schüller-Christian-Krankheit und Abt-Letterer-Siwe-Krankheit kaum mehr verwendet und stattdessen das Muster und Ausmaß des Organbefalls angegeben. Ca. 60 % der Langerhans-Zell-Histiozytosen weisen eine BRAF-V600E-Mutation auf, ein weiterer relevanter Prozentsatz weist MAP-Kinasen-Mutationen auf.

## Blutbildveränderungen

- **Befallsmuster.** Bei rund zwei Dritteln der Erkrankten ist nur ein Organ befallen, bei einem Drittel sind mehrere Organe befallen.
- *Solitäre Läsionen* (früher eosinophiles Granulom) finden sich hauptsächlich im Knochen des Schädels und der Mandibula, seltener in der Wirbelsäule und dem Becken oder den langen Röhrenknochen. Radiologisch sind ausgestanzte Knochendefekte typisch. Spontanfrakturen können vorkommen. Selten sind sie in den Lymphknoten, der Haut oder der Lunge zu finden.
- *Multiple Läsionen* (früher Hand-Schüller-Christian-Krankheit) finden sich im Schädel und der Mandibula, ähnlich wie beim eosinophilen Granulom, jedoch zahlreicher. Es kommt zum typischen radiologischen Bild des Landkartenschädels. Daneben können ein Exophthalmus und Diabetes insipidus als Folge einer Infiltration im Retrobulbärraum und im Bereich der Hypophyse auftreten.
- *Disseminierte Erkrankungen* (früher Abt-Letterer-Siwe-Krankheit) zeichnen sich durch Fieber, Anämie und Thrombopenie bei Knochenmarkbefall, Hautinfiltraten, Vergrößerung von Lymphknoten, Leber und Milz aus.

*Histologisch* finden sich große ovoide mononukleäre Zellen mit einem gefalteten Kern und angedeutetem Nucleolus sowie mäßig viel schwach eosinophilem Zytoplasma. Daneben zeigen sich eingestreut Eosinophile und Lymphozyten. Typisch für die Krankheit ist der elektronenmikroskopische Nachweis der sog. Birbeck-Granula.

## Maligne Histiozytosen

Zu dieser Gruppe gehören das seltene histiozytäre Sarkom, das Langerhans-Zell-Sarkom und andere sehr seltsame maligne Erkrankungen der dendritischen Zellen.

## Nicht-Langerhans-Zell-Histiozytosen

Diese Gruppe umfasst eine Vielzahl von Erkrankungen, die sich durch eine Vermehrung von Histiocyten und Lymphozyten auszeichnen, die aber nicht Langerhans-Zellen entsprechen.

Besonders erwähnt seien hier nur die nicht klonale und damit formal nicht neoplastische *familiäre hämophagozytotische Lymphohistiozytose* und das *reaktive Hämophagozytose-Syndrom*. Letzteres kann durch virale Infekte ausgelöst oder paraneoplastisch bei malignen Lymphomen und der akuten monoblastären Leukämie (*AML M5* nach FAB) auftreten. Typisch ist die exzessive Phagozytose von Erythrozyten und Thrombozyten, weniger ausgeprägt auch von Granulozyten durch Makrophagen im Knochenmark, was zu einer peripheren Panzytopenie führt.

## 25.5 Veränderungen der Thrombozyten

U. Schanz, J.-D. Studt, M. G. Manz

Leitsymptome pathologischer Veränderungen der Thrombozyten sind die Blutung – vor allem die petechiale Blutung – und die Thromboembolie.

Thrombozytopenien aufgrund von Bildungsstörungen bei insuffizienter Megakaryopoese durch hämatolympathische Erkrankungen oder andere knochenmarkinfiltrierende Prozesse wurden in Kap. 25.4 dargestellt, hereditäre Bildungsstörungen und Thrombopenien durch erhöhten Verbrauch werden in Kap. 27 behandelt.

Milde Thrombozytosen treten bei vielen entzündlichen Erkrankungen, bei Infektionen, in akuten Stresssituationen und bei Eisenmangel auf. Bei anhaltender Thrombozytose ohne zusätzliche Symptome und Befunde muss insbesondere das Vorliegen einer essenziellen Thrombozythämie abgeklärt werden.

Das differenzialdiagnostische Vorgehen bei Thrombozytopenie und Thrombozytose zeigt ► Abb. 25.5 in Kap. 25.2.3.

### 25.5.1 Essenzielle Thrombozythämie

► **Klinik.** Die essenzielle Thrombozythämie (ET) ist eine klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle. Bei Diagnosestellung sind etwa 50 % aller Patienten asymptomatisch und präsentieren sich mit einer isolierten Thrombozytose. Die übrigen Patienten fallen durch Thrombosen und Blutungen auf. Thrombosen können sowohl arteriell als auch venös und an atypischen Lokalisationen vorkommen. Hämorrhagien treten meist als Schleimhautblutungen auf. Bei ca. 25 % der Patienten findet sich bei Diagnosestellung eine Splenomegalie oder Hepatomegalie.

► **Diagnostik.** Im Blutbild liegt eine persistierende Thrombozytose ohne Hinweise für reaktive Ursachen vor. Die Thrombozyten können morphologisch normal sein, haben jedoch häufig deutliche Größenschwankungen und Granulationsstörungen. Die übrigen Zellen sind häufig im Normbereich, gelegentlich findet sich eine leichte Basophilie. Die Erythrozyten sind meist normochrom normozytär, bei rezidivierenden Hämorrhagien kann jedoch ein Eisenmangel mit einer hypochrom mikrozytären Anämie entstehen.

Im Knochenmark findet sich meist eine deutliche Steigerung der Megakaryozyten mit abnorm großen Formen. Typischerweise liegen diese in Gruppen zusammen. Die übrigen Zellreihen und die Gesamtzellularität sind häufig auch im Knochenmark normwertig. Eine Knochenmarkfibrose liegt nicht vor, die *JAK2-V617F*-Mutation findet sich bei ca. 60–65 %, die *CALR*-Mutation in ca. 20–25 % und die *MPL-W515K/L*-Mutation bei ca. 5 % aller Patienten.

► **Prognose und Verlauf.** Die ET kann über viele Jahre einen sehr stabilen Verlauf nehmen. Thromboembolische Ereignisse sind die häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität bei dieser Erkrankung, entsprechend ist eine Prophylaxe mit Azetylsalizylsäure wichtig.

## Literatur

- [1] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391–2405
- [2] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122: 872–884
- [3] Barbui T, Thiele J, Gisslinger H et al. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: Clinical and molecular advances. *Blood Reviews* 2016. Im Internet: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2016.06.001>
- [4] Bene MC, Castoldi G, Knapp W et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995; 9: 1783–1786
- [5] Döhner H, Estey EH, Amadori S et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115: 453–474
- [6] Faderl S, O'Brien S, Pui CH et al. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2010; 116: 1165–1176
- [7] Gracia-Manero G. Prognosis of myelodysplastic syndromes: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014; 89: 98–108
- [8] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079–2088
- [9] Greenberg P, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120: 2454–2465
- [10] Greer JP, Arber DA, Glader B et al. *Clinical Hematology*. 13th ed. Philadelphia: Lippincott & Williams 2014
- [11] Kautz L, Jung G, Valore EV et al. Identification of Erythroferrone as an erythroid Regulator of Iron Metabolism. *Nat Genet* 2014; 46: 678–684
- [12] Moretti D, Goede JS, Zeder C et al. Oral Iron Supplements increase Hepcidin and decrease Iron Absorption from daily or twice-daily Doses in Iron-depleted Young Women. *Blood* 2015; 126: 1981–1989
- [13] NIH, National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). Im Internet: [www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)
- [14] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. Hrsg. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC: Lyon 2008
- [15] Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2015; 90: 163–173
- [16] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937–951

## Kapitel 26

### Lymphadenopathie, maligne Lymphome und/oder Splenomegalie

26.1	Überblick und Einteilung	838
26.2	Differenzialdiagnostisches Management	839
26.3	Maligne Lymphome	844

# 26 Lymphadenopathie, maligne Lymphome und/oder Splenomegalie

F. Stenner, C. Renner

## 26.1 Überblick und Einteilung

### Kernpunkte



- Die Inspektion und Palpation aller Lymphknotenstationen gehören zu jeder internistisch-körperlichen Untersuchung.
- Benigne lokalisierte und generalisierte Lymphadenopathien sind meist infektiöser Genese.
- Die malignen Lymphome umfassen eine heterogene Gruppe bösartiger Erkrankungen des lymphatischen Systems, für die derzeit die Klassifikation der WHO von 2008 gilt.
- Häufig besteht eine periphere Lymphadenopathie, ansonsten führen eher unspezifische klinische Symptome wie Leistungsminderung, Müdigkeit und Infektanfälligkeit die Patienten zum Arzt.
- Veränderungen des Blutbilds sind häufig uncharakteristisch, einzelne Lymphome können auch einen leukämischen Verlauf aufweisen.
- Lymphome werden heute oft zufällig entdeckt im Rahmen bildgebender Untersuchungen bzw. bei Blutuntersuchungen, die aus anderen Gründen durchgeführt werden.
- Die Diagnose eines malignen Lymphoms muss aus der Histologie eines befallenen Lymphknotens oder Organs gestellt werden.

### 26.1.1 Ursachen

Neben metastasierenden soliden Malignomen und den malignen hämatopoetischen Neoplasien kann eine Reihe von entzündlichen Erkrankungen zur Lymphadenopathie mit oder ohne Splenomegalie führen (s. auch Kap. 22).

► **Lymphknotenvergrößerungen.** Reaktiv (*infektiös oder entzündlich*) vergrößerte Lymphknoten können sehr unterschiedliche Größen aufweisen, sie sind in der Regel weich, meistens dolent und gegenüber der Unterlage verschieblich. Bei chronischem Verlauf können sie miteinander verbacken und mäßig derb sein, die Verschieblichkeit kann aufgehoben sein. *Metastatisch* befallene Lymphknoten sind meist hart und indolent, oft nicht verschieblich; vergrößerte Lymphknoten bei *malignen Lymphomen* imponieren meist nicht so hart, sind aber ebenfalls indolent.

Wichtige Faktoren neben der Qualität des Lymphknotens sind die Quantität, die Lokalisation (unizentrisch gegenüber multizentrisch) und das Alter des Betroffenen. So nimmt die Wahrscheinlichkeit einer zugrunde liegenden Malignität beim Vorliegen einer Lymphadenopathie an multiplen Lokalisationen (z. B. zervikal, axillär und inguinal), einem Bestehen für mehr als 3–4 Wochen sowie jenseits des 50. Lebensjahres exponentiell zu.

Die Differenzialdiagnose von Lymphknotenvergrößerungen erfolgt aufgrund der in ► Tab. 26.1 dargestellten Überlegungen.

Tab. 26.1 Regionale Lymphknotenvergrößerungen und ihre häufigsten Differenzialdiagnosen.

Lokalisation	Ursachen
zervikal	<ul style="list-style-type: none"> <li>meist infektiös</li> <li>selten Lymphom</li> <li>metastatisch: HNO-Bereich, Lunge, Mamma, Schilddrüse</li> </ul>
supraklavikulär	<ul style="list-style-type: none"> <li>nahezu immer pathologisch</li> <li>linksseitig sog. Virchow-Drüse bei Magenkarzinomen</li> </ul>
axillär	<ul style="list-style-type: none"> <li>regionaler Infekt</li> <li>Melanom, Lymphom, Mammakarzinom</li> </ul>
inguinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infektion, Trauma</li> <li>venerische Erkrankungen</li> <li>Lymphom, Metastasen von Malignomen im Rektum oder den Genitalien, Melanom</li> </ul>
thorakal	<ul style="list-style-type: none"> <li>häufig Zufallsbefund</li> <li>junge Patienten: infektiöse Mononukleose, Sarkoidose, selten Histoplasmose, Tuberkulose</li> <li>ältere Patienten: Bronchialkarzinom, Lymphom, Tuberkulose, Pilzerkrankungen, Sarkoidose</li> </ul>
intraabdominal und retroperitoneal	<ul style="list-style-type: none"> <li>meist maligne, v. a. Lymphome, Keimzelltumoren, Lymphknotenmetastasen anderer Organ-tumoren</li> </ul>

**Tab. 26.2** Milzvergrößerungen und ihre Differenzialdiagnosen.

leichte Vergrößerung > 200 g	mäßige Vergrößerung bis 500 g	ausgesprochene Vergrößerung > 500 g, aber < 1000 g	enorme Vergrößerung > 1000 g
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionen</li> <li>• hämolytische Anämie</li> <li>• akute Leukämie</li> <li>• Leberzirrhose</li> <li>• kardiale Stauung</li> <li>• rheumatische Erkrankungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionen</li> <li>• portale Stauungsmilz</li> <li>• hämolytische Anämie</li> <li>• Mononukleose</li> <li>• malignes Lymphom einschließlich CLL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CML</li> <li>• Haarzellleukämie</li> <li>• Polyzythämie</li> <li>• hämolytische Anämie</li> <li>• Sarkoidose</li> <li>• Tuberkulose</li> <li>• Speicherkrankheiten (außer Morbus Gaucher)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CML</li> <li>• Myelofibrose (OMF)</li> <li>• Kala-Azar</li> <li>• Milzzyste</li> <li>• Malaria</li> <li>• Morbus Gaucher</li> </ul>

CLL: chronisch lymphatische Leukämie, CML: chronisch myeloische Leukämie

► **Splenomegalie.** Die normale Milz ist etwa  $11\text{ cm} \times 7\text{ cm} \times 4\text{ cm}$  groß, liegt unmittelbar unterhalb des Diaphragmas und ist daher vollständig unter dem Rippenbogen verborgen und somit nicht palpabel. Eine palpable Milz ist immer pathologisch, ihre Größe kann in Zentimetern unter dem Rippenbogen (Mitte des linken Rippenbogens bis zum kaudalen Pol der Milz) angegeben werden. Die Angabe in Querfingern unter dem Rippenbogen ist zu unzuverlässig und sollte vermieden werden. Heute erfolgt routinemässig die Bestimmung der Milzgröße als Längs- und Querdurchmesser mittels Ultraschall. Eine Übersicht über den Grad der Milzvergrößerung bei verschiedenen Erkrankungen ist in ► Tab. 26.2 dargestellt.

## 26.2 Differenzialdiagnostisches Management

### 26.2.1 Untersuchung der Lymphknoten und der Milz

► **Vergrößerte Lymphknoten.** Je nach Krankheit können Lymphknoten lokalisiert oder generalisiert vergrößert sein. Wichtig bei der Palpation der Lymphknoten ist die Feststellung von:

- Größe
- Zahl
- Form
- Lokalisation
- Konsistenz
- Dolenz
- Verschieblichkeit gegenüber der Unterlage

#### Merke

Die Inspektion und Palpation aller Lymphknotenstationen gehören zu jeder internistisch-körperlichen Untersuchung.



► **Bildgebende Diagnostik.** Zur Feststellung vergrößter, der Palpation nicht zugänglicher Lymphknoten und zur Beurteilung der Milzgröße stehen verschiedene diagnostische Hilfsmittel zur Verfügung:

- Ultraschall
- CT
- MRT
- Positronenemissionstomografie (PET) in Kombination mit einem CT (sog. PET-CT) für spezielle Fragestellungen

Eine Röntgenuntersuchung des Thorax zur Beurteilung mediastinaler und hilärer Lymphknotenvergrößerungen findet heute nur noch selten Verwendung, da die anatomische Zuordnung häufig unzureichend ist.

#### Merke

Bei Kindern und Jugendlichen sind Lymphknoten mit einem maximalen Durchmesser von mehr als 2 cm (oder  $> 2,25\text{ cm}^2$  [ $1,5 \times 1,5\text{ cm}$ ]) hochverdächtig auf eine maligne oder granulomatöse Ursache.



► **Zytologie, Histologie.** Außer bei eindeutigen Fällen einer reaktiven Lymphadenopathie, bei bekanntem metastasierendem Tumor oder bei bereits im Knochenmark diagnostizierten hämatologischen Neoplasien ist bei vergrößerten Lymphknoten, wenn immer möglich, eine Exzisionsbiopsie durchzuführen. In Bereichen schwieriger Zugänglichkeit, beispielsweise retroperitoneal, kann eine CT-gesteuerte Stanze diagnostisch sein. Feinnadelpunktionen geben keine architektonische Auskunft über den Lymphknoten, weshalb sie bei diesem Verdacht nicht eingesetzt werden sollten. Zytologische Untersuchungen liefern in der Regel keine WHO-konformen Diagnosen.





## Lokalisierte Lymphadenopathie

Lokalisierte virale und bakterielle Infektionen der Haut, des Nasen-Rachen-Raums etc. können zur reaktiven entzündlichen Schwellung der regionären Lymphknotenstationen führen. Der Palpation zugänglich sind die Lymphknoten des Halses, der Axilla, der Ellenbeuge und der Leiste. Die anderen Lymphknotenstationen sind nur durch bildgebende Verfahren nachzuweisen.

Erkrankungen, die häufig mit einer lokalisierten Lymphadenopathie einhergehen sind die regionale (bahnale, meist bakterielle) Lymphadenitis, die Tuberkulose, die Lues I, das Lymphogranuloma inguinale, die Katzenkratzkrankheit (*Bartonella Henselae*) und die Sarkoidose.

## Generalisierte Lymphadenopathie mit oder ohne Splenomegalie

Systemische Infektionen wie die Toxoplasmose, die Mononukleose (EBV), die Zytomegalie (CMV) und die HIV-Infektion führen meist primär zur generalisierten Lymphadenopathie. Seltener kann eine lokalisierte Lymphadenopathie vorausgehen. Zusätzliche Symptome wie Fieber, Müdigkeit, Splenomegalie und Leberenzym erhöhungen sind häufig. Im Blutbild finden sich bei viralen Erkrankungen im Allgemeinen und besonders typisch bei der Mononukleose atypische Lymphozyten („Virozyten“).

► **Diagnostik.** Je nach Art des Erregers sind serologische Untersuchungen zum Nachweis von spezifischen Antikörpern, mikrobiologische Kulturen, der molekulargenetische Nachweis mittels PCR oder die Biopsie notwendig. Serologie: EBV, CMV, HIV und andere Viren; bakteriell: Toxoplasmen, Brucellose, Tuberkulose-Test, Lues-Serologie etc.

Weitere erforderliche Tests sind Blutbild, klinische Chemie, inklusive CRP und BSG, Eiweißelektrophorese, antinukleäre und Anti-DNA-Antikörper bei Verdacht auf systemischen Lupus erythematoses.

Eine diagnostische Biopsie ist zwingend, falls Zweifel an einer entzündlichen Genese der Lymphadenopathie bestehen bzw. eine unklare Dignität vorliegt. Meist trifft dies für solitäre, harte, nicht schmerzhafte zervikale Lymphknoten, retroperitoneale Lymphadenopathie, vergrößerte Lymphknoten zervikal mit Verdacht auf, aber fehlendem Nachweis eines HNO-Tumors und für eine generalisierte Lymphadenopathie bei älteren Menschen zu.

► Abb. 26.1 fasst das diagnostische Vorgehen bei der Abklärung einer Lymphknotenvergrößerung zusammen. In ► Tab. 26.3 ist die Triage der Lymphadenopathie und Splenomegalie dargestellt und ► Abb. 26.2 zeigt eine Synopse der Lymphadenopathie und Splenomegalie einschließlich maligner Lymphome und Neoplasien der Hämatopoiese.

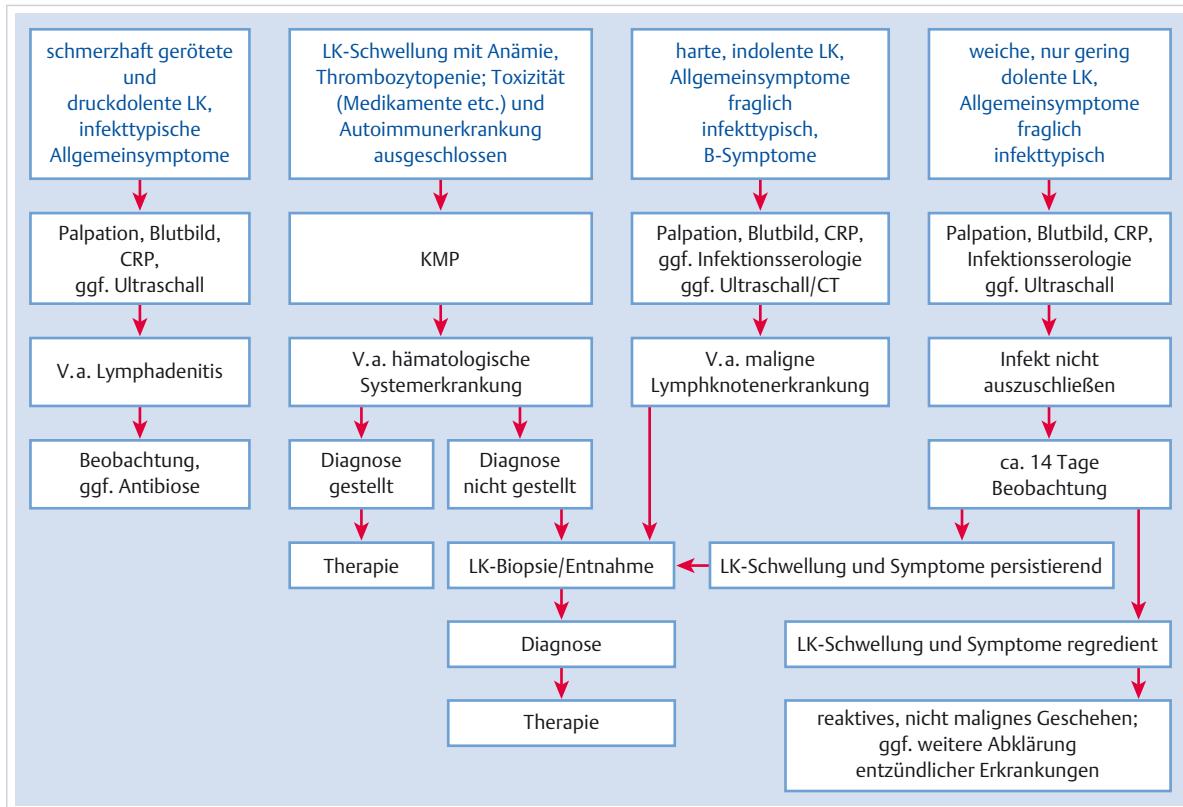


Abb. 26.1 Diagnostische Abklärung einer Lymphknotenvergrößerung – Clinical Pathway. CRP: C-reaktives Protein, CT: Computertomografie, KMP: Knochenmarkpunktion, LK: Lymphknoten.

Tab. 26.3 Triage der Lymphadenopathie und Splenomegalie.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiel)
intensivpflichtig	<ul style="list-style-type: none"> <li>schwere lymphombedingte Dyspnoe, Ileus, obere oder untere Einflussstauung</li> <li>Exulzeration mit septischem Infekt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Milzruptur</li> <li>Tracheakompression mit schwerer respiratorischer Insuffizienz</li> <li>Sepsis mit Kreislaufinstabilität (Hypotonie, Anurie, Bewusstlosigkeit)</li> </ul>
Hospitalisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>rasch progrediente Lymphadenopathie oder Splenomegalie mit Obstruktion oder Infiltration von Organen, Nerven oder Gefäßen</li> <li>Exulzeration</li> <li>paraneoplastische Symptome</li> <li>pathologische Fraktur</li> <li>rasch progrediente Ergüsse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obere Einflussstauung mit Ruhedyspnoe</li> <li>Flankenschmerzen durch Organomegalie oder z. B. auch Hydronephrose</li> <li>relevante splenisch bedingte Thrombozytopenie</li> <li>paraneoplastisch: Anti-ZNS-Antikörper v. a. Ma 1, Hu (Anna-1), Anti-Ri (Anna-2), u. a.</li> <li>Guillain-Barré-Syndrom</li> </ul>
ambulante Klärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>asymptomatische Lymphadenopathie jeder Lokalisation, Ergüsse (Pleura, Aszites etc.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>asymptomatische und langsam progrediente Splenomegalie</li> <li>Lymphknotenschwellung ohne Organkomplikation</li> <li>Blutbildveränderungen wie Anämie, Leukozytose oder Thrombopenie ohne Einschränkung der Organfunktion</li> </ul>



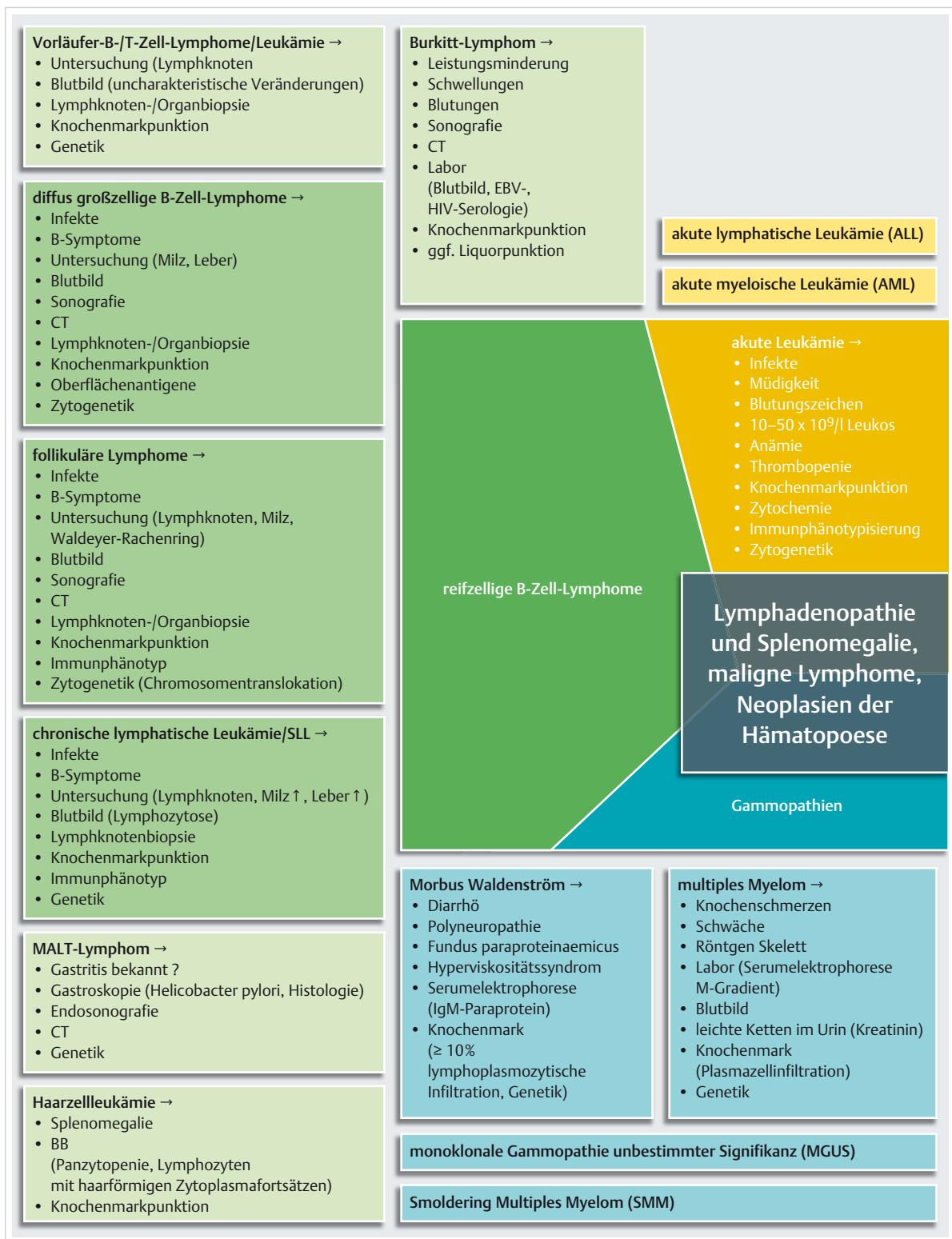


Abb. 26.2 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Lymphadenopathie und Splenomegalie einschließlich maligner Lymphome und Neoplasien der Hämatopoiese. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen. BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, CT: Computertomografie, EBV: Epstein-Barr-Virus, HIV: humanes Immundefizienz-Virus, PCR: Polymerasekettenreaktion, SLL: Small lymphocytic Lymphoma.

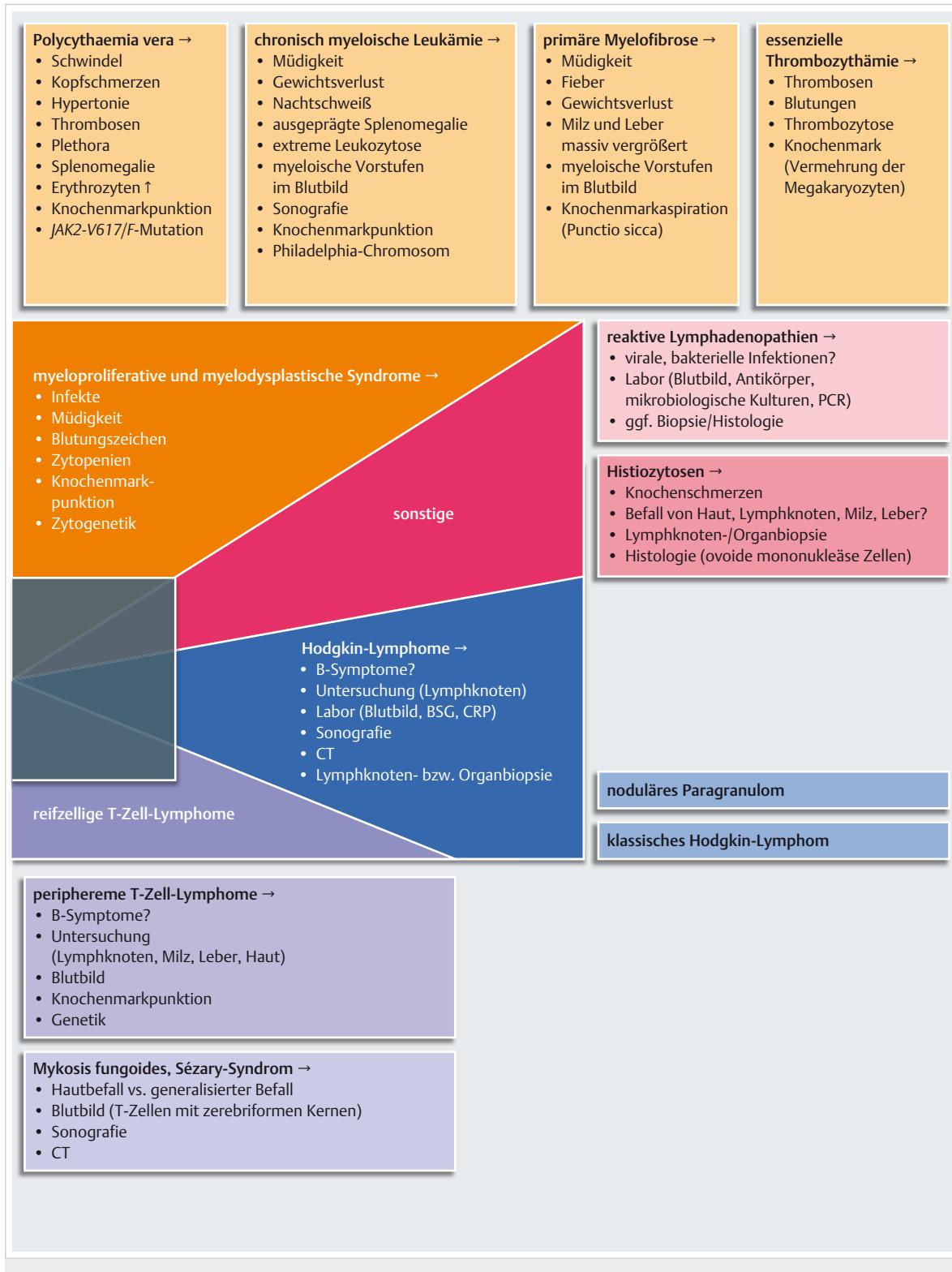


Abb. 26.2 Fortsetzung.



## 26.3 Maligne Lymphome

### 26.3.1 Allgemeine Betrachtungen

Folgende Erkrankungen werden zu den malignen Lymphomen gezählt:

- Vorläufer B-/T-Zell-Lymphome
- reifzellige B-/T-Zell-Lymphome
- Hodgkin-Lymphom (Morbus Hodgkin)

Maligne Lymphome sind klonale Tumoren reifer bzw. unreifer B-, T-/NK-Zellen verschiedener Differenzierungsstadien. Ihr Wachstumsmuster kann folliculär oder diffus sein und klinisch von langsam (indolent) bis rasch fortschreitend (aggressiv) variieren.

Der Begriff *maligne Lymphome* umfasst eine heterogene Gruppe bösartiger Erkrankungen des lymphatischen Systems. Die derzeit gültige Klassifikation (WHO 2008 [9]) berücksichtigt die histomorphologischen, molekularen, aber auch klinischen Eigenschaften und vermeidet die bisher verwendete Einteilung in Malignitätsgrade bzw. Aggressivität des Wachstumsverhalten, da diese innerhalb einer Entität im Krankheitsverlaufsverlauf sehr variabel sein können.

► **Ätiologie.** Die Inzidenz maligner Lymphome ist weltweit steigend und häufig werden Umwelteinflüsse als Hauptverursacher genannt. Auch sind bestimmte Viren in der Entstehung einzelner Entitäten (z. B. EBV beim endemischen Burkitt-Lymphom) kausal involviert. Eine Zunahme an Lymphomerkrankungen kann zusätzlich durch das vermehrte Auftreten erworbener Immundefekte wie AIDS oder den Einsatz immunsupprimierender Therapien nach Organtransplantationen bzw. bei Autoimmunerkrankungen erklärt werden.

► **Klinik.** Die Symptome einer Lymphomerkrankung können stark variieren und erlauben häufig nur die Erstellung einer Verdachtsdiagnose, da fließende Übergänge zwischen den Lymphomentitäten bestehen (► Tab. 26.4). Die Mehrzahl aller Patienten weist eine *periphere Lymphadenopathie* auf. Die Lymphknoten sind weich bis mäßig derb und bei raschem Wachstum oft schmerhaft. Häufig findet sich auch ein Befall der retroperitonealen, etwas seltener der mediastinalen Lymphknotenstationen. Eine Zunahme des Bauchumfanges, evtl. mit Auftreten eines Aszites, kann erstes Symptom sein; die CT zeigt dann meist einen *Tumorbulk* der retroperitonealen und/oder mesenterialen Lymphknoten. Eine obere Einflussstauung als Ausdruck eines mediastinalen Bulks (► Abb. 26.3) wird ebenfalls gelegentlich beobachtet. Häufig sind die Symptome unspezifisch und nicht eindeutig einer Lymphomerkrankung zuzuordnen. Das Auftreten von B-Symptomen kann einen Hinweis auf das Vorliegen eines Lymphoms sein.

Die häufigsten *klinischen Symptome* sind:

- meist nicht schmerzhafte (sog. indolente) Lymphknotenvergrößerungen oder auch Lymphadenopathie genannt
- Leistungsminderung, Müdigkeit, Schwäche
- B-Symptomatik (Fieber > 38 °C, Nachschweiß, ungewollter Körpergewichtsverlust > 10 % innerhalb der letzten 6 Monate)
- erhöhte Infektneigung und Infektfälligkeit

Ein *primär extranodaler Befall* findet sich bei 10–35 % aller Patienten, wobei meist der Gastrointestinaltrakt, gefolgt von der Haut, betroffen ist. Das *primäre ZNS-Lymphom* (1 % aller Lymphompatienten, 2–3 % aller primären Hirntumoren) wird durch das vermehrte Auftreten von HIV-Infektionen und den zunehmenden Einsatz immunsuppressiver Therapien häufiger beobachtet.

Bei den *reifzelligen, langsam wachsenden Lymphomen* können die Lymphknoten nicht selten initial wachsen, dann wieder verschwinden und an anderer Lokalisation Lymphknotenvergrößerungen auftreten. Der Befall von Leber, Milz oder Knochenmark ist meist ausgeprägter als bei den schnell wachsenden Lymphomen. Auch neigen sie zur Ausschwemmung ins periphere Blut.

► **Diagnose.** Veränderungen des Blutbilds sind häufig uncharakteristisch. Eine Anämie, Thrombo- und Leukopenie können Anzeichen einer Knochenmarkinfiltration sein. Um eine exakte Erfassung der Lymphomentität zu erlauben, sollte ausreichendes Material zum Zeitpunkt der (Erst-)Diagnose mittels Lymphknoten-/Organbiopsie und Knochenmarkpunktion asserviert werden. Einzelne Lymphome weisen einen leukämischen Verlauf auf, sodass in diesen Fällen auch eine Blutentnahme zur Diagnosestellung führen kann. Die Unterscheidung in B- und T-Zell- (und NK-Zell-) Lymphome erfolgt mittels Bestimmung von *Oberflächenantigenen*. Die wichtigsten sind:

- T-Zellen: CD2, CD3, CD4, CD7 und CD8
- B-Zellen: CD5, CD19, CD20, CD22 und CD79a

Eine Reihe von Lymphomen weist typische *zytogenetische Veränderungen*, z. B. t(14;18), t(11;14)(q13;q32), auf, deren molekularbiologisches Korrelat [BCL2, BCL1 (CYCLIN D1)] z. T. bekannt ist.

► **Histologie und Klassifikation.** Die *Histologie* leitet sich vom wachsenden Verständnis der normalen Lymphozytentwicklung und der Struktur lymphatischer Organe ab. Die derzeit gültige WHO-Klassifikation [9] unterscheidet die 3 Hauptgruppen lymphatische Vorläufer-Neoplasien, reifzellige B-Zell-Lymphome und reifzellige T- und NK-Zell-Lymphome:

- lymphatische Vorläufer-Neoplasien
  - B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie, nicht weiter spezifiziert
  - B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie mit rekurrenter genetischer Aberration

Tab. 26.4 Symptome verschiedener Lymphomerkrankungen.

	HL	NHL (alle)	NHL aggressiv	NHL indolent	T-NHL aggressiv	multiples Myelom
LK-Schwellung (schmerzlos)	80–90 %	DLBCL, SLL/ CLL>FL, MZL	fast alle, einige nur Organbefall	SLL (100 %), CLL (häufig), FL häufig		Knochenmark, selten LK
LK-Schwellung (rasch +++ bis langsam +)	++	+ bis + ++	+++	+	+++	selten
LK-Schwellung Lokalisation	70 % Hals, 66 % Mediastinum	alle Lokalisationen	mediastinal (T-Ib), abdominal (B-Ib)	alle Lokalisationen plus Milz	mediastinal	selten
Fieber	+, Pel-Ebstein	sehr aggressiv/ indolent	häufig	selten	++	selten
Nachtschweiß	spätere Stadien	sehr aggressiv/ indolent	häufig	selten	++	selten
Extranodaler Befall	späte Stadien	häufig, T-NHL, MALT-Lymphom, MZL, MZL	je nach Typ	je nach Typ	je nach Typ	lokalisierte Plasmozytome (5 %)
Gewichtsverlust	späte Stadien	sehr aggressiv/ indolent	häufig	selten	++	häufig
Energieverlust	späte Stadien > frühe Stadien		häufig	selten	+++	häufig
Darmbeschwerden	selten	je nach Entität 0 bis +++	DLBCL +, MZL ++, Burkitt ++	MALT-Lymphom ++	wenn befallen	selten
Hautsymptome	möglich	selten	selten		++, v. a. MF	sehr selten
Juckreiz	0, + bis +++	selten, T-NHL häufig, PTCL-NOS, MF	selten, T-NHL z. T. +++		–	sehr selten
Splenomegalie	selten	selten	CLL, splenisches MZL		+	möglich
Autoimmunphänomene	sehr selten	sehr selten	selten, T-NHL z. T. +++	SLL, CLL ++++, sonst selten	+, AIHA, ITP	
LDH erhöht (Tumorlast)	sehr selten	fortgeschrittene Stadien häufig	bis 50 %	selten	möglich, Subtyp	späte Stadien
ZNS	selten	je nach Entität 0 bis ++	bis 30 %	0	lymphoblastische hoch, sonst selten	0
Medianes Erkrankungsalter <sup>1</sup>	38	66	–	–		69
Präsentation frühe/ späte Stadien <sup>1</sup>	57%/43 %	43%/58 %	–	je nach Typ	eher spät	5%/95 %
Fallzahlen (USA 2015 geschätzt) <sup>1</sup>	0,5 % aller Tumoren (Platz 24)	4,3 % aller Tumoren (Platz 7)	⅔ der NHL	⅓ der NHL	1–2 % NHL	1,6 % aller Tumoren (Platz 14)
Risiko (zytogenetisch CLL, MM)	–	–	–	CLL 33 % HR, 26 % IR, 41 % SR		15 % HR, 10 % IR, 75 % SR

<sup>1</sup> Quelle: [8], AIHA: autoimmunhämolytische Anämie,AITL: angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom, B-Ib: B-lymphoblastisches Lymphom, CLL: chronisch lymphatische Leukämie, DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, FL: folliculäres Lymphom, HL: Hodgkin-Lymphom, HR: Hochrisiko, IR: intermediäres Risiko, ITP: Immunthrombozytopenie, LDH: Laktatdehydrogenase, LK: Lymphknoten, MALT: mukosaassoziiertes lymphatisches Gewebe, MF: Mycosis fungoides, MM: multiples Myelom, MZL: Mantelzelllymphom, MZOL: Marginalzonenlymphom, NHL: Non-Hodgkin-Lymphom, PTCL-NOS: peripheres T-Zell-Lymphom (not otherwise specified), SLL: Small lymphocytic Lymphoma, SR: Standardrisiko, T-Ib: T-lymphoblastisches Lymphom, ZNS: Zentralnervensystem

- T-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie
- reifzellige B-Zell-Lymphome
  - Small lymphocytic Lymphoma, CLL
  - B-Zell-Prolymphozytenleukämie
  - splenisches Marginalzonen-B-Zell-Lymphom
  - Haarzellleukämie
  - splenisches Lymphom/Leukämie, nicht weiter spezifiziert
  - lymphoplasmozytisches Lymphom (Morbus Waldenström)

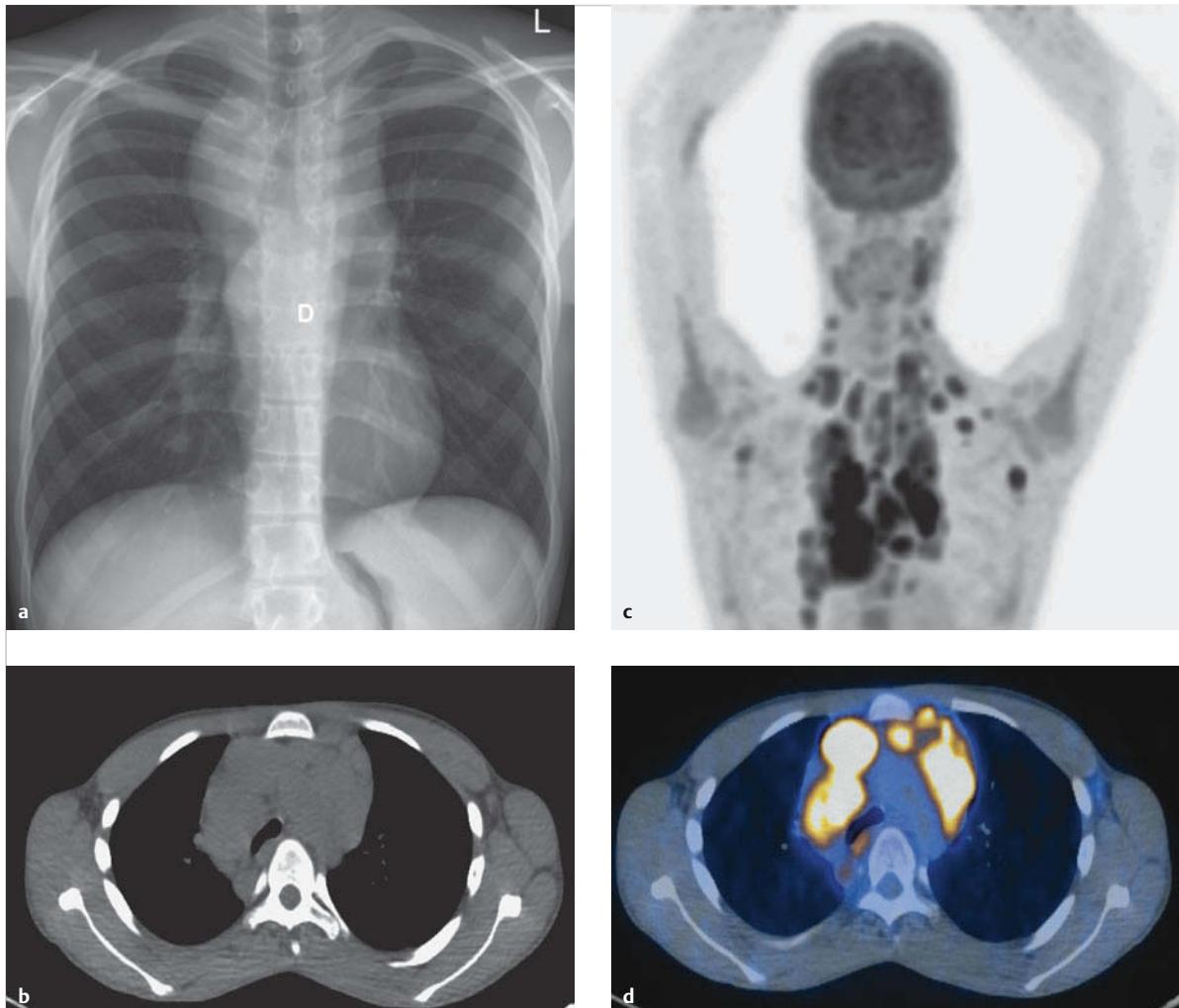


Abb. 26.3 Bulky Disease bei Morbus Hodgkin. Befall der mediastinalen Lymphknoten bei einem Patienten mit Morbus Hodgkin.

- a Konventioneller Röntgenthorax.
- b CT Thorax.
- c PET.
- d Fusionsbild PET-CT.

- Schwerkettenerkrankung
- Plasmazellerkrankungen
- extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ
- nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom
- folliculäres Lymphom
- Mantelzelllymphom
- diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nicht weiter spezifiziert, mit Subtypen und Varianten (S.850)
- Burkitt-Lymphom
- B-Zell-Lymphom, nicht klassifizierbar, Eigenschaften des DLBCL und Burkitt-Lymphoms
- B-Zell-Lymphom, nicht klassifizierbar, Eigenschaften des DLBCL und Hodgkin-Lymphoms

- reifzellige T- und NK-Zell-Lymphome
  - T-Zell-Prolymphozytenleukämie
  - T-Zell lymphozytische Leukämie mit großen Granula
  - chronische lymphoproliferative NK-Zell-Erkrankung
  - aggressives NK-Zell-Leukämie
  - EBV-positive Lymphoproliferation der Kindheit
  - extranodales T-/NK-Zell-Lymphom, nasaler Typ
  - Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom
  - hepatosplenisches T-Zell-Lymphom
  - subkutanes Panniculitis-like T-Zell-Lymphom
  - Mycosis fungoides/Sézary-Syndrom
  - primär kutane CD30-positive T-Zell-Lymphoproliferation
  - primär kutanes  $\gamma/\delta$ -T-Zell-Lymphom

Tab. 26.5 Revidiertes System zur Stadieneinteilung primär nodaler Lymphome (Quelle: [3]).

Stadium <sup>1</sup>	Lymphknotenbefall nodal	extranodaler (E) Status
<b>limitiert</b>		
I	1 Knoten oder 1 Gruppe benachbarter Knoten	einzelne extranodale Läsion ohne nodale Beteiligung
II	2 oder mehrere nodale Gruppen auf derselben Zwerchfellseite	Stadium I oder II bezogen auf die nodale Manifestation mit limitierter angrenzender extranodaler Beteiligung
II „bulky“ <sup>2</sup>	Stadium II wie genannt mit „bulky“ Beteiligung	nicht zutreffend
<b>fortgeschritten</b>		
III	nodale Gruppen bzw. Knoten auf beiden Zwerchfellseiten nodale Gruppen bzw. Knoten oberhalb des Zwerchfells mit Milzbeteiligung	nicht zutreffend
IV	zusätzliche, nicht kontinuierliche Beteiligung extralym-phatischen Gewebes	nicht zutreffend

<sup>1</sup> Das Ausmaß der Erkrankung wird durch Positronenemissionstomografie + Computertomografie (PET-CT) für sog. PET-CT-avide Lymphome festgelegt und durch CT alleine für nicht avide Histologien. Tonsillen, Waldeyer-Rachenring und Milz gehören zu den nodalen Geweben.

<sup>2</sup> Ein sog. „Bulk“ ist als einzelner Lymphknoten oder Lymphknotenkonglomerat definiert. Die erforderliche Größe kann zwischen einzelnen Entitäten als auch Studiengruppen variieren. Vielfach werden Minimalwerte von 5 cm, z. T. aber auch mindestens 10 cm gefordert. Ob Stadium II „bulky“ als limitierte oder fortgeschrittene Erkrankung behandelt wird, hängt von der zugrunde liegenden Histologie und weiteren prognostischen Faktoren ab.

- peripheres T-Zell-Lymphom, anderweitig nicht klassifizierbar
- angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
- anaplastisch großzelliges Lymphom, ALK-positiv
- anaplastisch großzelliges Lymphom, ALK-negativ

Die **Stadieneinteilung** nodaler Lymphomerkrankungen erfolgt gemäß der 2014 publizierten Lugano-Klassifikation (► Tab. 26.5) und hat die bisher verwendete Ann-Arbor-Klassifikation abgelöst. Ein Suffix A (keine B-Symptome) oder B (Vorliegen von B-Symptomen) wird bei der Stadieneinteilung nicht mehr verwendet.

### 26.3.2 Vorläufer-B-/T-Zell-Lymphome

Diese Lymphome sind selten und treten mit einer Inzidenz von 1–4/100 000 Neuerkrankungen pro Jahr auf. Man unterscheidet folgende 3 Entitäten:

- B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie, nicht weiter spezifiziert
- B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie mit rekurrenter genetischer Aberration
- T-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie

Die Unterscheidung zwischen dem Begriff Lymphom und Leukämie wird durch das Präsentationsmuster bestimmt: Die leukämische Form betrifft das periphere Blut und/oder das Knochenmark, wobei eine Infiltration von mehr als 25% zur Abgrenzung gegenüber dem Begriff Lymphom gewählt wird. Das biologische Verhalten lymphoblastischer Lymphome entspricht häufig dem akuter Leukämien und wird daher in Kap. 25.4 behandelt.

### 26.3.3 Reifzellige B-/T-Zell-Lymphome

Im Gegensatz zu den Vorläufer-Lymphomen haben reifzellige Lymphome eine höhere Inzidenz mit bis zu 15/100 000 Neuerkrankungen pro Jahr. Sie umfassen eine sehr heterogene Gruppe, die durch die Expression von B- oder T-/NK-Zell-Markern zunächst in 2 Kategorien unterteilt werden kann. In den westlichen Ländern dominieren B-Zell- (90%) gegenüber T-/NK-Zell-Lymphomen (10%). Innerhalb dieser beiden Kategorien kann nochmals anhand des Differenzierungsgrades/Proliferationsverhalten eine weitere Einteilung in eher indolent bzw. aggressiv verlaufende Erkrankungen vorgenommen werden. Für die genaue Zuteilung zu den einzelnen Entitäten reicht die alleinige histomorphologische Analyse nicht aus, sondern immunhistochemische Parameter, die Erfassung der Expression von Oberflächenantigenen und molekularer Marker müssen mit berücksichtigt werden.

#### Reifzellige B-Zell-Lymphome

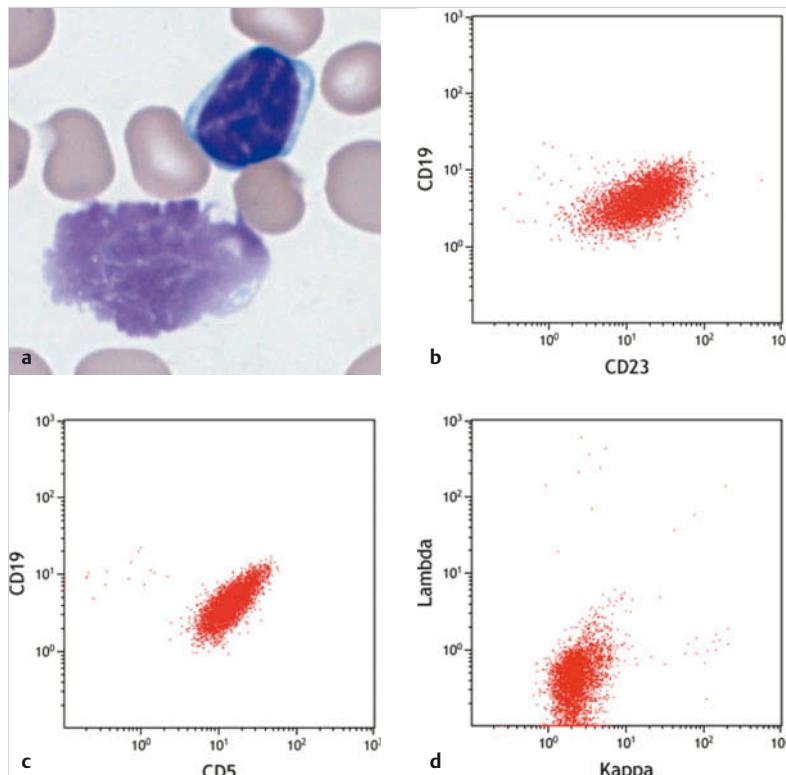
Die Gruppe der differenzierten, in der Regel gering proliferierenden (indolenten) B-Zell-Lymphome umfasst eine große Anzahl verschiedener Entitäten, die sich u. a. in ihrem Manifestationsmuster unterscheiden. Differenzierte Lymphome wachsen zumeist langsam und erlauben häufig ein medianes Überleben von > 15 Jahren. Sie sprechen typischerweise initial gut auf Chemotherapie an, sind aber langfristig in der Regel nicht heilbar. Daher sollten sie symptomorientiert unter ausreichender Berücksichtigung der Lebensqualität des in der Regel älteren Patienten behandelt werden. CD20-sezifische monoklonale Antikörper, Monotherapien oder die Kombination von

Chemotherapeutika mit geringer Toxizität und neuerdings auch sog. Signaltransduktionshemmer (z.B. PI3K- bzw. BTK-Inhibitoren) erlauben häufig eine Krankheitskontrolle für Monate bis Jahre. Selten kommt es zu einem Wechsel in ein aggressiveres Wachstumsverhalten mit Notwendigkeit intensiverer Therapieverfahren (bis hin zur autologen bzw. allogenen Stammzelltransplantation).

Das *multiple Myelom* nimmt aufgrund seiner klinischen Präsentation und des therapeutischen Prozedere eine Sonderstellung ein und wird daher gesondert am Ende (Kap. 26.3.5) beschrieben. Manche Entitäten treten häufig in leukämischer (chronisch lymphatische Leukämie und Haarzellleukämie), gemischter (follikuläres Lymphom) oder vornehmlich nodaler (MALT-Lymphom) Form auf.

### Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)

► **Klinik.** Rund ein Viertel der Patienten sind bei der Diagnosestellung asymptomatisch und weisen eine absolute Lymphozytose im peripheren Blutbild als Zufallsbefund auf. Häufig finden sich zusätzlich eine generalisierte Lymphadenopathie, eine Splenomegalie (jedoch nicht so ausgeprägt wie bei der CML), eine Hepatomegalie sowie eine Anämie und Thrombopenie. Außerdem können unspezifische Symptome wie Müdigkeit, vermehrte Infektanfälligkeit, Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß bestehen. Nicht selten wird die CLL von einer autoimmunhämolytischen Anämie vom Wärmeantikörpertyp begleitet. Das typische Manifestationsalter der CLL liegt oberhalb der 6. Lebensdekade.



**Abb. 26.4 Chronisch lymphatische Leukämie.**

- a Peripherer Blutausstrich mit Nachweis von typischen CLL-Zellen und Gumprecht-Kernschatten. Die CLL-Zellen sind klein mit wenig Zytoplasma und einem marmorierten Zellkern.
- b Immunphänotypisch finden sich B-Zellen (CD19 positiv), die CD23 exprimieren.
- c Die CD19-positiven B-Zellen exprimieren ebenfalls CD5.
- d Die ganze Population weist eine κ-Leichtkettenrestriktion auf.

► **Prognose.** Die mittlere Überlebenszeit ist sehr unterschiedlich (von 2–20 Jahren) und abhängig vom Stadium bei Diagnosestellung, der Lymphozytenverdopplungszeit (< 12 Monate mit schlechter Prognose), der Zytogenetik (del17p, del11q22–23 mit schlechter, del13q14 mit guter Prognose) und von Mutationen in der variablen Region der IgH-Gene (mit Mutation bessere, ohne Mutation schlechtere Prognose). Eine Transformation in ein aggressives Lymphom (Richter-Syndrom), meist ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, findet in 2–8 % der Fälle statt.

► **Diagnostik.** Die Gesamtlymphozytenzahl ist dauernd (länger als 3 Monate) über  $5 \times 10^9/l$  erhöht. Im Blutausstrich sind mehrheitlich morphologisch typische kleine Lymphozyten (B-Lymphozyten) mit verklumptem Chromatin ohne Nukleolen vorhanden, die mechanisch leicht lädierbar sind. Dies führt beim Ausstreichen des Blutes auf dem Objekträger zu den typischen Kernschatten, die als Gumprecht-Kernschollen bezeichnet werden (► Abb. 26.4). Der Knochenmarkbefall kann follikulär, interstitiell oder in fortgeschrittenen Stadien diffus sein. Bei Letzterem findet sich meist eine deutliche Verdrängung der Hämatopoiese.

Immunphänotypisch sind die Lymphozyten stark positiv für die Marker CD5, CD19 und CD23, nur schwach positiv für Oberflächenimmunglobuline, CD79b, CD20 und CD22 und negativ für FMC 7.

► **Stadieneinteilung.** ► Tab. 26.6 zeigt die Stadieneinteilung nach Rai und nach Binet mit der mittleren Überlebenszeit.

Tab. 26.6 Stadieneinteilung der CLL nach Rai und nach Binet [2], [6].

Stadien	klinische Befunde	medianes Überleben (Jahre)
<b>Rai-Stadien</b>		
0	Lymphozytose $> 5 \times 10^9/l$	12,5
I	Lymphozytose + Lymphadenopathie	7
II	Lymphozytose + Splenomegalie ± Hepatomegalie	
III	Lymphozytose + Anämie $< 110 \text{ g/l}$	1,5
IV	Lymphozytose + Thrombopenie $< 100 \times 10^9/l$	
<b>Binet-Stadien</b>		
A	$< 3$ vergrößerte Lymphknotenstationen, keine Anämie, keine Thrombopenie	12
B	$\geq 3$ vergrößerte Lymphknotenstationen, keine Anämie, keine Thrombopenie	7
C	Anämie $< 100 \text{ g/l}$ und/oder Thrombopenie $< 100 \times 10^9/l$	2

### Haarzellleukämie (Hairy Cell Leukemia, HCL)

► **Klinik.** Häufig zeigt sich eine Splenomegalie und Panzytopenie mit charakteristischer Monozytopenie und nur wenigen peripher zirkulierenden Haarzellen. Die Haarzellleukämie ist selten, weist ein mittleres Manifestationsalter von 55 Jahren auf und kommt deutlich häufiger bei Männern als Frauen vor (Verhältnis 5 : 1).

► **Prognose.** Die Prognose ist dank effektiver therapeutischer Maßnahmen (Purinanaloga, Splenektomie, Interferon- $\alpha$ , evtl. BRAF-Inhibitoren) sehr gut.

► **Diagnostik.** Die Haarzellleukämie ist eine Neoplasie kleiner B-Lymphozyten, die typische haarförmige Zytoplasmatafortsätze aufweisen (► Abb. 26.5). Die Haarzellen zeigen neben B-Zell-Antigenen eine starke Expression von CD103, CD25, CD11c und FMC7, sind negativ für CD5, CD10 und CD23 und weisen meist die charakteristische diffuse tartratresistente Saure-Phosphatase-Positivität auf. Zytogenetisch ist die BRAF-V600E-Mutation krankheitsdefinierend und kann für diagnostische und ggf. therapeutische Zwecke eingesetzt werden. Im Knochenmark findet sich eine Vermehrung von Retikulinfasern, die häufig zur Punctio sicca führt.

### Follikuläre Lymphom (FL)

► **Klinik.** Das follikuläre Lymphom ist, bezogen auf die Inzidenz, der häufigste Vertreter dieser Gruppe (25–30 %) mit einem mittleren Erkrankungsalter von ca. 60 Jahren. Neben Lymphknotenschwellungen sind oft auch andere lymphatische Organe wie die Milz, der Waldeyer-Rachenring oder der Gastrointestinaltrakt betroffen.

► **Diagnostik.** Für die Diagnosestellung zielführend ist ein charakteristischer Immunphänotyp (► Tab. 26.7) und eine in praktisch allen Fällen vorkommende Chromosomentranslokation  $t(14;18)(q32;q21)$  mit konsekutiver Aktivierung des bcl2-Gens. Aufgrund des histomorphologischen Zentroblastenanteils erfolgt eine Einteilung in 3 Grade. Bei bis zu 40 % aller FL-Patienten kommt es zu

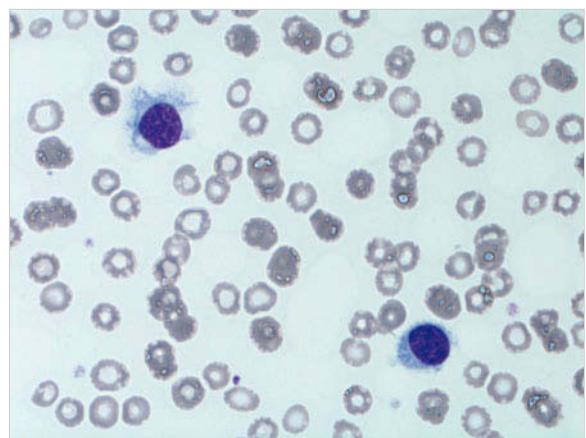


Abb. 26.5 Haarzellleukämie. Peripherer Blutausstrich mit Panzytopenie und speziell Monozytopenie. Morphologisch finden sich kleine bis mittelgroße Lymphozyten mit ovalen Kernen mit relativ homogenem Kernchromatin. Das Zytoplasma hat die typischen feinen Fortsätze, die zum Namen Haarzellen geführt haben.

einem Übergang (sog. Transformation) in ein *diffus großzelliges Lymphom* (DLBCL).

### Extranodale Marginalzonen-B-Zell-Lymphom

Das extranodale Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des mukosaassoziierten lymphatischen Gewebes (MALT = Mucosa-associated lymphoid Tissue) ist häufig mit chronisch entzündlichen Prozessen verbunden. Beispiele sind die Helicobacter-pylori-assoziierte chronische Gastritis, das Sjögren-Syndrom oder die Hashimoto-Thyroiditis. Bis zu 50 % dieser primär extranodal auftretenden Lymphome finden sich im Gastrointestinaltrakt, typischerweise im Magen. Weitere Manifestationsorte sind die Lunge, die Hals- und Nackenregion, das Auge, die Haut, die Schilddrüse und die Mamma. Die Besonderheit eines chronisch entzündlichen Stimulus und das Ansprechen eines Helicobacter-pylori-induzierten Lymphoms auf eine antibiotische Therapie geben dieser Erkrankung eine pathogenetische Sonderstellung.

Tab. 26.7 Immunphänotypen der wichtigsten Entitäten der reifzelligen B-Zell-Lymphome [9].

Lymphomentität	sIg	CD5	CD10	CD23	CD43	CD103	BCL 6	Cyclin D 1
SLL/CLL	++	++	-	++	++	-	-	-
LPL	++	-	-	-	(+)	-	-	-
sMZoL	++	-	-	-	-	-	-	-
HCL	++	-	-	-	-	++	-	+
MM	-	-	(+)	-	(+)	-	-	(+)
MALT-Lymphom	++	-	-	(+)	(+)	-	-	-
FL	++	-	+	(+)	-	-	++	-
MZL	++	++	-	-	++	-	-	++

++: > 90 % aller Fälle positiv, +: > 50 % aller Fälle positiv, (+): < 50 % aller Fälle positiv, -: < 10 % aller Fälle positiv

CLL: chronisch lymphatische Leukämie, FL: folliculäres Lymphom, HCL: Haarzellleukämie, LPL: lymphoplasmozytoides Lymphom, MALT: Mucosa-associated lymphoid Tissue, MM: multiples Myelom, MZL: Mantelzellymphom, SLL: Small lymphocytic Lymphoma, sMZoL: splenisches Marginalzonenlymphom

## Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Gering differenzierte Lymphome wachsen zumeist aggressiver und führen unbehandelt in wenigen Monaten zum Tod. Sie sprechen in der Regel rasch auf intensive Chemotherapieverfahren an und sollten daher mit kurativer Intention behandelt werden. Hauptvertreter ist das diffus großzellige Lymphom mit seinen Subtypen/Varianten und einem Anteil von 25–30 % an allen Lymphomerkrankungen im Erwachsenenalter. Nach der WHO-Klassifikation [9] werden unterschieden:

- DLBCL-Subtypen:
  - T-Zell-/Histiozyten-reiches DLBCL
  - EBV-positives DLBCL des älteren Patienten
  - DLBCL assoziiert mit chronischer Inflammation
  - primäres ZNS-DLBCL
- DLBCL-Varianten:
  - lymphomatoide Granulomatose
  - primär mediastinales (thymisches) DLBCL
  - intravaskuläres DLBCL
  - primär kutanes DLBCL, Bein-Typ (Leg Type)
  - plasmablastisches Lymphom
  - primäres Erguss-Lymphom
  - ALK-positives DLBCL
  - großzelliges B-Zell-Lymphom mit Entstehung in HHV8-assoziierter multizentrischer Castleman

Auch wenn der Altersmedian bei über 65 Jahren liegt, so können auch bereits Jugendliche, insbesondere bei Vorliegen einer Immunschwäche erkranken. Im Vergleich zu den gut differenzierten Lymphomen ist der Anteil extranodaler Befäße (ca. 40 %) und insbesondere der initiale Knochenmarkbefall (10–25 %) seltener. Klinische/laborchemische Parameter erlauben eine Patientenzuteilung zu prognostisch relevanten Risikogruppen und derzeit laufende Therapieoptimierungsstudien versuchen, ein risikoadaptiertes therapeutisches Prozedere zu entwickeln.

## Burkitt-Lymphom (BL)

Das Burkitt-Lymphom gehört zu den vom Verlauf her hochaggressiven B-Zell-Lymphomen. Es tritt in 3 Formen auf:

- der *endemischen*, bei afrikanischen Kindern vorkommenden und mit dem Epstein-Barr-Virus assoziierten Form,
- der *sporadischen* in den westlichen Ländern auftretenden und
- der *immundefektassoziierten* Form (meist HIV).

Seine Behandlung orientiert sich an der Therapie der B-lymphoblastischen Lymphome/Leukämien.

## Reifzellige T-Zell Lymphome

Reifzellige T-Zell-Lymphome werden aufgrund ihres Manifestationsmusters häufig eingeteilt in

- kutane (z. B. Mycosis fungoides),
- nodale (z. B. peripheres T-Zell-Lymphom),
- extranodale (z. B. Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom) und
- leukämische (z. B. aggressive NK-Zell-Leukämie) Verlaufsformen.

Die Pathogenese ist in den meisten Fällen unklar. Lediglich für das Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphom gibt es eine Assoziation zur einheimischen Sprue und das adulte T-Zell-Lymphom ist im asiatischen Raum mit der Präsenz des humanen T-Zell-Leukämie-Virus (HTLV) assoziiert. Im Vergleich zu den B-Zell-Lymphomen ist der Verlauf der Erkrankung (mit Ausnahme der rein kutanen Formen) ungünstiger. Chemo-/Radiotherapie können häufig nur ein kurzfristiges Ansprechen erzielen, sodass bereits in der Primärtherapie der Einsatz intensiver Therapieverfahren (autologe bzw. allogene Stammzelltransplantation) geprüft werden sollte.

► **Mycosis fungoides.** Sie macht ca. 50 % aller kutanen T-Zell-Lymphome aus und ist in ihrem Befallsmuster auf die Haut beschränkt. Das Ausmaß des Hautbefalls korreliert mit der Prognose. Abzugrenzen ist das *Sézary-Syndrom*, bei dem ein generalisierter Befall besteht, der neben der Haut andere Organe (Lymphknoten, viszerale Organe, Blut) einschließt. Die neoplastischen T-Zellen weisen die typischen zerebriformen Kerne auf.

► **Periphere T-Zell-Lymphome.** In dieser Gruppe finden sich Entitäten mit sehr unterschiedlichem klinischem Verlauf. Die Krankheit präsentiert sich in der Regel mit einer generalisierten peripheren Lymphadenopathie, und die meisten Patienten berichten über die Präsenz von B-Symptomen. Zusätzlich können eine Hepatosplenomegalie, Hautausschläge mit Pruritus, eine Eosinophilie und selten ein Hämophagozytosesyndrom zum Zeitpunkt der Diagnose vorliegen. Patienten mit angioimmunoblastischem T-Zell-Lymphom haben neben systemischen Symptomen wie Fieber häufig noch eine polyklonale Hypergammaglobulinämie.

### 26.3.4 Hodgkin-Lymphom (früher Morbus Hodgkin)

► **Ätiologie.** Die Ursache des Hodgkin-Lymphoms ist nach wie vor unklar, eine frühere Infektion mit EBV und Pfeifersches Drüsenvirus sind sehr wahrscheinlich kausal involviert. Die Ursprungszelle ist eine entartete B-Vorläuferzelle, die sog. Reed-Sternberg-Zelle (RS). In aktuellen Untersuchungen wurde eine gestörte Immunreaktion zwischen dieser RS-Zelle und den sie oft umgebenden T-Zellen festgestellt, woraus geschlossen werden kann, dass das Hodgkin-Lymphom ein zusammengesetzter Tumor aus maligner und reagibler Zelle ist.

Der Faktor PD-L1 ist durch einen Kopienzugewinn auf Chromosom 9p24.1 auf klassischen RS-Zellen hoch exprimiert und spielt durch Interaktion mit dem Rezeptor PD-1 auf den umgebenden T-Zellen eine wichtige Rolle bei der Unfähigkeit der T-Zellen, die malignen RS-Zellen zu erkennen und zu eliminieren.

Autoimmunerkrankungen scheinen das Risiko, an einem Hodgkin-Lymphom zu erkranken, zu erhöhen. So wurde bei rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom und Sarkoidose ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Hodgkin-Lymphoms beschrieben. Auch eine HIV-Infektion stellt ein signifikantes Risiko, an einem Hodgkin-Lymphom zu erkranken, dar.

► **Epidemiologie.** Das Hodgkin-Lymphom hat 2 Altersgipfel: um das 20. Lebensjahr und nach dem 65. Lebensjahr. Männer sind häufiger betroffen, aber in der Gruppe der um die 20-Jährigen überwiegen die Frauen.

Das Hodgkin-Lymphom wird in die 4 Subtypen des klassischen Hodgkin-Lymphoms eingeteilt:

- nodulär-sklerosierender Typ (65 %)
- Mischtyp (25 %)
- lymphozytenreicher Typ (5 %)
- lymphozytenarmer Typ (1 %)

Daneben existiert noch das *noduläre lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom* (NLPHL), früher noduläres Paragranulom genannt. Beim NLPHL handelt sich um eine spezielle Entität, ein CD20-positives Lymphom mit generell günstiger Prognose, bei dem aber auch Spätrezidive und sekundäre großzellige Non-Hodgkin-Lymphome auftreten können.

► **Klinik.** Das Hodgkin-Lymphom ist in seiner Präsentation meist mit einem intermediären Lymphom vergleichbar. Über längere Zeit bestehende Symptome, seien es selbst getastete Lymphknoten oder systemische Störungen wie Juckreiz oder Leistungsverlust, führen die Patienten zum Arzt. Zervikaler und mediastinaler Lymphknotenbefall ist häufig, Splenomegalie und weiter fortgeschrittene Stadien inklusive häufig pulmonalem Befall kommen aber auch vor. Ein mediastinaler Befall ist sehr typisch und kann sich als Zufallsbefund (Röntgenübersicht) oder durch Symptome wie gestaute Halsgefäße oder Husten bemerkbar machen.

Eine ZNS-Beteiligung ist eher selten. Gewisse dem Hodgkin-Lymphom eigene Symptome wie Alkoholschmerz – ein schmerhaftes Empfinden in pathologischen Lymphknoten beim Konsum von Alkohol – sowie das Pel-Ebstein-Fieber, ein undulierendes Fieber mit fiebigen Phasen von 3–10 Tagen und fieberfreien Intervallen, sind zwar recht wegweisend, wenn vorhanden, aber insgesamt eher selten. Häufiger ist ein stark störender Juckreiz, der sich oft in generalisierter Form präsentiert und sehr therapieresistent sein kann. Das Pel-Ebstein-Fieber und der Juckreiz dürften durch Zytokinausschwemmung und Nekrosen in betroffenen Lymphknoten bedingt sein.

► **Prognose.** Selbst in fortgeschrittenen Stadien ist die Prognose des Hodgkin-Lymphoms gut. Deeskalationsstrategien für Chemotherapie und Bestrahlung werden heutzutage in prospektiven Studien zur Reduktion der Spätfolgen bei Erhalt der Effizienz untersucht.

► **Diagnostik.** Die Diagnostik umfasst PET-CT, Labor inklusive BSG, Knochenmarkpunktion und Virusserologie (bei HIV-Infektion ist das Risiko, ein Hodgkin-Lymphom zu bekommen, mehr als 10-fach erhöht gegenüber der Normalbevölkerung). Da eine EBV-Assoziation mit dem Hodgkin-Lymphom postuliert wird (50 % der Fälle sind EBV-positiv), sollte in der Anamnese nach einem durchgemachten Pfeiferschen Drüsenvirus gefragt werden.

## 26.3.5 Multiples Myelom und Morbus Waldenström

Diese Erkrankungen reifer B-Zellen (sog. Plasmazellen) mit Vermehrung im Knochenmark (multiples Myelom) oder lymphoplasmozytoider Zellen in Lymphknoten, Milz und Knochenmark (Morbus Waldenström) werden praktisch obligat von einer Paraproteinämie (M-Gradient in der Serumelektrophorese) begleitet. Im Falle des multiplen Myeloms handelt es sich um ein IgG-, IgA-, IgD- oder IgE-Paraprotein, beim Morbus Waldenström um ein IgM-Paraprotein. Die Paraproteine setzen sich wie normale Immunglobuline aus je 2 schweren (Heavy Chains, HC) und 2 leichten (Light Chains, LC) Ketten zusammen. Die leichten Ketten können in 2 Typen, Kappa- und Lambda-Ketten unterteilt werden. In bis zu 15 % aller Patienten werden nur freie leichte (sog. Bence-Jones-Protein im Urin) oder ausnahmsweise nur leichte (Light Chain Disease) oder schwere (Heavy Chain Disease) Ketten, in ganz seltenen Fällen gar keine Immunglobuline (asekretorisches Myelom) produziert.

### Multiples Myelom (Plasmazellmyelom)

► **Klinik.** Das multiple Myelom ist mit einem Anteil von ca. 15 % eine der häufigsten malignen hämatologischen Erkrankungen. Es zeigt eine zunehmende Häufung im Alter und weist eine jährliche Inzidenz von 4–6 pro 100 000 Einwohner auf. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt um die 70 Jahre, es werden selten Fälle bei unter 30-jährigen Patienten beobachtet. Die Erkrankung kann schleichend mit einer Abnahme der Leistungsfähigkeit, allgemeiner Schwäche, Anämiesymptomen, vermehrt auftretenden Infektionen und diffusen Knochenschmerzen beginnen, die häufig als rheumatische Beschwerden fehlinterpretiert werden. Dem multiplen Myelom steht das sog. POEMS-Syndrom nahe, bei dem die Plasmazellproliferation aber ganz im Hintergrund bleibt.

#### Definition

##### POEMS-Syndrom

- Polyneuropathie
- monoklonale Plasmazellerkrankung (fast immer  $\lambda$ -Leichtketten) und
- eines der 3 anderen Hauptkriterien:
  - sklerotische Knochenläsionen
  - Castleman-Erkrankung
  - erhöhter vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (VEGF-A, der Spiegel im Serum oder Plasma sollte bei mindestens 3- bis 4-maliger Bestimmung höher als der obere Referenzwert des jeweiligen Labors sein; ein bewiesener Cut-off-Wert existiert nicht)
- eines der folgenden 6 Nebenkriterien:
  - Organomegalie (Splenomegalie, Hepatomegalie oder Lymphadenopathie)

- extravaskuläre Volumenüberlastung (Ödeme, Pleuraergüsse oder Aszites)
- Endokrinopathie (Nebennieren, Schilddrüse, Hypophyse, Gonaden, Nebenschilddrüse, Pankreas; bei Präsenz eines Diabetes oder einer Hypothyreose müssen noch weitere endokrine Erkrankungen vorliegen, da diese beiden Erkrankungen eine hohe Prävalenz in der allgemeinen Bevölkerung aufweisen)
- Hautveränderungen (Hyperpigmentierung, Hypertrichose, Hämangiome, Plethora, Akrozyanose, Flush-Symptomatik, weiße Nägel)
- Papillenödem
- Thrombozytose/Polyzythämie

Nicht jeder Patient, der diese Kriterien erfüllt hat ein POEMS-Syndrom. Die Parameter sollen eine zeitliche Zuordnung zueinander haben und auf keine andere Ursache zurückzuführen sein. Anämie oder Thrombozytopenie sind bei Fehlen einer Castleman-Erkrankung sehr ungewöhnlich.

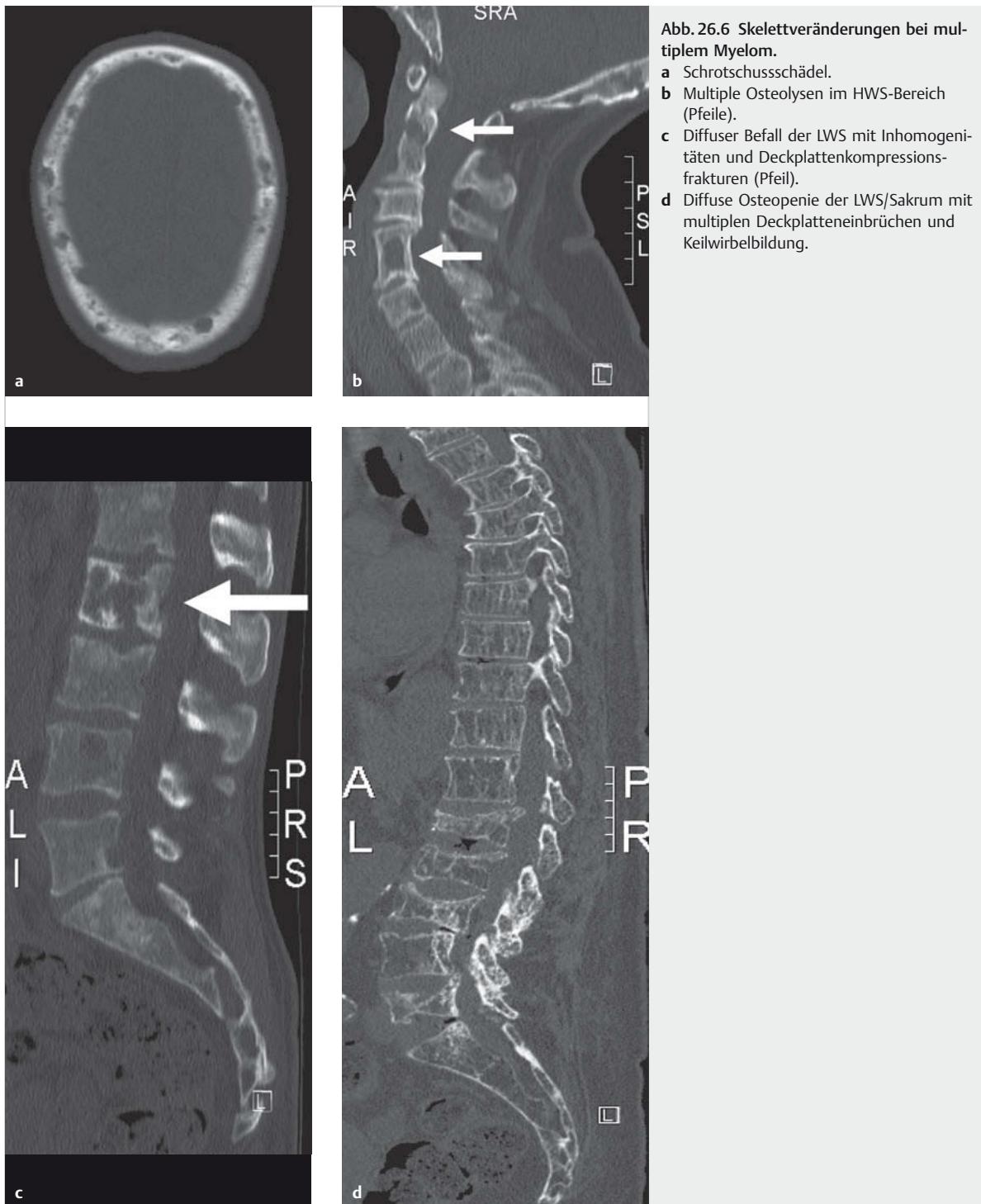
► **Radiologische Diagnostik.** Sehr häufig (> 60 % der Fälle) lassen sich beim multiplen Myelom radiologisch entweder umschriebene, ausgestanzte osteolytische Herde im Achsenskelett (► Abb. 26.6), dem proximalen Anteil der langen Röhrenknochen, den Rippen oder dem Schädel (Schrotschussschädel) oder etwas seltener (20 %) eine diffuse Osteopenie, insbesondere der Wirbelsäule mit Impressionsfrakturen und gelegentlicher Kompression des Rückenmarkes, nachweisen. Osteosklerotische Herde sind selten. Mittels MRT oder PET-CT-Bildgebung können Knochen- bzw. Knochenmarkveränderungen frühzeitig, d. h. vor dem Auftreten klinischer Symptome erkannt werden.

#### Merke



Häufig führen erst die Abklärung einer Anämie, einer Nierenfunktionsstörung oder starker Knochenschmerzen (mit Spontanfrakturen) zur Diagnose des multiplen Myeloms.

► **Allgemeine und hämatologische Diagnostik.** Der Nachweis einer Hypergammaglobulinämie mit einem schmalen Peak in der  $\gamma$ -,  $\beta$ - oder  $\alpha$ -Region der Serumelektrophorese (► Abb. 26.7), dem M-Gradienten, der sich in der Immunelektrophorese als monoklonal erweist, ist diagnostisch entscheidend. Entsprechend der Immunglobulinvermehrung ist die Blutsenkungsreaktion stark beschleunigt. Zusätzlich (in 75 %) können leichte Ketten im Urin (Bence-Jones-Protein) nachgewiesen werden. Ungefähr 50 % aller Paraproteine gehören der IgG-, 20 % der IgA- und nur 2 % der IgD-Klasse an. Biklonale Gammaopathien sind – wie auch das Fehlen eines Paraproteins (asekretorisches Myelom) – selten, das IgE-Myelom ist



eine Rarität. In 15% der Fälle findet sich nur eine monoklonale leichte Kette im Serum, die in der Serumelektrophorese unentdeckt bleiben kann und im Urin gesucht werden muss. Die Schwerkettenkrankheit stellt eine Seltenheit dar. Typischerweise sind die normalen Immunoglobuline durch die Verdrängung durch den malignen

Klon stark vermindert und bakterielle Infektionen gehäuft. Differenzialdiagnostisch kann ein Paraprotein auch bei der Hepatitis C, lymphoproliferativen und anderen Erkrankungen transient in Erscheinung treten.

Im Blutbild findet sich in der Regel eine Anämie (72% aller Fälle), im Blutausstrich kann eine Geldrollenbildung

Tab. 26.8 Charakteristika und Progressionsverhalten des solitären Plasmozytoms [7].

	solitäres Plasmozytom	solitäres Plasmozytom mit minimaler Knochenmark-erkrankung
Definition	<ul style="list-style-type: none"> <li>mittels Biopsie nachgewiesene solitäre Ansammlung klonaler Plasmazellen im Knochen oder Weichteilgewebe</li> <li>unauffälliges Knochenmark ohne Anzeichen einer klonalen Plasmazellerkrankung</li> <li>unauffällige Skelettuntersuchung mittels MRT (oder CT) der Wirbelsäule und des Beckens (mit Ausnahme der primären Plasmozytommanifestation)</li> <li>Abwesenheit von Endorganschäden wie Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochenläsionen (CRAB), die auf die Plasmazellerkrankung zurückgeführt werden müssen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mittels Biopsie nachgewiesene solitäre Ansammlung klonaler Plasmazellen im Knochen oder Weichteilgewebe</li> <li>klonale Knochenmarkplasmazellen &lt; 10 %*</li> <li>unauffällige Skelettuntersuchung mittels MRT (oder CT) der Wirbelsäule und des Beckens (mit Ausnahme der primären Plasmozytommanifestation)</li> <li>Abwesenheit von Endorganschäden wie Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochenläsionen (CRAB), die auf die Plasmazellerkrankung zurückgeführt werden müssen</li> </ul>
Progressionsrate	ca. 10 % innerhalb von 3 Jahren	60 % (Knochen) oder 20 % (Weichteilgewebe) innerhalb von 3 Jahren
typischerweise Progression in	multiples Myelom	multiples Myelom

\* solitäres Plasmozytom mit 10 % oder mehr klonalen Plasmazellen wird als ein multiples Myelom angesehen  
CT: Computertomografie, MRT: Magnetresonanztomografie

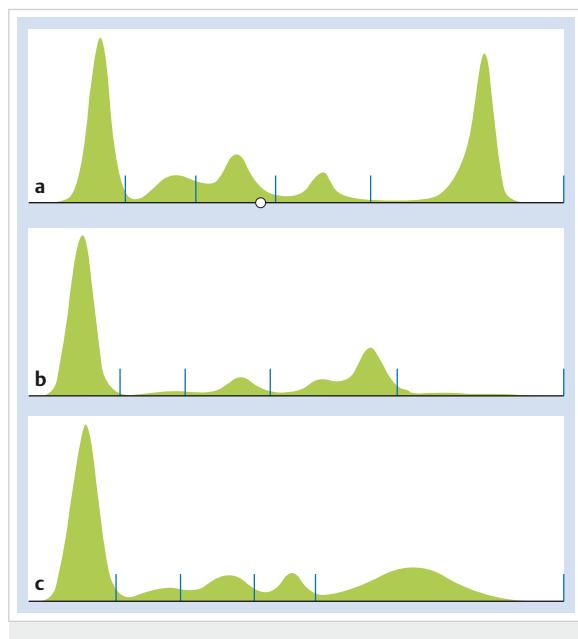


Abb. 26.7 Serumelektrophorese bei Patienten mit multiplen Myelom.

- a IgG-Myelom mit M-Gradient in der  $\gamma$ -Fraktion.
- b IgA-Myelom mit M-Gradient in der  $\beta$ -Fraktion.
- c Zum Vergleich polyklonale Hypergammaglobulinämie nach Immunglobulinsubstitution (breite  $\gamma$ -Zacke).

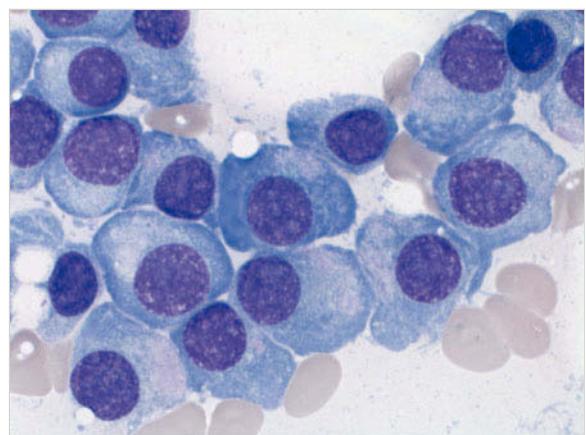


Abb. 26.8 Multiples Myelom. Knochenmarkaspirat mit Rasen an Plasmazellen. Die Plasmazellen sind polymorph mit randständigem Nukleus.

aufgrund agglutinierender Eigenschaften des Paraproteins auffallen. Eine Leuko- und Thrombopenie zeigt sich erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Die Anämie erklärt sich einerseits durch die Knochenmarkverdrängung und andererseits durch die häufig gestörte Nierenfunktion mit verminderter Erythropoetinbildung. Ein tu-

bulärer Schaden mit konsekutiver Nierenfunktionsstörung wird durch die Leichtkettenproteinurie (häufig  $\lambda$ -LC) hervorgerufen; eine zusätzliche Schädigung kann durch die oft nachweisbare Hyperkalzämie auftreten. Das Knochenmark weist eine deutliche diffuse Vermehrung der Plasmazellen (in typischen Fällen > 30 %) auf (► Abb. 26.8), die entweder hochdifferenziert – von normalen Plasmazellen nicht unterscheidbar – sein können, oder aber verschiedene Grade der Entdifferenzierung bis hin zum plasmoblastischen Myelom zeigen. Seltener tritt das multiple Myelom streng monolokal im Knochenmark oder extramedullär auf und wird dann als (isoliertes) Plasmozytom bezeichnet (► Tab. 26.8).

**Tab. 26.9** Diagnosekriterien des multiplen Myeloms [7].

Kriterien	Erläuterungen
klonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ oder durch Biopsie bewiesenes knöchernes oder extramedulläres Plasmozytom <b>und</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis der Klonalität anhand <math>\kappa</math>-/<math>\lambda</math>-Leichtketten-Restriktion mittels Durchflusszytometrie, Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz</li> <li>• der prozentuale Infiltrationsgrad mit Plasmazellen sollte vorzugsweise an einer Biopsie geschätzt werden</li> <li>• im Falle einer Diskrepanz zwischen Aspirat und Biopsie Verwendung des höchsten Wertes</li> </ul>
eines oder mehrere der folgenden Myelom-definierenden Ereignisse (Endorganschäden, die auf die Plasmazellerkrankung zurückgeführt werden können, sog. CRAB-Kriterien):	
• Hyperkalzämie	Serumkalzium $> 0,25 \text{ mmol/l}$ ( $> 1 \text{ mg/dl}$ ) über dem oberen Normwert oder absolut $> 2,75 \text{ mmol/l}$ ( $> 11 \text{ mg/dl}$ )
• eingeschränkte Nierenfunktion	Kreatinin-Clearance $< 40 \text{ ml/min}$ (gemessen oder durch validierte Gleichungen geschätzt) oder Serum-Kreatinin $> 177 \text{ mmol/l}$ ( $> 2 \text{ mg/dl}$ )
• Anämie	Hämoglobin $> 20 \text{ g/l}$ unter dem unteren Normwert oder absolut $< 100 \text{ g/l}$
• eine oder mehrere Osteolysen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• detektiert durch Röntgen, CT oder PET-CT</li> <li>• bei weniger als 10 % klonale Plasmazellen im Knochenmark ist mehr als eine Knochenläsion erforderlich, um eine Abgrenzung zum solitären Plasmozytom mit minimalem Markbefall treffen zu können</li> </ul>
oder einer oder mehrere der folgenden Biomarker:	
• klonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 60\%$	Nachweis der Klonalität und des Infiltrationsgrades s. o.
• Verhältnis der beteiligten (involved) zu unbeteiligten (uninvolved) freien Leichtketten $\geq 100$ im Serum	Werte werden auf der Grundlage des Freelite Serumtests erhoben; die beteiligte freie Leichtkette muss in einer Konzentration von $\geq 100 \text{ mg/l}$ vorliegen.
• $> 1$ fokale Läsion im MRT detektiert	jede fokale Läsion muss $\geq 5 \text{ mm}$ sein

CT: Computertomografie, MRT: Magnetresonanztomografie, PET: Positronenemissionstomografie

► **Klassifikation und Differenzialdiagnose.** Die Diagnose des multiplen Myeloms hat sich in den letzten Jahren fundamental geändert, da ältere Klassifikationen fast ausschließlich auf der Präsenz manifester Endorganschäden (Niere, Knochen, Blutsystem) beruhten und häufig eine Irreversibilität dieser Schäden bereits bei Therapiebeginn vorlag. Die *International Myeloma Working Group* hat daher 2014 neue Kriterien für die Diagnose eines multiplen Myeloms publiziert (► Tab. 26.9) und auch eine bessere Abgrenzung gegenüber verwandten Erkrankungen geschaffen. Aufgrund der Verfügbarkeit wirksamer Medikamente sollten Patienten mit multipllem Myelom frühzeitig behandelt und damit Endorganschäden vermieden werden.

Vom multiplen Myelom abzugrenzen sind die monoklonale Gammopathie *unklarer Signifikanz* (MGUS) (► Tab. 26.10) und das schwelende Myelom (sog. Smoldering Myeloma, SMM).

Bei beiden Erkrankungen – MGUS und SMM – dürfen keine Endorganschäden (z. B. CRAB-Kriterien) vorliegen. Das jährliche Risiko für den Übergang in ein manifestes multiples Myelom variiert stark und kann zwischen 1 % beim MGUS (Nicht-IgM-Paraprotein) und 60 % beim SMM (falls das Paraprotein  $\geq 10\%$  in 2 konsekutiven Analysen innerhalb eines 6-Monats-Zeitraums steigt) liegen.

► **Stadieneinteilung.** Das multiple Myelom wird gemäß der Klassifikation von *Durie und Salmon* (► Tab. 26.11) bzw. dem *Internationalen Staging System* (ISS) (► Tab. 26.12) jeweils in 3 Stadien eingeteilt. Die Stadien haben prognostische Bedeutung: So ist das mittlere Überleben im Stadium ISS I 62 Monate, im Stadium II 44 Monate und im Stadium III 29 Monate. Das gleichzeitige Auftreten einer Nierenfunktionsstörung verschlechtert die Prognose deutlich.

► **Amyloidose.** Bei jeder Paraproteinämie muss an das Vorliegen einer Amyloidose gedacht werden. Die primäre (idiopathische) und die Amyloidose als Folge eines multiplen Myeloms zeichnen sich durch das Vorliegen des sog. AL-Proteins (Amyloid Light Chain) als Produkt alterierter Leichtketten aus. Es kann sich im Herz, in der Leber, in den Nieren, im Darm, in den Nerven oder der Zunge ablagern und entsprechende Endorganschäden wie Herz- und Niereninsuffizienz, Polyneuropathie u. a. verursachen. Die sich davon prinzipiell unterscheidende Amyloidose als Folge lang dauernder, meist unbehandelter chronisch entzündli-

## Definition

### Smoldering Myelom

Beide Kriterien müssen erfüllt sein:

- monoklonales Protein (IgG oder IgA)  $\geq 30 \text{ g/l}$  (Serum) oder monoklonales Protein  $\geq 500 \text{ mg}$  (24-h-Sammelurin) und/oder klonale Plasmazellen von 10–60 % im Knochenmark
- Abwesenheit von myelomdefinierenden Ereignissen oder Amyloidose

## Lymphome, Splenomegalie

**Tab. 26.10** Diagnosekriterien der verschiedenen Typen der monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) [7].

Entität	MGUS vom Nicht-IgM-Typ	MGUS vom IgM-Typ	Leichtketten-MGUS
Definition	<ul style="list-style-type: none"> <li>monoklonales Protein (Nicht-IgM-Typ) im Serum &lt; 30 g/l</li> <li>klonale Knochenmarkplasmazellen &lt; 10 %*</li> <li>Abwesenheit von Endorganschäden wie Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochenläsionen (CRAB-Symptome) oder Amyloidose, die auf die Plasmazellerkrankung zurückgeführt werden kann</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IgM-monoklonales Protein im Serum &lt; 30 g/l</li> <li>Knochenmarkinfiltration mit lymphoplasmozytischen Zellen &lt; 10 %</li> <li>keine Anämie, konstitutionelle Symptome, Hyperviskosität, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, oder andere Endorganschäden, die der zugrunde liegenden lymphoproliferativen Erkrankung zugerechnet werden müssen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>abnorme FLC-Ratio (&lt; 0,26 oder &gt; 1,65)</li> <li>erhöhtes Niveau der beteiligten LC (erhöhte κ-FLC bei Patienten mit Verhältnis &gt; 1,65 und erhöhte λ-FLC bei Patienten mit Verhältnis &lt; 0,26)</li> <li>keine Expression von schweren Immunglobulinketten bei Immunfixation</li> <li>Abwesenheit von Endorganschäden wie Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochenläsionen (CRAB) oder Amyloidose, die auf die Plasmazellerkrankung zurückgeführt werden müssen</li> <li>klonale Knochenmarkplasmazellen &lt; 10 %</li> <li>monoklonale Proteine &lt; 500 mg/24 h im Serum</li> </ul>
Progressionsrate	1 % pro Jahr	1,5 % pro Jahr	0,3 % pro Jahr
typischerweise Progression in	multiples Myelom, solitäres Plasmazytom, Immunglobulin-assoziierte Amyloidose (AL, AHL, AH)	Waldenström-Makroglobulinämie, Immunglobulin-assoziierte Amyloidose (AL, AHL, AH)	multiples Myelom vom Leichtketten-Typ, Amyloidose vom Leichtketten-Typ

AH: Immunglobulin-Schwerkettens-Amyloidose, AHL: Immunglobulin-Schwerkettens-und-Leichtketten-Amyloidose, AL: Immunglobulin-Leichtketten-Amyloidose, FLC: freie Leichtketten, IgM: Immunglobulin M

\*auf eine Knochenmarkpunktion kann bei Patienten mit niedrigem Risiko für das Vorliegen einer MGUS (IgG-Typ, monoklonales Protein < 15 g/l, normales Verhältnis freier Leichtketten) und fehlenden myelomtypischen Symptomen verzichtet werden

**Tab. 26.11** Stadieneinteilung des Plasmazellmyeloms nach Durie und Salmon [4].

Stadien	Kriterien
Stadium I	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hämoglobin &gt; 100 g/l</li> <li>Serumkalzium normal</li> <li>M-Gradient IgG &lt; 50 g/l, IgA &lt; 30 g/l</li> <li>Bence-Jones-Proteinurie &lt; 4 g/24 h</li> <li>keine Osteolyseen</li> </ul>
Stadium II	<ul style="list-style-type: none"> <li>weder I noch III erfüllt</li> </ul>
Stadium III	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hämoglobin &lt; 85 g/l</li> <li>Serumkalzium &gt; 12 mg/dl</li> <li>M-Gradient IgG &gt; 70 g/l, IgA &gt; 50 g/l</li> <li>Bence-Jones-Proteinurie &gt; 12 g/24 h</li> <li>&gt; 3 Osteolyseen</li> </ul>
Zusatz A	Serumkreatinin < 2 mg/dl
Zusatz B	Serumkreatinin ≥ 2 mg/dl

cher Erkrankungen ist durch das Vorliegen des AA-Proteins (Amyloid A) gekennzeichnet. Darüber hinaus existieren sehr seltene familiäre Formen, denen unterschiedliche Amyloidproteine zugrunde liegen (s. Kap. 6.4.9 im Abschnitt „Ursachen der restriktiven Kardiomyopathie“).

### Definition

#### Systemische AL-Amyloidose

- Vorhandensein eines auf die Amyloidose zurückzuführenden systemischen Syndroms (z. B. Nieren-, Leber-, Herz-, Gastrointestinaltrakt- oder periphere Nervenbeteiligung)

**Tab. 26.12** Internationales Staging-System (ISS) für Plasmazellerkrankungen [5].

Stadium	Kriterien
I	Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl Serum-β <sub>2</sub> -Mirkoglobulin < 3,5 mg/l
II	weder Stadium I noch III
III	Serum-β <sub>2</sub> -Mirkoglobulin ≥ 5,5 mg/l

- positive Amyloidfärbung durch Kongorot in jeglichem Gewebe (z. B. Fett, Knochenmark oder Organe mittels Biopsie)
- Nachweis von Leichtketten als direkte Ursache der Amyloidablagerung durch proteomische Analyse mittels Massenspektrometrie oder Immunelektronenmikroskopie
- Nachweis einer monoklonalen Plasmazellerkrankung (monoklonales Protein im Serum oder Urin, abnormes freies LC-Verhältnis oder klonale Plasmazellen im Knochenmark)

Alle Kriterien müssen erfüllt sein. Patienten mit AL-Amyloidose, die auch die Kriterien für ein multiples Myelom erfüllen, weisen gemäß Definition beide Erkrankungen auf. Etwa 2–3 % der Patienten mit AL-Amyloidose erfüllen die aufgeführten Kriterien des Nachweises einer monoklonalen Plasmazellerkrankung nicht; die Diagnose der AL-Amyloidose sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht gestellt werden.

Einige Patienten mit AL-Amyloidose entwickeln im Verlauf ein multiples Myelom.

## Morbus Waldenström (lymphoplasmozytisches Lymphom, Makroglobulinämie)

Der Morbus Waldenström ist eine seltene Erkrankung (Inzidenz 5/1 000 000 Einwohnern/Jahr) und tritt zumeist im Alter von  $\geq 65$  Jahren auf. Er ist charakterisiert durch das Vorliegen eines IgM-Paraproteins (meist, aber nicht obligat  $> 2 \text{ g/dl}$ ) und einer  $\geq 10\%$ igen lymphoplasmozytischen Knochenmarkinfiltration mit kleinen Lymphozyten, die einen typischen Immunphänotyp (Oberflächen-IgM+, CD5±, CD10-, CD19+, CD20+, CD23-) aufweisen. Mehr als 90% der Patienten weisen eine Punktmutation im MYD88-Gen mit Austausch der Aminosäure Leucin gegen Prolin an Position 265 auf (kurz: L265P).

► **Klinik.** Bei 10–30% der Patienten findet sich ein *Hyperviskositätssyndroms* mit vor allem gestörter retinaler und zerebrovaskulärer Durchblutung. Charakteristisch ist der *Fundus paraproteinaemicus* mit dilatierten retinalen Venen und Einblutungen. Die häufig beobachtete *Blutungsneigung* kann durch das Vorliegen einer Thrombozytopenie und eines Hyperviskositätssyndroms sowie durch die Bindung des IgM-Paraproteins an Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten bedingt sein. Paraproteinablagerungen in der Haut, dem Darm und den peripheren Nerven kommen vor und führen zu *Diarrhö und Polyneuropathie*. Das pathologische IgM kann als Kryoglobulin- oder Kälteagglutinin fungieren und dann eine Kryoglobulinämie oder eine Autoimmunhämolyse vom Kälteantikörpertyp verursachen.

► **Prognose.** Die Prognose ist besser als beim multiplen Myelom und 20% aller Patienten leben mehr als 10 Jahre. Der therapeutische Algorithmus entspricht dem indolenter B-Zell-Lymphome und kann bei fehlender Symptomatik auch eine längere Phase des Zuwartens beinhalten. Zudem werden derzeit spezifische Inhibitoren des MYD88-Signalwegs entwickelt bzw. schon klinisch getestet. Falls Zeichen einer Hyperviskosität vorliegen, so sollte diese zunächst mittels Plasmapherese korrigiert werden.

## Literatur

- [1] Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 311–319
- [2] Binet JL, Auquier A, Dighiero G et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198–206
- [3] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3 059–3 068
- [4] Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36: 842–854
- [5] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3 412–3 420
- [6] Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46: 219–234
- [7] Rajkumar V, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538–548
- [8] Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Im Internet: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>; Stand: 15.08.2016
- [9] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008

# Kapitel 27

## Gerinnungsstörungen – Thrombophilie und hämorrhagische Diathesen

27.1	Überblick und Einteilung	860
27.2	Differenzialdiagnostisches Management	860
27.3	Thrombophilie	864
27.4	Hämorrhagische Diathesen	868
27.5	Störungen der Mikrozirkulation	878

# 27 Gerinnungsstörungen – Thrombophilie und hämorrhagische Diathesen

J.-D. Studt, E. Bächli

## 27.1 Überblick und Einteilung

### Kernpunkte



- Hereditäre oder erworbene Störungen im Hämostase- system können sich durch eine Neigung zu Blutungen oder Gefäßverschlüssen bemerkbar machen.
- Auch Mischbilder mit einer mehr oder weniger starken Ausprägung dieser beiden kommen vor, etwa im Rahmen einer disseminierten intravasalen Gerinnung oder einer thrombotischen Mikroangiopathie.
- Verschiedene Komponenten des Hämostasesystems können beteiligt und betroffen sein, wie Faktoren der plasmatischen Gerinnung, physiologische Gerinnungsinhibitoren, das fibrinolytische System, Adhäsviproteine wie der von-Willebrand-Faktor, zelluläre Blutbestandteile oder die Gefäßwand.
- Zur Manifestation einer Blutungs- oder Verschlussneigung tragen oftmals weitere Faktoren wie eine prädisponierende Grundkrankheit, operative Eingriffe und situative oder medikamentöse Einflüsse bei.
- Anamnese und körperlicher Untersuchung kommt daher große Bedeutung zu. Sie sollten am Anfang einer Abklärung stehen und bestimmen wesentlich die Richtung und Ausdehnung der nachfolgenden Labordiagnostik.
- Nicht in allen Fällen findet sich ein Laborkorrelat einer Blutungs- oder Verschlussneigung.

### Definitionen



#### Thrombophilie

Thrombophilie ist eine genetisch determinierte (hereditäre) oder erworbene Neigung zu Thromboembolien. Weitere Risikofaktoren begünstigen die klinische Manifestation einer Thrombophilie. Mit dem Ausdruck Thrombophilie wird in erster Linie auf eine hereditäre Disposition zu venösen Thromboembolien Bezug genommen. Daneben kann aber auch eine atypisch lokalisierte, arterielle oder mikrovaskuläre Verschlussneigung vorhanden sein oder gar im Vordergrund stehen, deren Pathophysiologie sich von derjenigen einer venösen unterscheidet.

#### Hämorrhagische Diathese

Als hämorrhagische Diathese wird eine genetisch determinierte (hereditäre) oder erworbene gesteigerte Blutungsbereitschaft bezeichnet. Je nach Lokalisation und Ausprägung des Hämostasedefekts können schwerwiegende Spontanblutungen auftreten, kann eine nur milde

Blutungssymptomatik bestehen oder sich diese erst in Situationen einer vermehrten Beanspruchung der Hämostase – etwa bei Eingriffen – manifestieren. Je nachdem, welche Komponenten der Hämostase betroffen sind, kann sich das Blutungsmuster erheblich unterscheiden. Auch das betroffene Gewebe kann die Ausprägung einer Blutungsneigung beeinflussen. Häufig führen Medikamente zu Störungen der Hämostase, insbesondere natürlich Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer, aber auch Antirheumatika mit thrombozytenaggregationshemmender Nebenwirkung.

#### Störungen der Mikrozirkulation

Verschiedene Erkrankungen oder Syndrome können sich durch ausgedehnte Verschlüsse der Mikrozirkulation bemerkbar machen. Diese können zu Ischämie und Nekrosen abhängiger Gewebe führen. Als Folge eines gesteigerten Umsatzes an Thrombozyten, Gerinnungsfaktoren und Fibrinolyseregulatoren kann aber bei einigen von diesen zugleich auch eine schwerwiegende Blutungsneigung auftreten oder gar im Vordergrund stehen. Beispiele solcher auf unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen beruhenden Erkrankungen sind thrombotische Mikroangiopathien wie die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura und das hämolytisch-urämische Syndrom, eine disseminierte intravasale Gerinnung (Verbrauchskoagulopathie), das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, insbesondere in seiner katastrophalen Verlaufsform, oder die heparininduzierte Thrombozytopenie.

## 27.2 Differenzialdiagnostisches Management

Eine sorgfältige Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung sind für die Abklärung und Bewertung von Thrombophilien und hämorrhagischen Diathesen von großer Bedeutung. Diese sind in Kap. 27.3 und Kap. 27.4 ausführlich dargestellt.

In manchen Fällen deutet das Vorhandensein einer weiteren Auffälligkeit auf eine Grundkrankheit hin, auf deren Boden die Gerinnungsstörung auftritt (Beispiel s. ▶ Tab. 27.1). ▶ Abb. 27.1 fasst das klinische Vorgehen bei der Abklärung von Thrombophilien und hämorrhagischen Diathesen zusammen. Die Triage und Wahl der korrekten Versorgungsumgebung für Patienten mit Gerinnungsstörungen ist in ▶ Tab. 27.2 dargestellt. Eine Synopse mit den wichtigsten Ursachen für Blutungs- und Thromboseneigung zeigt ▶ Abb. 27.2.



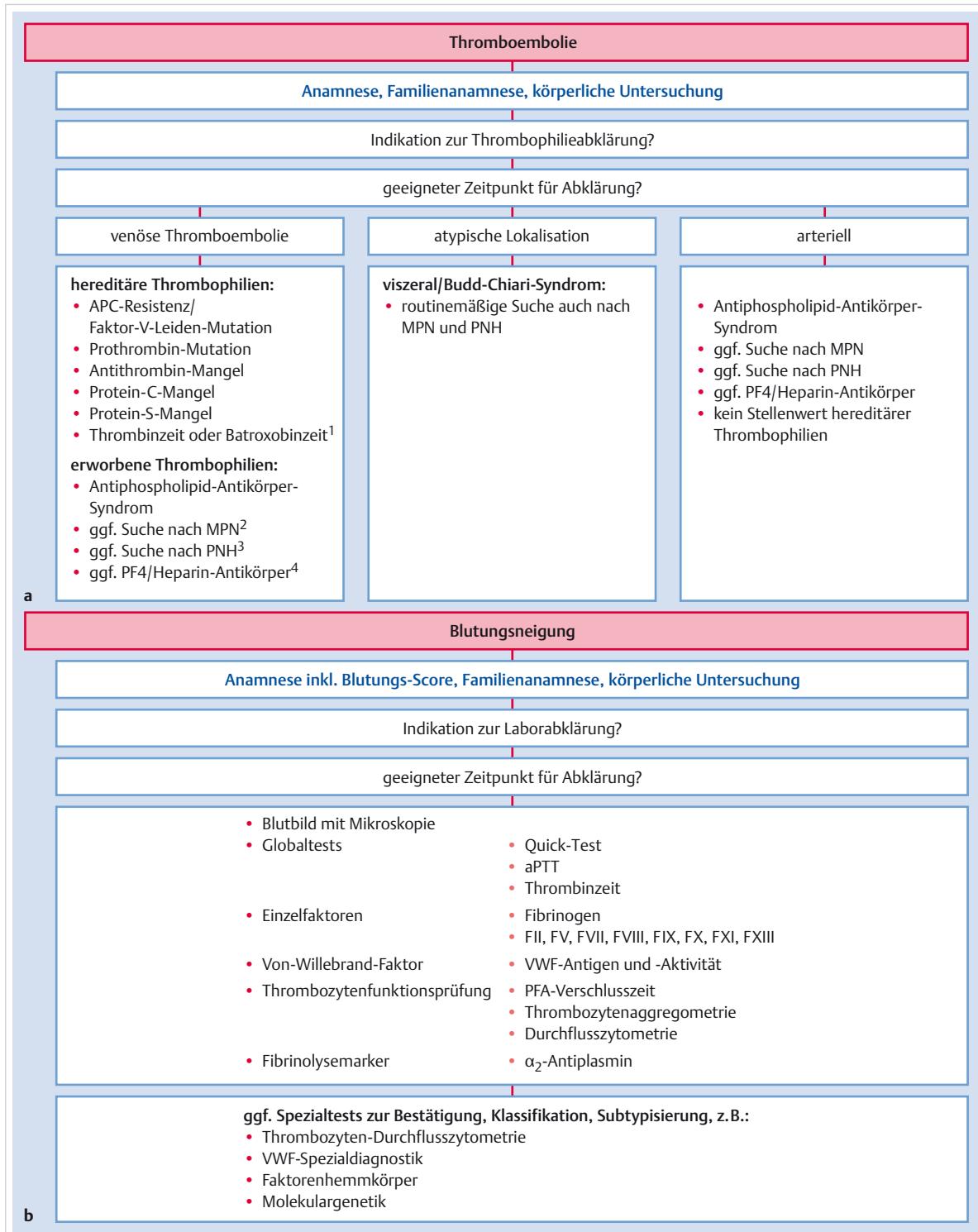


Abb. 27.1 Beispielhafter Clinical Pathway zur Abklärung einer Gerinnungsstörung.

a Abklärung einer Thromboseneigung.

<sup>1</sup> als Suchtest auf kongenitale Dysfibrinogenämien

<sup>2</sup> umfasst Blutbildveränderungen, JAK2-, Calreticulin- oder MPL-Mutationen, ggf. Knochenmarksuntersuchung

<sup>3</sup> üblicherweise immunphänotypisch

<sup>4</sup> bei Heparinexposition und nach Berechnung der Vortestwahrscheinlichkeit.

APC: aktiviertes Protein C, JAK2: Janus-Kinase 2, MPN: myeloproliferative Neoplasien, PF4: Plättchenfaktor 4, PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, VTE: venöse Thromboembolie.

b Abklärung einer Blutungsneigung. aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, PFA: Platelet Function Analyser.



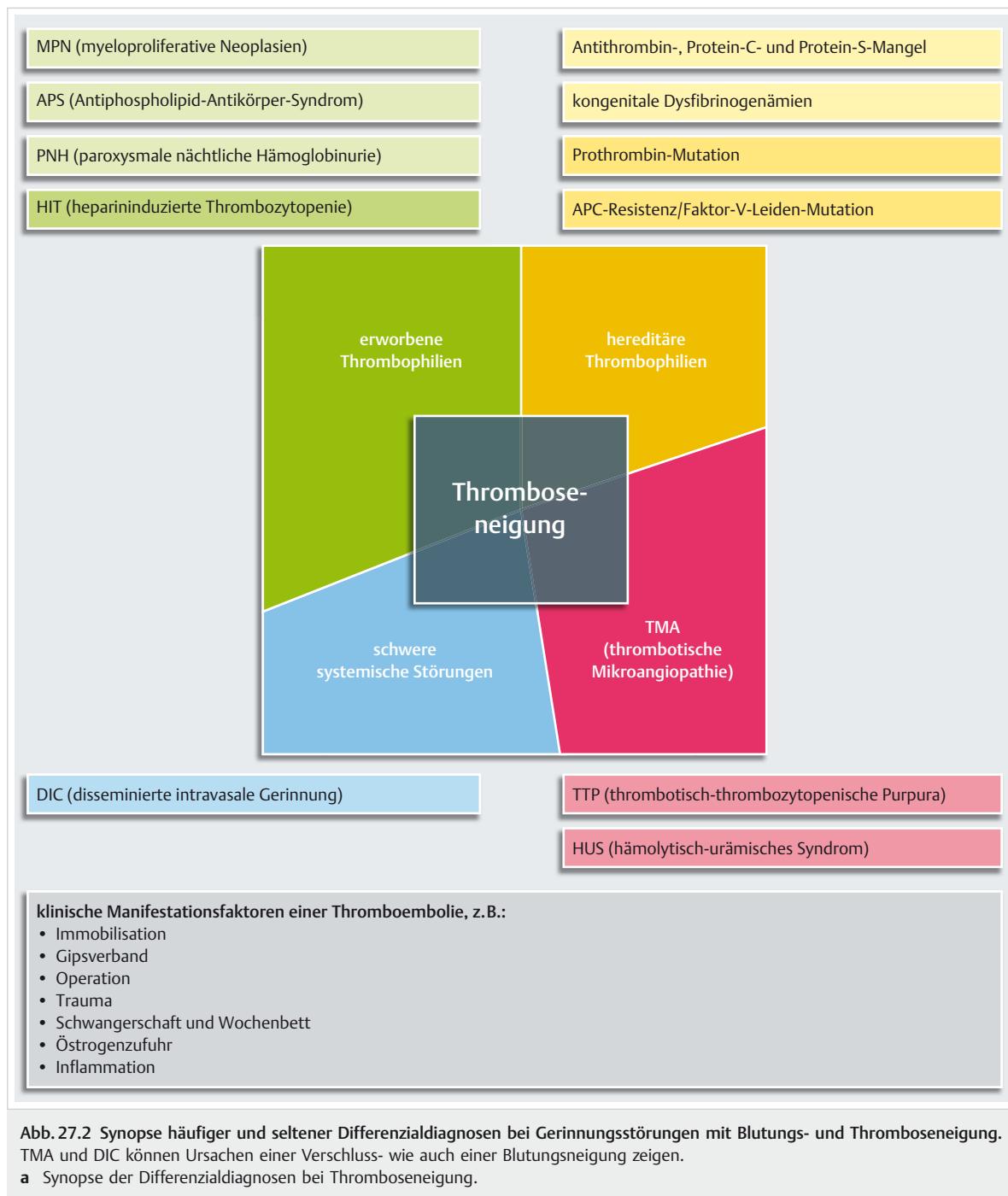


Abb. 27.2 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Gerinnungsstörungen mit Blutungs- und Thromboseneigung. TMA und DIC können Ursachen einer Verschluss- wie auch einer Blutungsneigung zeigen.  
a Synopse der Differenzialdiagnosen bei Thromboseneigung.

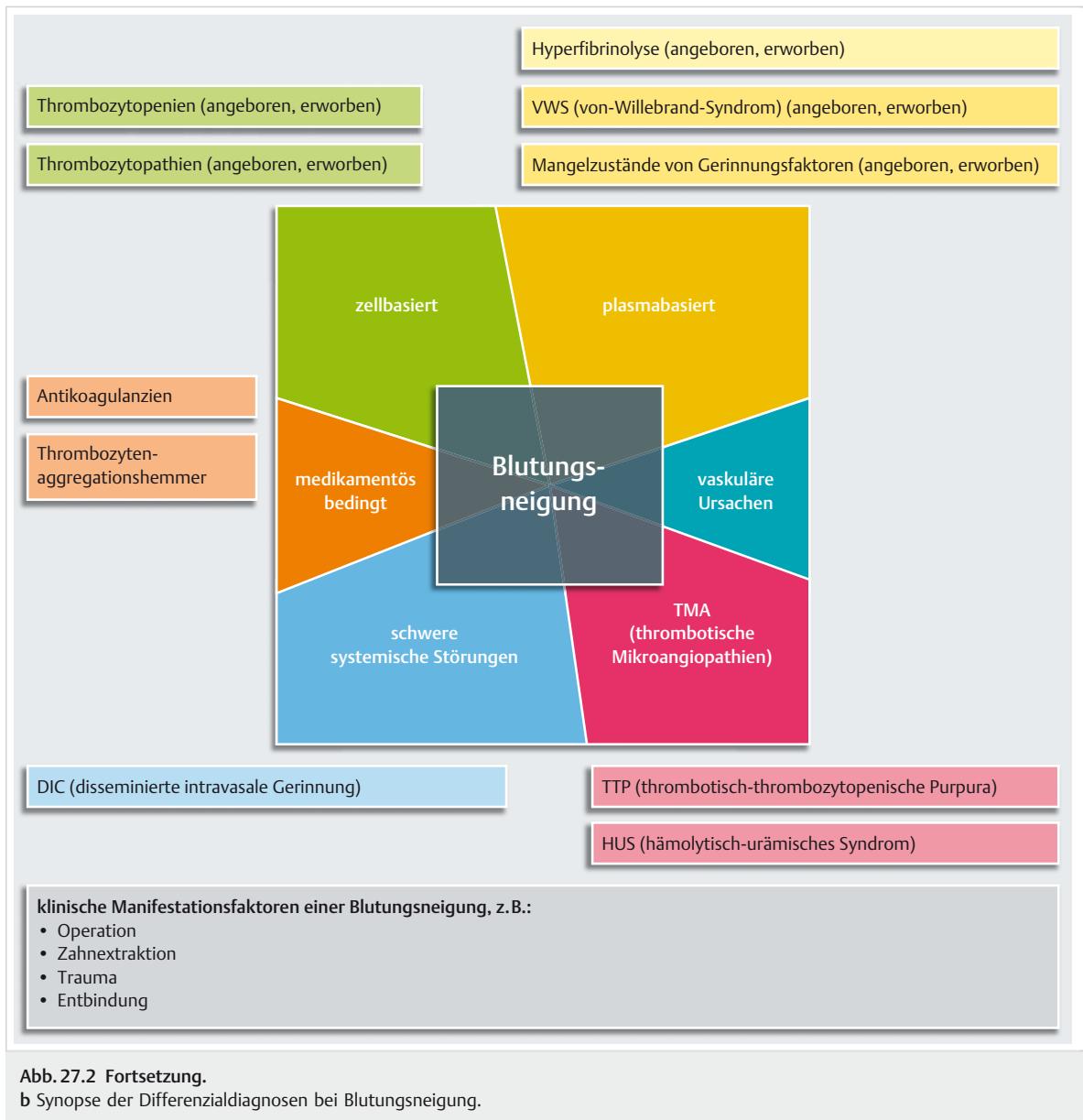


Abb. 27.2 Fortsetzung.

b Synopse der Differenzialdiagnosen bei Blutungsneigung.

Tab. 27.1 Einengung der Differenzialdiagnose von Gerinnungsstörungen bei Vorliegen eines zweiten Leitsymptoms.

Gerinnungsstörung	2. Symptom	mögliche Diagnose
Thrombophilie plus	Schwangerschaftskomplikationen (Aborte, Frühgeburtlichkeit)	Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom
	Hämolyse, Zytopenien	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
	Polyglobulie, Thrombozytose	myeloproliferative Neoplasie
hämorrhagische Diathese plus	zahlreiche Teleangiektasien	Morbus Osler-Weber-Rendu
	mikroangiopathische Erkrankung	thrombotische Mikroangiopathie
	lymphoproliferative Erkrankung	Immunthrombozytopenie
	ausgeprägte Thrombozytose	erworbenes von-Willebrand-Syndrom



**Tab. 27.2** Triage der Gerinnungsstörungen.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
intensivpflichtig bzw. Indikation zur Notfalltherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>schwerwiegende Blutung mit Gefährdung der Vitalfunktionen (hypovolämischer Schock, Kreislaufversagen)</li> <li>schwerwiegende Thromboembolie mit Gefährdung der Vitalfunktionen</li> <li>schwerwiegende Mikrozirkulationsstörung mit Gefährdung der Vitalfunktionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>schwerwiegende GI-Blutung oder ZNS-Blutung unter Antikoagulantientherapie</li> <li>zentrale Lungenarterienembolie mit drohendem Rechtsherzversagen</li> <li>dekomprimierte disseminierte intravasale Gerinnung mit Organversagen</li> <li>akute thrombotisch-thrombozytopenische Purpura</li> <li>schwerwiegende Blutung bei Autoimmunhämophilie</li> </ul>
Hospitalisation und rasches diagnostisches und/oder therapeutisches Vorgehen	<ul style="list-style-type: none"> <li>kurz zurückliegende schwerwiegende Blutung mit weiterem Überwachungsbedarf</li> <li>Blutung, die zur Verschlechterung anderer Erkrankungen führen kann</li> <li>Verschlussneigung mit Überwachungsbedarf</li> <li>Mikrozirkulationsstörung mit Überwachungsbedarf ohne akute Gefährdung der Vitalfunktionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kritische Muskelblutung bei Hämophilem</li> <li>Hb-wirksame GI-Blutung unter Thrombozytenaggregationshemmung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit</li> </ul>
ambulante Klärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Blutungsneigung unklarer Ätiologie</li> <li>Thromboseneigung unklarer Ätiologie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>moderate mukokutane Blutungsneigung</li> <li>zurückliegende perioperative Blutungskomplikationen</li> <li>zurückliegende rezidivierende Thromboembolien</li> <li>habituelle Aborte</li> <li>Hypermenorrhö ohne organische Ursache</li> </ul>

GI: gastrointestinal, ZNS: Zentralnervensystem

## 27.3 Thrombophilie

### 27.3.1 Symptome, Anamnese, Untersuchung

► **Symptomatik.** Klassische Manifestationen einer Thrombophilie sind tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenarterienembolien. Seltener kommen auch Thrombosen der oberen Extremität oder Sinusvenenthrombosen vor. Abdominalgefäßverschlüsse wie Portal- oder Mesenterialvenenthrombosen oder ein Budd-Chiari-Syndrom treten gehäuft auf dem Boden bestimmter Erkrankungen auf (myeloproliferative Neoplasien, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom). Erworbene Thrombophilien, wie das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom oder die heparininduzierte Thrombozytopenie, können daneben arterielle oder mikrovaskuläre Gefäßverschlüsse begünstigen.

► **Anamnese und Untersuchung.** Die Anamnese ist von zentraler Bedeutung für die Bewertung einer Thromboseneigung. Erfragt und festgestellt werden müssen:

- **Zahl der Thromboembolien:** Handelt es sich um das Erst- oder um ein Rezidivereignis?
- **Prädisponierende Faktoren:** Ob das Auftreten einer Thromboembolie von Risiko- oder Provokationsfaktoren begünstigt wurde, ist von großer Bedeutung und muss sorgfältig ermittelt werden. Da unprovizierte (idiopathische) Thromboembolien ein höheres Rezidiv-

risiko aufweisen als provizierte, beeinflusst dies die Dauer einer Antikoagulantientherapie wesentlich. Solche Faktoren können beispielsweise sein:

- eine vorangehende Immobilisation
- Operationen (wie z. B. Hüft- oder Kniegelenkprothesen-Operationen)
- Traumata
- hormonelle Einflüsse (östrogenhaltige Kontrazeption, Östrogensubstitution, androgene anabole Steroide)
- Schwangerschaft und Wochenbett
- Gipsverbände und gelenkübergreifende Ruhigstellung
- zentrale Venenkatheter
- Anwendung bestimmter Medikamente, wie z. B. eine Thalidomid- oder Lenalidomid- und Kortikosteroid-haltige Therapie des multiplen Myeloms oder Doxo-rubicin-haltige Chemotherapien
- Ist eine *Grundkrankung* bekannt, die mit einem erhöhten Thromboserisiko einhergeht, oder ergeben sich Hinweise auf eine solche? Dies können z. B. Tumorleiden, myeloproliferative Neoplasien, autoimmune oder chronisch entzündliche Erkrankungen sein. Auch eine ausgeprägte Adipositas wirkt sich thrombosebegünstigend aus.
- **Lokalisation und Ausdehnung der Thrombosen:** Beinvenenthrombosen von distaler, auf die Wade begrenzter Ausdehnung gehen mit einem geringeren Risiko für Rezidivereignisse einher als proximale Beinvenenthrombosen oder Lungenarterienembolien. Sinusvenenthrombosen und Thrombosen der oberen Extremität

**Tab. 27.3** Beispiele für Verfälschungen von Thrombophilie-Markern.

Einwirkung	Fehlermöglichkeit
akutes Stadium der Thromboembolie	• vermindertes Antithrombin, Protein C, Protein S möglich
Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten	• vermindertes Protein C, Protein S möglich
Antikoagulation mit direktem Faktor Xa-Antagonisten	• falsch-pathologisches Lupus-Antikoagulans möglich • falsch-normale APC-Ratio, Protein-C- und Protein-S-Aktivität möglich • falsch-hohe Antithrombin-Aktivität möglich
Heparintherapie, i. v. Thrombolyse	• vermindertes Antithrombin möglich
Schwangerschaft	• vermindertes Protein S möglich
APC: aktiviertes Protein C	

neigen vergleichsweise selten zu Rezidiven. Auch dies kann die Dauer einer Antikoagulantientherapie mitbestimmen.

- **Familienanamnese:** Ist eine familiäre Belastung mit Thromboembolien zu erkennen? In diesem Zusammenhang sollten die Anzahl der betroffenen Familienmitglieder und das Alter, in dem die Erkrankung auftrat, erfragt werden.
- **Geschlecht:** Das Risiko von Rezidivereignissen ist für Männer etwa 2- bis 3-fach höher als für Frauen.
- **Alter:** Das jährliche Basisrisiko für Thromboembolien steigt im Laufe des Lebens an und beträgt etwa 1 : 100 000 im Kindesalter, 1 : 1000 im jüngeren Erwachsenenalter und 1 : 100 im höheren Alter. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine schwerwiegende hereditäre Thrombophilie wie ein Antithrombin-Mangel vorliegt, ist geringer, wenn das Erstereignis erst in höherem Alter auftritt.
- **Schwangerschaften und Aborte:** Schwangerschaftskomplikationen wie Spätaborte oder rezidivierende Frühaborte können Hinweis auf ein Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom sein.
- **Bestätigung der Thromboembolie:** Die klinische Diagnose wie auch der klinische Ausschluss einer Thrombose oder Embolie sind unzuverlässig. Daher ist stets eine Objektivierung der klinischen Verdachtsdiagnose zu fordern. Beinvenenthrombosen werden meist duplexsonografisch gesichert, seltener auch phlebografisch, Lungenarterienembolien meist computertomografisch, seltener auch szintigrafisch oder angiografisch.
- **Therapie der Thromboembolien:** Welche Antikoagulanzien wurden für welche Dauer verabreicht? Sind Thromboembolien trotz therapeutischer oder prophylaktischer Antikoagulation aufgetreten? War dies während einer Heparingabe der Fall, so sollte an die Möglichkeit einer heparininduzierten Thrombozytopenie gedacht werden. Im Übrigen können verschiedene Parameter einer Laborabklärung auf Thrombophilien durch die Einwirkung von Antikoagulanzien verfälscht werden.

## 27.3.2 Laborabklärung auf Thrombophilien

Es handelt sich um spezialisierte Laboruntersuchungen, deren Indikationsstellung, Durchführung und Bewertung eine besondere Expertise erfordern. Validität und Bewertung der Befunde hängen in hohem Maße von der Kenntnis der klinischen Umstände und der präanalytischen und analytischen Bedingungen, unter denen diese zu Stande gekommen sind, ab. Nur bei einem Teil der Patienten mit Thromboembolien wird eine Thrombophilie nachgewiesen, sodass das unauffällige Ergebnis einer Laborabklärung das Vorhandensein einer hereditären oder erworbenen Thromboseneigung nicht ausschließt.

► **Zeitpunkt.** Zeitpunkt und präanalytische Bedingungen einer Laborabklärung auf Thrombophilien können deren Aussagekraft erheblich beeinflussen (► Tab. 27.3). Dies ist insbesondere dann zu berücksichtigen, wenn eine Abklärung im akuten Stadium eines Gefäßverschlusses oder unter dem Einfluss von Antikoagulanzien erfolgt. Grundsätzlich sollten auffällige Werte unter geeigneten Bedingungen kontrolliert werden, bevor eine Diagnose gestellt wird (Abstand von mindestens 2–3 Wochen nach einem akuten Verschlusereignis, 2–4 Wochen nach einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten und 1 Woche nach dem Ende einer Heparintherapie). Erfolgt die Untersuchung während der Einnahme eines direkten oralen Faktor-Xa- oder Thrombin-Antagonisten wie Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban oder Dabigatran, so sollte die Blutprobe zum Zeitpunkt des niedrigsten Plasmaspiegels 12–24 h nach der letzten Einnahme abgenommen werden.



### Merke

Die Durchführung und Bewertung von Gerinnungsuntersuchungen erfordern den Einbezug klinischer Umstände und präanalytischer Einflüsse.

## Hereditäre Thrombophilien

Nach gegenwärtiger Kenntnis ist der Stellenwert einer Untersuchung auf hereditäre Thrombophilien für die Einschätzung des Risikos venöser Rezidivthrombosen gering. Relevanter sind klinische Faktoren wie spontanes Auftreten der Thromboembolie oder männliches Geschlecht. Auch in Bezug auf arterielle Gefäßverschlüsse ist der Wert einer solchen Untersuchung fraglich.

Das Spektrum hereditärer Thrombophilien mit gesicherter Evidenz ist überschaubar. Nach ihrer Pathophysiologie können diese in seltene, aber schwerwiegendere Mangelzustände natürlicher Gerinnungsinhibitoren (Antithrombin-, Protein-C- und Protein-S-Mangel), mit hoher Prävalenz vorkommende, aber weniger schwerwiegende Punktmutationen von Gerinnungsfaktoren (Faktor-V-Leiden-Mutation [Faktor V G1691A bzw. R506Q], Prothrombin-Mutation [Faktor II G20210A]) und sonstige Mechanismen wie bestimmte kongenitale Dysfibrinogenämien unterteilt werden. Diese hereditären Thrombophilien werden zumeist in heterozygoter Anlage angetroffen, selten aber auch homozygot oder kombiniert und sind dann mit einem höheren Thromboembolierisiko assoziiert (► Tab. 27.4).

► **Indikationen.** Indikationen und Umfang einer Laborabklärung auf hereditäre Thrombophilien werden kontrovers diskutiert. Eine Übersicht internationaler Leitlinien mit Konsequenzen für die Thromboembolieprophylaxe findet sich bei [10]. Konsens besteht darüber, dass die unselektive Abklärung aller Patienten nach einer ersten venösen Thromboembolie nicht sinnvoll ist. Abgeklärt werden sollten stattdessen bestimmte Patientengruppen, sofern ein Einfluss auf die weitere Behandlung zu erwarten ist. Dies können sein:

- Patienten mit einer Thromboembolie in jungem Alter (unter 40–50 Jahren, nicht einheitlich definiert)
- Patienten mit deutlicher familiärer Belastung
- Neugeborene und Kinder mit einer Purpura fulminans sowie Erwachsene, die unter Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten Hautnekrosen entwickeln (Protein-C- oder Protein-S-Mangel)
- asymptomatische Verwandte von Patienten mit hereditären Thrombophilien, insbesondere solche mit hohem Risiko, wie Antithrombin-, Protein-C- oder Protein-S-Mangel (fokussierte Abklärung)
- Frauen/Schwangere, deren Erstereignis mit einem nur milden prädisponierenden Faktor vergesellschaftet war
- Frauen/Schwangere mit erstgradigen Verwandten, bei denen eine erste Thromboembolie unprovokiert oder assoziiert mit einer Schwangerschaft, der Anwendung östrogenhaltiger Kontrazeptiva oder einem nur milden prädisponierenden Faktor assoziiert war
- Patienten mit Thrombosen an ungewöhnlicher Lokalisation

## Erworrene Thrombophilien

Zu diesen zählt man im Wesentlichen:

- Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom
- myeloproliferative Neoplasien (MPN)
- heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)
- paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

## Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom

Als Autoimmunerkrankung des Hämostasesystems tritt dieses primär auf oder sekundär auf dem Boden einer anderen Erkrankung, wie beispielsweise eines systemischen Lupus erythematoses. Nach den Konsenskriterien der Sapporo-Klassifikation erfordert die Diagnose den min-

Tab. 27.4 Hereditäre Thrombophilien [19].

		Prävalenz (%)		jährliches Thromboserisiko (%) (Personen ohne vorherige VTE)			
	Normal-bevölkerung	Patienten mit erster VTE		insgesamt	Schwangerschaft	OH	HT
kein Defekt	85	50		0,01	0,1	0,02	0,32**
FVL heterozygot	3–7	10–20		0,05** 0,1–0,2*	0,2** 2,1*	0,1** 0,48*	1,6**
PT heterozygot	1–3	5–6		0,13*	0,5**	0,07	n.b.
Protein-C-Mangel	0,2–0,5	2–3		0,7*	1,7*	n.b.	n.b.
Protein-S-Mangel	0,2–0,5	2–3		0,8*	6,6*	n.b.	n.b.
Antithrombin-Mangel	0,1–0,3	1–2		1,7*	3*, 40**	n.b.	n.b.
FVL homozygot	0,1	1,5		0,8	8–16	n.b.	n.b.
FVL/PT kombiniert heterozygot	0,1	2		0,42*	4%*	0,17**	n.b.

\* Familienscreening, \*\* Case-Control-Studien

FVL: Faktor-V-Leiden (FV G1691A), HT: Hormonersatztherapie, n.b.: nicht bekannt, OH: Ovulationshemmer, PT: Prothrombin-Mutation (FII G20210A), VTE: venöse Thromboembolie

**Tab. 27.5** Konsens-Diagnosekriterien des Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms nach der Sapporo-Klassifikation, Revision 2006 [20].

Kriterien	
klinisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gefäßverschlüsse: ≥ 1 bestätigtes vaskuläres Verschlussereignis in beliebigem Gewebe oder Organ (venös, arteriell, mikrovaskulär)</li> <li>oder/und</li> <li>• definierte Schwangerschaftskomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ ≥ 1 Abort eines morphologisch unauffälligen Fetus in der ≥ 10. SSW oder</li> <li>◦ ≥ 1 Frühgeburt eines morphologisch unauffälligen Fetus in der &lt; 34. SSW wegen Eklampsie/schwerer Präeklampsie/Plazentainsuffizienz oder</li> <li>◦ ≥ 3 konsekutive Aborte &lt; 10. SSW ohne fassbare hormonelle oder chromosomale Ursache</li> </ul> </li> </ul>
und	
Labor	zu mindestens 2 Gelegenheiten im Abstand von mindestens 12 Wochen Nachweis von Lupus-Antikoagulans und/oder höhertitrigen anti-Cardiolipin- und/oder anti-β2-Glykoprotein-I-Antikörpern der Isotypen IgG oder IgM

SSW: Schwangerschaftswoche

**Tab. 27.6** Klinische Manifestationen des Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms. Manche Patienten entwickeln mehr als ein Symptom. Nicht alle aufgeführten Symptome sind Bestandteil der revidierten Kriterien der Sapporo-Klassifikation [7], [8] (Quelle: [5]).

Symptome	Patienten (% der Kohorte)
tiefe Venenthrombose	21 (2,1 %)
Thrombozytopenie (< 100 G/l)	37 (3,7 %)
Livedo reticularis	26 (2,6 %)
Insult	24 (2,4 %)
Thrombophlebitis	9 (0,9 %)
transitorische ischämische Attacke	23 (2,3 %)
hämolytische Anämie	9 (0,9 %)
Lungenembolie	21 (2,1 %)
Hautulzera	17 (1,7 %)
Epilepsie	17 (1,7 %)
Herzinfarkt	9 (0,9 %)
Herzklappenveränderungen (inkl. Vegetationen)	31 (3,1 %)
Frühaborte	18 (1,8 %)
Spätaborte	7 (0,7 %)
Frühgeburtlichkeit	28 (2,8 %)
Wachstumsretardierung	11 (1,1 %)

destens zweimaligen Nachweis bestimmter Antiphospholipid-Antikörper und das Vorhandensein definierter klinischer Manifestationen (► Tab. 27.5). Häufige Manifestationen und Selektionskriterien für die Labordiagnostik zeigen ► Tab. 27.6 und ► Tab. 27.7. Nach einem ersten Gefäßverschluss ist allgemein ein hohes Rezidivrisiko zu erwarten, sodass in vielen Fällen eine unbefristete Antikoagulation empfohlen wird.

### Myeloproliferative Neoplasien

Venöse oder arterielle Thromboembolien sind die Hauptkomplikation myeloproliferativer Neoplasien (MPN) wie Polycythaemia vera oder essenzielle Thrombozythämie. Insbesondere Verschlüsse von Abdominalgefäß en wie

**Tab. 27.7** Selektionskriterien für die Labordiagnostik auf Antiphospholipid-Antikörper (Quelle: [5]).

Empfehlungsgrad	Patienten
niedrig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• venöse/arterielle Thrombosen bei älteren Patienten (&gt; 50 Jahre)</li> </ul>
moderat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zufallsbefund aPTT-Verlängerung bei asymptomatischen Personen</li> <li>• getriggerte Thrombosen bei jungen Patienten (&lt; 50 Jahre)</li> <li>• ≥ 3 Frühaborte vor der 10. SSW</li> </ul>
hoch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• spontane arterielle/venöse Thrombosen bei jungen Patienten</li> <li>• Thrombose an ungewöhnlicher Lokalisation</li> <li>• Spätaborte, intrauteriner Fruchttod</li> <li>• jede Thrombose oder vaskuläre Schwangerschaftskomplikation bei einer Frau mit einer Autoimmunerkrankung</li> </ul>

SSW: Schwangerschaftswoche

Portal- oder Mesenterialvenenthrombosen oder ein Budd-Chiari-Syndrom weisen eine Assoziation mit MPN auf. Treten solche atypischen Thrombosen auf oder werden Blutbildveränderungen wie eine Polyglobulie oder Thrombozytose beobachtet, so sollte dies Anlass zur zielgerichteten Abklärung geben. Diese umfasst die Suche nach Mutationen von Janus-Kinase 2 (JAK2), Calreticulin oder MPL (Thrombopoietin-Rezeptor) und ggf. die Untersuchung des Knochenmarks.

### Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)

Diese ausgeprägt prothrombotische unerwünschte Nebenwirkung einer Heparintherapie kann Ursache einer venösen, arteriellen und mikrovaskulären Verschlussneigung sein. Sie beruht auf der Bildung thrombozytenaktivierender IgG-Antikörper gegen Komplexe aus Plättchenfaktor 4 (PF4) und Heparin. Im typischen Fall ist zwischen Tag 5 und 10 der Heparinexposition ein Abfall der Thrombozytenzahl zu beobachten, bei Sensibilisierung infolge kürzlicher Vorexposition bereits innerhalb des

**Tab. 27.8** 4T-Score zur Ermittlung der Vortestwahrscheinlichkeit einer heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) [16], [28].

Kriterien	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
Thrombozytopenie	>50 % Abfall, Nadir > 20 G/l	30–50 % Abfall oder Nadir 10–19 G/l	Abfall < 30 % oder Nadir ≤ 10 G/l
Timing*	Tag 5–10 oder Tag 1 bei kürzlicher Heparinexposition	> Tag 10 oder unklar	< Tag 4 ohne kürzliche Heparinexposition
Thrombose	neue Thrombose oder anaphylaktoid Reaktion nach Heparinbolus	progrediente oder rekurrente Thrombose	keine
andere Ursache der Thrombozytopenie	keine	mögliche	bestimmte

**Bewertung:** 1–3 Punkte = niedrige, 4–5 Punkte = mittlere, 6–8 Punkte = hohe Wahrscheinlichkeit.

Ein niedriger Score hat einen hohen negativen prädiktiven Wert.

Falls die Ermittlung eines Scores Schwierigkeiten bereitet (z. B. wegen fehlender Thrombozytenwerte oder Vorliegen anderer Umstände, die zu einer Thrombozytopenie führen können) sowie bei mittlerer oder hoher Vortestwahrscheinlichkeit, ist eine weitergehende Abklärung indiziert.

\*Der Beginn der Heparingabe wird als Tag 0 gezählt.

ersten Tages nach Reexposition. Gefäßverschlüsse treten überwiegend mit oder nach dem Thrombozytenabfall auf, können diesem aber auch vorausgehen.

### Merke



Um Laborbefunde von unklarer klinischer Wertigkeit zu vermeiden, sollte dem Labortest auf PF4/Heparin-Antikörper stets die Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit für eine HIT mittels eines validierten Scores vorausgehen, beispielsweise des 4T-Scores (► Tab. 27.8).

## Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Durch das Fehlen membranständiger Komplementregulatoren kommt es zu einer übermäßigen Komplementaktivität mit intravasaler Hämolyse, Zytopenien und einer ausgeprägten Thromboseneigung. Auch hier treten gehäuft Abdominalgefäßverschlüsse auf. Nach solchen sollte daher auch eine PNH gesucht werden (üblicherweise durchflusszytometrisch).

## 27.4 Hämorrhagische Diathesen

### 27.4.1 Symptome, Anamnese, Untersuchung

► **Symptomatik.** Zeichen einer hämorrhagischen Diathese ist eine abnorme Blutungsbereitschaft. In Abhängigkeit von der Lokalisation und Ausprägung des Hämostasedefekts kann eine schwerwiegende spontane Blutungsneigung bestehen, können nur milde Symptome auftreten oder können sich solche erst in Provokationssituationen wie beispielsweise bei Eingriffen bemerkbar machen.

Ursachen einer Blutungsneigung können angeboren oder erworben sein und können verschiedene Komponenten des Hämostasesystems betreffen:

- **Faktoren der plasmatischen Gerinnung:** Prominentes Beispiel ist die Hämophilie, die auf einem angeborenen Mangelzustand des Gerinnungsfaktors VIII (Hämophilie A) oder IX (Hämophilie B) beruht.
- **Adhäsviproteine:** Prominentes Beispiel ist das von-Willebrand-Syndrom, das auf einer Verminderung oder einem Defekt des von-Willebrand-Faktors beruht.
- **Thrombozyten:** Sowohl ihre Verminderung als auch eine Störung ihrer Funktion kann sich blutungsbegünstigend auswirken. Ein Beispiel der ersten Kategorie ist die Immunkomplexthrombozytopenie, die auf einer Autoantikörperbildung gegen Thrombozytentypogene beruht. Beispiele der zweiten Kategorie sind hereditäre Thrombozytopathien wie die Thrombasthenie Glanzmann oder das Bernard-Soulier-Syndrom. Weitaus häufiger sind Thrombozytenfunktionsstörungen medikamentös verursacht, etwa als Folge der Einnahme von Analgetika wie Azetylsalizylsäure.
- **Fibrinolytisches System:** Prominentes Beispiel ist die Hyperfibrinolyse, die bei einer Promyelozytenleukämie oder einer disseminierten intravasalen Gerinnung auftreten kann.
- **Gefäße:** Prominentes Beispiel ist die hämorrhagische hereditäre Teleangiektasie (Morbus Osler-Weber-Rendu), die auf der Ausbildung von Teleangiektasien in verschiedenen Geweben beruht.

► **Anamnese und Untersuchung.** Anamnese und klinische Untersuchung sind von zentraler Bedeutung für die Bewertung einer Blutungsneigung, für ihre Lokalisierung im Hämostasesystem und für die Festlegung der Richtung und Ausdehnung einer Labordiagnostik. Zur Evaluation der Schwere von Blutungssymptomen stehen standardisierte Fragebögen zur Verfügung. Beispielhaft ist das *Bleeding Assessment Tool* der *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH-BAT) zu nennen, das

**Tab. 27.9** Übersicht der verschiedenen Blutungstypen und der zugrunde liegenden möglichen Gerinnungsstörungen.

Blutungstyp	Beschreibung	Lokalisation	Gerinnungsstörung
Petechien (► Abb. 27.3 und ► Abb. 27.4)	stecknadelkopfförmige, punktförmige Blutung	oft in Gruppen, Extremitäten	Thrombozytopathie, Thrombozytopenie
Purpura (► Abb. 27.5)	kleinfleckige Kapillarblutungen der Haut und Schleimhäute, größer als Petechien	v. a. untere Extremitäten, nicht zu verwechseln mit Teleangiektasien	Thrombozytopathie, Thrombozytopenie, Vaskulopathie
Suffusionen, Ekchymosen (► Abb. 27.6)	flächenhafte Blutungen, oft nach leichten Traumata, keine palpable Blutansammlung	Vorderarme, Beine	Thrombozytopathie, Thrombozytopenie, Vaskulopathie
Hämatom (► Abb. 27.7 und ► Abb. 27.8)	Blutung in die Haut und Subkutis, z. T. in den Muskel, palpable Blutung mit Schwellung	oft nach Traumata oder spontan, z. B. in die Bauchhaut bei Antikoagulation und Husten	plasmatische Gerinnungsstörung
Einblutungen in Organe, z. B. Hämarthros	Schwellung, Funktionseinbuße	Gelenke (v. a. bei Hämophilie), Gehirn (z. B. Antikoagulation)	plasmatische Gerinnungsstörung

primär für Kinder und Erwachsene mit einer vermuteten hereditären Blutungsneigung entwickelt wurde ([21] s. auch [http://c.ymcdn.com/sites/www.isth.org/resource/resmgr/ssc/isth-ssc\\_bleeding\\_assessment.pdf](http://c.ymcdn.com/sites/www.isth.org/resource/resmgr/ssc/isth-ssc_bleeding_assessment.pdf)).

Erfragt und festgestellt werden müssen:

- **Schweregrad der Blutungsneigung:** Handelt es sich um milde Symptome wie Blutergüsse nach Traumata, auch Bagatelltraumata, eine Epistaxis oder Menorrhagien moderater Ausprägung, oder sind schwerwiegende Blutungen beispielsweise in Gelenke, Muskulatur usw. aufgetreten?
- **Alter der Erstmanifestation:** Besteht die Blutungsneigung bereits seit dem Kindesalter, so spricht dies eher für eine angeborene Hämostasestörung. Manifestiert sie sich erst im fortgeschrittenen Lebensalter, so weist dies eher auf eine erworbene Störung hin. Zu beachten ist aber, dass sich bei hereditären Störungen die Blutungsschwere im Laufe des Lebens verändern kann. Auch können Einflüsse, die zur Manifestation einer hereditären Störung beitragen, mitunter erst im Laufe des Lebens oder gar im höheren Alter auftreten (beispielsweise Sportverletzungen, Entbindungen, operative Eingriffe, duale Thrombozytenaggregationshemmung nach Einlage intrakoronarer Stents).
- **Spontane oder provozierte Manifestation:** Schwerwiegende Defekte der Hämostase neigen zum spontanen Auftreten von Blutungen, beispielsweise als Gelenkeinblutungen bei Patienten mit einer schweren Hämophilie. Weniger ausgeprägte Defekte wie ein mildes von-Willebrand-Syndrom oder eine milde Hämophilie manifestieren sich nicht selten erst bei Beanspruchung der Hämostase etwa im Rahmen eines operativen Eingriffs.
- **Familienanamnese:** Weisen Verwandte eine vergleichbare Blutungsneigung auf, so deutet dies auf eine hereditäre Hämostasestörung hin. Zu beachten ist, dass die Penetranz von Hämostasedefekten sehr unterschiedlich sein kann.



Abb. 27.3 Petechiale Hautblutungen bei Thrombozytopenie.

- **Geschlechtspräferenz:** Beispielsweise wird die Hämophilie A oder B geschlechtsgebunden (X-chromosomal) vererbt, sodass in betroffenen Familien Männer symptomatisch sind. Dagegen wird ein von-Willebrand-Syndrom autosomal vererbt und betrifft beide Geschlechter.
- **Blutungsmuster:** Dieses kann je nach betroffener Hämostasekomponente große Unterschiede aufweisen (► Tab. 27.9). So treten beim von-Willebrand-Syndrom vorwiegend mukokutane Blutungen auf, kaum aber die für eine schwere Hämophilie typischen Gelenk- und Muskelblutungen. Petechiale Blutungen an Haut und Schleimhäuten wiederum sind typischer Ausdruck einer Thrombozytopathie oder -penie (► Abb. 27.3 und ► Abb. 27.4). Auch das betroffene Gewebe ist von Bedeutung; so begünstigen Eingriffe in Fibrinolyseaktuator-reichen Geweben wie Lunge, Uterus oder Prostata die Manifestation einer milden Blutungsneigung.
- Ist eine **Grunderkrankung** bekannt, die mit einem erworbenen Hämostasedefekt einhergehen kann, oder ergeben sich Hinweise auf eine solche? Beispiele sind Tumorleiden bei Patienten mit einer Autoimmunhäm-



**Abb. 27.4 Ausgeprägtes Rumpel-Leede-Phänomen.** Es ist vor allem positiv bei thrombozytären oder vaskulären Ursachen einer Blutungsneigung. Nach Anlegen einer Blutdruckmanschette und Kompression mit einem Druck zwischen arteriellem und diastolischem Blutdruck treten nach maximal 5 min petechiale Hautblutungen auf.



**Abb. 27.5 Purpura am Unterschenkel.** Patient mit Immunkomplex-thrombopenie. Feine flohstichartige Blutungen.



**Abb. 27.6 Petechien und flächenhafte Hautblutungen (Sufusionen) sowie thrombotische Verschlüsse der Hautgefäß. Patientin mit Meningokokkensepsis (sog. Purpura fulminans). Frische Fingerendgliednekrose am Mittelfinger.**

philie, myelo- oder lymphoproliferative oder autoimmune Erkrankungen bei einem erworbenen von-Willebrand-Syndrom, ein myelodysplastisches Syndrom mit Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion oder eine Promyelozytenleukämie mit ausgeprägter Hyperfibrinolyse.

- **Medikamente:** Zahlreiche Medikamente können Ursache einer Thrombozytenfunktionsstörung sein (s. ▶ Tab. 27.15). Antikoagulanzien bewirken eine gezielte und dosierte Hemmung der plasmatischen Gerinnung (s. ▶ Tab. 27.17 und ▶ Tab. 27.18). Insbesondere beim Hinzutreten komplizierender Faktoren kann diese das beabsichtigte Maß überschreiten.
- Ergeben sich Hinweise auf eine *vaskuläre hämorrhagische Diathese*? Beispiele sind multiple Teleangiektasien an Haut und Schleimhäuten als Hinweis auf eine hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Morbus Osler-Weber-Rendu, ▶ Abb. 27.9) oder hypermobile Gelenke und eine überdehnbare Haut als Hinweis auf ein Ehlers-Danlos-Syndrom.



Abb. 27.7 Frisches Hämatom bei einer plasmatischen Gerinnungsstörung. Antikoagulanzenblutung in den Unterschenkel.

## 27.4.2 Laborabklärungen auf eine Blutungsneigung

Auch hierbei handelt es sich um z.T. hochspezialisierte Laboruntersuchungen, deren Indikationsstellung, Durchführung und Bewertung eine besondere Expertise erfordern. Validität und Bewertung der Befunde werden wesentlich von der Kenntnis der klinischen Umstände und der präanalytischen und analytischen Bedingungen, un-



Abb. 27.8 Großes Hämatom der linken Hand bei einer kombinierten Störung der primären und sekundären Hämostase. Der Patient hatte eine Abciximab-induzierte (chimärischer Anti-GPIIb-IIIa-Rezeptor-Antikörper) Thrombozytopenie und erhielt gleichzeitig Azetylsalizylsäure, Clopidogrel und Heparin.



Abb. 27.9 Morbus Osler-Weber-Rendu. Teleangiektasien an der Unterlippe und der Zunge.

ter denen diese Zustände gekommen sind, beeinflusst. Zu beachten ist, dass eine Vielzahl endogener und exogener Einflüsse einen milden Hämostasedefekt maskieren kann, beispielsweise der physiologische Anstieg des von-Willebrand-Faktors im Rahmen einer Akutphasenreaktion oder Schwangerschaft.

## Globaltests der plasmatischen Gerinnung

Quick-Test (Thromboplastinzeit, engl. Prothrombin Time), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und Thrombinzeit erfassen mehrere Schritte der plasmatischen Gerinnung zugleich. Sie werden daher als Globaltests bezeichnet.

- Der Quick-Test wird zum Monitoring einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten eingesetzt. Um die Vergleichbarkeit von Messergebnissen verschiedener Laboratorien zu gewährleisten, wird über die INR (*International Normalized Ratio*) Bezug auf ein WHO-Referenz-Thromboplastin genommen. Daneben wird der Quick-Test als Suchtest auf einen Faktorenmangel im extrinsischen Teil der Gerinnung eingesetzt, bei Verdacht auf einen

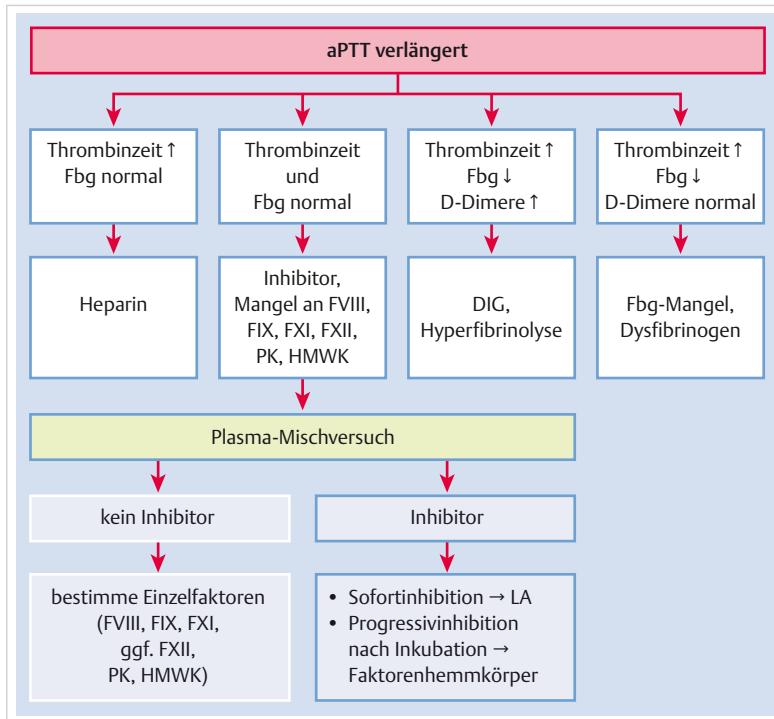


Abb. 27.10 Beispielhafte Abklärung einer verlängerten aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT). DIC: disseminierte intravasale Gerinnung, F: Faktor, Fbg: Fibrinogen, HMWK: High Molecular Weight-Kinogen, LA: Lupus-Antikoagulans, PK: Präkallikrein

IV

Vitamin-K-Mangel oder zur Beurteilung der Leberfunktion. Als einziger Globaltest reagiert der Quick-Test auf eine Verminderung des Faktors VII. Er erfasst aber nicht die Faktoren VIII, IX und XI, zeigt also eine Hämophilie nicht an.

- Die *aPTT* dient als Suchtest auf einen Faktorenmangel im intrinsischen Teil der Gerinnung, insbesondere auf einen Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Mangel. Die *aPTT* wird in Form eines Plasmamischversuchs zur Suche nach pathologischen Inhibitoren wie einem Lupus-Antikoagulans oder einem Faktorenhemmkörper (z. B. Faktor-VIII-Autoantikörper bei der erworbenen Hämophilie) eingesetzt. Sie findet daneben zur Überwachung einer Heparintherapie Verwendung (► Abb. 27.10).
- Die *Thrombinzeit* erfasst die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin nach Zugabe von Thrombin als letzten Schritt des Gerinnungsablaufs. Sie kann zur Überwachung einer Heparintherapie und zur Steuerung fibrinolytischer Therapien eingesetzt werden. Sie erfasst die Einwirkung direkter Thrombin-Inhibitoren (Dabigatran, Argatroban, rekombinante Hirudine) und eignet sich diesbezüglich als Ausschluss test (s. ► Tab. 27.18). Ferner zeigt sie eine Heparinkontamination der Blutprobe an. Diagnostisch dient sie als Suchtest auf eine Störung der Fibrinpolymerisation, wie sie bei Dysfibrinogenämie oder hoher Plasmakonzentration von Fibrinogenspaltprodukten oder Paraprotein auftreten kann.

#### ► Limitationen.

- Der Gerinnungsablauf aller 3 Globaltests hängt von der Anwesenheit des Substrats Fibrinogen ab. Bei aus-

geprägtem Fibrinogenmangel kann sich daher ihre Gerinnungszeit erheblich verlängern. Umgekehrt können sie bei einer weniger starken, klinisch aber bereits relevanten Fibrinogenverminderung noch normal ausfallen.

- Zu beachten ist, dass die Globaltests nicht sehr empfindlich auf milde Faktorenmangelzustände reagieren und ihr normwertiger Ausfall ein mildes Blutungsleiden nicht ausschließt.
- Die Globaltests bilden einen Faktor-XIII-Mangel gar nicht, eine Verminderung des von-Willebrand-Faktors nur bei schwerer Ausprägung über eine sekundäre Verminderung des Faktors VIII ab. Siehe auch [18].

## Einzelfaktoren der Gerinnung

Die Messung einzelner Gerinnungsfaktoren (Faktor II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII und Fibrinogen) dient zum Nachweis und zur Charakterisierung eines hereditären oder erworbenen Faktorenmangels, ferner zur Überwachung einer Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktorenkonzentraten. Die hierfür eingesetzten Tests erfassen den Zeitpunkt des Gerinnungseintritts oder die Umwandlung eines chromogenen Substrats in Abhängigkeit von der Restaktivität des jeweiligen Faktors. Immunologische Methoden dienen zur Bestimmung der Antigenkonzentration.

- **Hämophilie A und B.** Prototypisch für einen *angeborenen* Faktorenmangelzustand ist die Hämophilie. Sie beruht auf dem kongenitalen Mangel des Gerinnungsfaktors

**Tab. 27.10** Schweregrade der Hämophilie gemäß International Society on Thrombosis and Haemostasis [29].

Schweregrad der Hämophilie	Faktor-VIII- bzw. -IX-Restaktivität
schwer	< 1 %
mittelschwer	1–5 %
mild	> 5–< 40 %

VIII (Hämophilie A) oder IX (Hämophilie B). Ihr Schweregrad wird durch die Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Restaktivität bestimmt (► Tab. 27.10). Für einige Gerinnungsfaktoren ist die Korrelation zwischen ihrer Restaktivität und dem Ausmaß einer Blutungsneigung deutlich variabler, beispielsweise Faktor VII oder Faktor V.

Bei der schweren Hämophilie können spontane Blutungen in Gelenke (bevorzugt Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenke), Muskulatur und Weichgewebe oder an anderer Lokalisation auftreten. Bei der mittelschweren Hämophilie ist die Blutungsneigung bereits geringer ausgeprägt; Gelenkblutungen treten etwas seltener auf und sind dann eher traumatisch verursacht. Die milde Hämophilie führt vergleichsweise selten zu unverhältnismäßigigen spontanen oder Gelenkblutungen; unerkannt kann sie aber bei Eingriffen mit ernsthaften Blutungskomplikationen einhergehen.

► **Autoimmunhämophilie.** Prototypisch für eine *erworbene* Störung der plasmatischen Gerinnung ist die Autoimmunhämophilie, die auf der Bildung inhibierender Autoantikörper gegen endogenen Faktor VIII beruht. Sie neigt nicht zu den für die angeborene Hämophilie typischen Gelenkblutungen, vielmehr sind ausgedehnte Blutungen ins Subkutangewebe charakteristisch. Selbst kleine Verletzungen können schwerwiegende Blutungen nach sich ziehen. Generell ist der Schweregrad der Blutungen variabel und korreliert nicht gut mit der Faktor-VIII-Restaktivität oder dem Inhibitor-Titer. Etwa bei der Hälfte der Patienten tritt die Autoimmunhämophilie auf dem Boden einer anderen Krankheit auf (z.B. Malignom, Autoimmunerkrankung, auch Schwangerschaft), bei der anderen Hälfte idiopathisch. Leitbefund ist eine isolierte Verlängerung der aPTT in Verbindung mit einer neu aufgetretenen Blutungsneigung. Im aPTT-Plasmamischversuch ist nach Inkubation von Normalplasma mit Patientenplasma eine Inhibitorwirkung abzulesen; weiterführende Untersuchungen weisen eine Faktor-VIII-Verminderung und einen Faktor-VIII-inhibierenden Autoantikörper nach.

## Von-Willebrand-Syndrom

Das von-Willebrand-Syndrom (VWS) ist eine komplexe Hämostasestörung. Es geht auf quantitative und/oder qualitative Defekte des von-Willebrand-Faktors (VWF) zurück, eines hochmolekularen multimeren Adhäsivproteins. Im Unterschied zur Hämophilie A ist der Erbgang

**Tab. 27.11** Klassifikation des von-Willebrand-Syndroms der International Society on Thrombosis and Haemostasis. (Quelle: [22]).

Typ	Beschreibung
1	partieller quantitativer Mangel des VWF
2	qualitative Defekte des VWF
• 2A	verminderte VWF-abhängige Plättchenadhäsion bei selektiver Verminderung der großen VWF-Multimere
• 2B	erhöhte Affinität des VWF zum thrombozytären GP Ib
• 2M	verminderte VWF-abhängige Plättchenadhäsion ohne selektive Verminderung der großen VWF-Multimere
• 2N	deutlich verminderte Bindungsaffinität des VWF für Faktor VIII
3	praktisch vollständiges Fehlen des VWF

GP Ib: Glykoprotein Ib, VWF: von-Willebrand-Faktor

autosomal, sodass beide Geschlechter betroffen sind. Der klinische Schweregrad kann innerhalb einer betroffenen Familie unterschiedlich ausgeprägt sein. Das VWS ist das weltweit häufigste angeborene Blutungsleiden. Eine seinem milden Typ 1 entsprechende laboranalytische Konstellation – die nicht mit der Diagnose eines VWS gleichzusetzen ist – wird bei etwa 1 % der Bevölkerung gefunden, eine klinisch relevante Ausprägung aber nur bei einem kleinen Teil (1 : 3 000 bis 1 : 10 000).

► **Diagnostik.** Die Diagnostik des VWS ist komplex. Klinische Manifestationen und Laborparameter sind heterogen und zeigen eine beträchtliche interindividuelle und intraindividuelle Variabilität. Überdies wird das VWS in 3 Hauptkategorien (Typ 1, 2, 3) und der Typ 2 in 4 Subtypen (2A, 2B, 2M, 2N) eingeteilt, die unterschiedliche Phänotypen und pathophysiologische Mechanismen abbilden (► Tab. 27.11). Da jeweils unterschiedliche Schweregrade der Blutungsneigung und Konsequenzen für Therapie und Prophylaxe resultieren, muss neben der Diagnose eines VWS immer auch dessen Subtyp bestimmt werden.

Ein von-Willebrand-Syndrom tritt auch *erworben* auf dem Boden verschiedener Erkrankungen auf, beispielsweise bei myelo- oder lymphoproliferativen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematodes oder Herzklappenfehlern. Laborbefunde und klinische Manifestationen können denen des angeborenen von-Willebrand-Syndroms gleichen.

### Merke

Die Diagnose eines von-Willebrand-Syndroms erfordert immer die Bestimmung des Typs und Subtyps.



Labortests messen (► Tab. 27.12 und ► Tab. 27.13)

- die Plasmakonzentration des VWF (VWF-Antigen-Konzentration),
- seine verschiedenen Funktionen (Interaktion mit Plättchenrezeptoren [VWF-Aktivität oder Ristocetin-Cofaktor-aktivierung], adhäsive Eigenschaften, Fibrinogen-Brückenzug-Funktion).

## Gerinnungsstörungen

IV

**Tab. 27.12** Diagnostik des von-Willebrand-Syndroms [6], [26].

Stufe der Diagnostik	Untersuchungen
orientierende Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnese (Eigen- und Familienanamnese)</li> <li>PFA-Verschlusszeit</li> <li>aPTT</li> <li>Plättchenzahl</li> </ul>
Bestätigungstests	<ul style="list-style-type: none"> <li>FVIII:C</li> <li>VWF:Ag</li> <li>VWF-Aktivität/VWF:RCO</li> <li>VWF:CB</li> </ul>
Spezialtests zur Subklassifizierung	<ul style="list-style-type: none"> <li>VWF-Multimerenanalyse</li> <li>VWF-Propeptid</li> <li>VWF:FVIIIB</li> <li>RIPA</li> <li>Molekulargenetische Untersuchungen</li> </ul>

aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, FVIII:C: Faktor-VIII-Aktivität, PFA: Platelet Function Analyzer, RIPA: Ristocetin-induzierte Plättchenagglutination, VWF:Ag: Antigenkonzentration des von-Willebrand-Faktors, VWF:CB: Kollagenbindungsaktivität des von-Willebrand-Faktors, VWF:FVIIIB: Bindungskapazität des von-Willebrand-Faktors für Faktor VIII, VWF:RCO: Ristocetin-Cofaktor-Aktivität des von-Willebrand-Faktors

**Tab. 27.13** Typische Befundkonstellationen der Varianten des von-Willebrand-Syndroms.

VWS-Typ	Erbgang	PFA	FVIII:C	VWF:Ag	VWF Akt./VWF:RCO	VWF:CB	RIPA	VWF:FVIIIB	Multimere im Plasma
1	AD	↑ / N	↓	↓	↓	↓	N / ↓	N	alle vorhanden
2A	AD/AR	↑	↓ / N	↓	↓	↓	↓ / N	N	große und ggf. mittel-große fehlen
2B	AD	↑	↓ / N	↓ / N	↓	↓	↑ ↑	N	große fehlen
2M	AD	↑	↓ / N	↓	↓ / N	N / ↓	↓ / N	N	alle vorhanden
2N	AR	N	↓ ↓	N / ↓	N / ↓	N / ↓	N	↓ ↓	alle vorhanden
3	AR	↑ ↑	↓ ↓	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.

AD: autosomal-dominant, AR: autosomal-rezessiv, FVIII:C: Faktor-VIII-Aktivität, n.n.: nicht nachweisbar, N: normal, PFA: Verschlusszeit im Platelet Function Analyzer, RIPA: Ristocetin-induzierte Plättchenagglutination, VWF:Ag: Antigenkonzentration des von-Willebrand-Faktors, VWF:Akt./VWF:RCO: GPIb-Interaktion des von-Willebrand-Faktors, VWF:CB: Kollagenbindungsaktivität des von-Willebrand-Faktors, VWF:FVIIIB: Bindungskapazität des von-Willebrand-Faktors für Faktor VIII

tor-Aktivität] oder mit subendothelialem Kollagen [Kollagenbindungsaktivität]; Bindungskapazität des VWF für Faktor VIII),

- seinen Umsatz (VWF-Propeptid),
- das Vorhandensein seiner hämostatisch relevanten großen Multimere und seine strukturelle Integrität (VWF-Multimerenanalyse).
- Zur Abklärung spezieller Fragestellungen kann eine *molekulargenetische Diagnostik* erfolgen. Da VWF zahlreichen endogenen und exogenen Einflüssen unterliegt, als Akutphasenprotein reagiert und seine Plasmakonzentration stark schwanken kann, ist zur korrekten Diagnosestellung die Einbeziehung der klinischen Situation und nicht selten eine wiederholte Testdurchführung erforderlich.

► **Symptome.** Die Symptomatik des VWS kann sich je nach Typ und Subtyp unterscheiden. Sie kann durch eine Störung der primären Hämostase bestimmt sein (Typ 1, 2A, 2B, 2M), als Folge eines sekundären FVIII-Mangels

aber auch Defekte sowohl der primären Hämostase als auch der plasmatischen Gerinnung zeigen (vor allem Typ 3). Beim mit ungenügender Faktor-VIII-Stabilisierung einhergehenden Typ 2N findet sich ein Defekt der plasmatischen Gerinnung, der sich wie eine milde Hämophilie äußern kann und eine wichtige Differenzialdiagnose zu dieser bildet. Hauptmanifestationsorte der Blutungen sind Haut und Schleimhäute. Blutungen in Gelenke und Weichteilgewebe treten in Abhängigkeit von einem sekundären Faktor-VIII-Mangel fast nur beim Typ 3 auf. Insbesondere beim milden Typ 1 zeigt sich der Hämostasedefekt oft erst unter Provokation, etwa bei Zahnerkrankungen oder Eingriffen.

► **Schwangerschaft.** Während der Schwangerschaft ist ab dem 2. Trimenon regelmäßig ein Anstieg des VWF zu beobachten, sodass beim milden Typ 1 zum Geburtstermin häufig ein normaler Spiegel erreicht wird. Da VWF nach der Entbindung wieder absinkt, können aber postpartale Blutungen auftreten.

Tab. 27.14 Angeborene Thrombozytopenien und Thrombozytenfunktionsstörungen (Quelle: [12]).

Thrombozytopenie	Thrombozytopathie	Thrombozytopenie und -pathie
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kongenitale amegakaryozytäre Thrombozytopenie (CAMT)</li> <li>Thrombozytopenie mit Radiusaplasie</li> <li>Fanconi-Anämie</li> <li>mediterrane Makrothrombozytopenie</li> <li>Thrombozytopenie mit Assoziation zu myeloidischen Neoplasien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Thrombasthenie Glanzmann</li> <li>Storage-Pool-Defekte (Hermansky-Pudlak-Syndrom, Chediak-Higashi-Syndrom)</li> <li>von-Willebrand-Syndrom Plättchen-typ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bernard-Soulier-Syndrom</li> <li>Wiskott-Aldrich-Syndrom</li> <li>Gray-Platelet-Syndrom</li> <li>hereditäre Makrothrombozytopenien mit MYH9-Mutation</li> <li>Thrombozytopenie mit GATA1-Mutation</li> </ul>

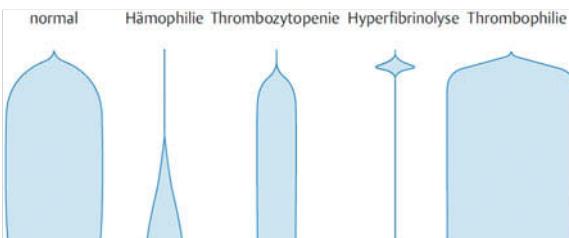


Abb. 27.11 Rotationsthrombelastometrische Befunde (Quelle: [25]).

## Fibrinolyse

Eine Hyperfibrinolyse kann primär bei einem angeborenen Mangel an Fibrinolyseregulatoren oder sekundär, beispielsweise bei einer disseminierten intravasalen Gerinnung, auftreten.

► **Diagnostik.** Die Aktivität des fibrinolytischen Systems wird durch Labortests vergleichsweise unbefriedigend abgebildet. Zumeist werden Aktivierungsprodukte der Fibrinolyse wie die Fibrin-D-Dimere gemessen, daneben die Konzentration des Fibrinolyse-Inhibitors  $\alpha_2$ -Antiplasmin, die bei ausgeprägter Hyperfibrinolyse vermindert ist.

Die Rotationsthrombelastometrie (ROTEM) kann als rasch verfügbare orientierende Methode eingesetzt werden. Bei Hyperfibrinolyse zeigt das Thrombelastogramm eine vorzeitige Abnahme der Amplitude und eine typische Spindelform (► Abb. 27.11).

## Thrombozytopenien und Thrombozytopathien

Die Thrombozytenzählung erfolgt heute mittels automatisierter Methoden. Insbesondere bei asymptomatischen Patienten sollte an die Möglichkeit einer Pseudothrombozytopenie gedacht werden, die durch Aggregationsbildung in EDTA-Blut verursacht wird. Gegebenenfalls ist dies mittels einer Mikroskopie des Blutausstrichs (Thrombozytenaggregate?) und einer Wiederholungsmessung in Citrat- anstelle von EDTA-Blut zu klären.

► **Angeborene und erworbene Störungen.** Thrombozytopenien und Thrombozytopathien kommen angeboren

oder erworben vor. Klinisch imponieren in erster Linie Haut- und Schleimhautblutungen (Petechien, Ekchymosen, Epistaxis, Menorrhagien).

Angeborene Störungen (► Tab. 27.14) sind vergleichsweise selten, können aber schwerwiegend sein (z.B. Thrombasthenie Glanzmann oder Bernard-Soulier-Syndrom). Weitaus häufiger sind erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen. Sie sind klinisch oft milder ausgeprägt, können je nach Ursache aber ebenfalls schwerwiegend sein. Am häufigsten sind medikamentös verursachte Thrombozytopathien. Zahlreiche Medikamente beeinflussen die Thrombozytenfunktion im Labortest, und gehen z.T. auch mit einer erhöhten Blutungsbereitschaft einher (► Tab. 27.15). Erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen sind daneben bei Leberinsuffizienz, schwerwiegender Niereninsuffizienz und Urämie, myeloproliferativen Neoplasien, myelodysplastischen Syndromen, Paraproteinämien und extrakorporaler Zirkulation anzutreffen.

► **Ursachen der Thrombozytopenie.** Eine Thrombozytopenie als Verminderung der Thrombozytenzahl auf < 150 G/l kann durch einen gesteigerten Umsatz, eine verminderte Produktion im Knochenmark oder eine veränderte Distribution bei Splenomegalie zustande kommen, daneben durch Verlust bei massiver Blutung.

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen der isolierten Thrombozytopenie sind:

- Pseudothrombozytopenie
- Immunthrombozytopenie
- medikamenteninduzierte Thrombozytopenie
- Posttransfusions-Purpura
- heparininduzierte Thrombozytopenie
- thrombotisch-thrombozytopenische Purpura und hämolytisch-urämisches Syndrom
- schwangerschaftsassoziierte Thrombozytopenie
- disseminierte intravasale Gerinnung
- myelodysplastische Syndrome
- kongenitale oder erworbene amegakaryozytäre Thrombozytopenie
- kongenitale Thrombozytopenien
- von-Willebrand-Syndrom Typ 2B
- Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom

Als Ursachen einer *erworbenen hyporegenerativen Thrombozytopenie* kommen infrage:

## Gerinnungsstörungen

IV

**Tab. 27.15** Beispiele gebräuchlicher Medikamente, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen und z. T. mit einer vermehrten Blutungsneigung einhergehen können [13], [23], [24].

Substanzgruppe	Beispiele	Auswirkung auf Plättchenfunktion im Labortest	fördern Blutungsneigung
Thrombozytenaggregationshemmer	Azetylsalizylsäure	+	+
	P2Y <sub>12</sub> -Rezeptor-Antagonisten (Ticlopidin, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor)	+	+
	GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten (Abciximab, Tirofiban, Eptifibatid)	+	+
NSAR	Iuprofen, Diclofenac, Mefenaminsäure, Piroxicam	+	+/-
Betalactam-Antibiotika	Penicilline, Cephalosporine	+	+/-
kardiovaskuläre Medikamente	Phosphodiesterasehemmer (Dipyridamol)	+	-
	Kalziumkanalblocker	+	-
	Nitrate	+	-
	ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten	+	-
Lipidsenker	HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)	+	-
psychotrope Medikamente	trizyklische Antidepressiva	+	-
	SSRI	+	+
	Phenothiazine (Chlorpromazin)	+	-
Antihistaminika	Diphenhydramin	+	-
gerinnungsaktive Medikamente	Heparin	+	+
	Plasminogenaktivatoren	+	+
Anästhetika	Lidocain, Tetracain	+	-
	Halothan	+	+/-
Plasmaexpander	Dextran, HAES	+	+/-

ACE: Angiotensin Converting Enzyme, GPIIb/IIIa: thrombozytäres Glykoprotein IIb/IIIa, HAES: Hydroxyäthylstärke, SSRI: selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren.

- selektive amegakaryozytäre Aplasie
- Infektionen (Viren, Bakterien, Parasiten)
- Chemotherapie, Bestrahlung
- Substratmangel (Vitamin B<sub>12</sub>, Folsäure, Eisen)
- Äthanol
- Medikamente
- myelodysplastische Syndrome, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Osteomyelofibrose
- Knochenmarksinfiltration durch Lymphome, Metastasen
- zyklische Thrombozytopenie

- **Immunthrombozytopenie.** Der Immunthrombozytopenie (ITP) liegt eine Autoantikörperbildung gegen Plättchen- und Megakaryozytentantigene zugrunde. Die Thrombozytopenie ist oft ausgeprägt, die Blutungsneigung äußert sich meist in Form von Petechien und einer Hämatomneigung nach Bagatelltraumata. Eine ITP kann primär oder sekundär auf dem Boden anderer Erkrankungen auftreten:
- Infektionen (HIV, HBV, HCV, CMV, EBV, H. pylori)
  - systemischer Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis, Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom
  - Neoplasien (CLL und andere Low-Grade-Lymphome, myelodysplastische Syndrome)

- Medikamente (z. B. Purinanaloge, Sulfonamide, Penicilline)
- neonatale Alloimmunthrombozytopenie
- Posttransfusions-Purpura
- Common Variable Immunodeficiency, autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom

### Merke

Die Diagnose einer Immunthrombozytopenie wird im Sinne einer Ausschlussdiagnose gestellt, eine Untersuchung auf antithrombozytäre Antikörper ist nicht zielführend.



Eine Knochenmarkuntersuchung ist im Kindes- und Jugendalter meist nicht angezeigt, sollte aber im Erwachsenenalter bei weiteren Auffälligkeiten wie zusätzlichen Zytopenien oder dem Verdacht auf eine hämatologische Systemerkrankung mit sekundärer Thrombozytopenie, regelmäßig ab dem 60. Lebensjahr zur Erfassung eines Lymphoms oder eines myelodysplastischen Syndroms sowie bei Therapieversagen erfolgen.

► **Blutungsrisiko.** Ob und wann sich bei einer Thrombozytopenie eine Blutungsneigung manifestiert, wird neben deren Ausmaß erheblich von ihrem Pathomechanismus bestimmt. Im Allgemeinen ist das Risiko von Spontanblutungen bei einer Thrombozytopenie ohne Thrombozytenfunktionsstörung erst ab  $< 50$  G/l erhöht, bei einer Immunkrombozytopenie bisweilen erst bei einer sehr tiefen Thrombozytenzahl von  $< 10$  G/l. Dagegen können Blutungen bei einer disseminierten intravasalen Gerinnung mit zusätzlichem Faktorenverbrauch und reaktiver Hyperfibrinolyse, bei einem myelodysplastischen Syndrom mit zusätzlicher Thrombozytenfunktionsstörung oder bei einer Produktionsstörung mit zusätzlichen Einflüssen wie Fieber, akutem Infekt usw. bereits bei weniger starker Verminderung der Thrombozytenzahl auftreten.

► **Erfassung der Thrombozytenfunktion.** Hierzu stehen verschiedene Methoden zur Verfügung:

- Die früher als orientierender Test der primären Hämostase gebräuchliche *In-vivo-Blutungszeit* (z. B. als Simplate-Blutungszeit, als Blutungszeit nach Duke oder Ivy oder als subaqueale Blutungszeit nach Marx) weist eine erhebliche Variabilität auf. Sie wurde weitgehend zugunsten besser standardisierbarer Verfahren verlassen, in erster Linie der *Verschlusszeit im Platelet Function Analyzer* (PFA). Diese reagiert vergleichsweise empfindlich auf ein von-Willebrand-Syndrom oder eine schwere Thrombozytenfunktionsstörung, etwas weniger empfindlich auf milde Thrombozytenfunktionsstörungen. Ihre Aussagekraft hängt wesentlich von geeigneten Testbedingungen ab; so ist sie bei einer Thrombozytenzahl von  $< 100$  G/l und einem Hämatokrit von  $< 0,25$  regelmäßig verlängert.
- Die *Thrombozytenaggregometrie nach Born* ist eine empfindliche Methode zur Untersuchung der Thrombozytenfunktion und gilt diesbezüglich als Goldstandard. Die Messung erfolgt turbidimetrisch in plättchenreichem Plasma nach Zugabe von Agonisten verschiedener thrombozytärer Aktivierungswegs, üblicherweise ADP, Arachidonsäure, Kollagen, Ristocetin und Epinephrin in verschiedenen Konzentrationen. Die Methode ist zeitaufwendig und erfordert ein hohes Maß an Expertise. Typische Befundkombinationen zeigt ▶ Tab. 27.16.

- Die *Impedanzaggregometrie in Vollblut* (z. B. Multiplate-Testsystem) wird überwiegend zur Überprüfung der Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern eingesetzt, daneben auch zur Thrombozytenfunktionsprüfung. Auch hier wird die Thrombozytenreakтивität nach Zugabe verschiedener Agonisten erfasst. Mindestvolumen der Blutprobe und Arbeitsaufwand sind geringer als bei der Aggregometrie nach Born.
- Die *Durchflusszytometrie* eignet sich zum Nachweis von Membranrezeptordefekten wie dem GPIIb/IIIa-Defekt bei der Thrombasthenie Glanzmann oder dem GPIb/IX-Defekt beim Bernard-Soulier-Syndrom, von Sekretionsdefekten der thrombozytären  $\alpha$ - und  $\delta$ -Granula oder von Markern der Thrombozytenaktivierung.

## Antikoagulanzen

Antikoagulanzen können Ursache einer Blutungsneigung sein, insbesondere wenn komplizierende Faktoren hinzukommen, beispielsweise die mangelhafte Überwachung einer Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten, Medikamenteninteraktionen mit Verstärkung der Antikoagulanzenwirkung, die zusätzliche Einnahme von Medikamenten, die die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen (z. B. Azetylsalizylsäure oder andere Analgetika, ▶ Tab. 27.15), oder eine verminderte Elimination des Antikoagulans bei niereninsuffizienten Patienten. Einer ungewöhnlichen Blutungsneigung bei einem männlichen Patienten, dessen Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten adäquat eingestellt ist, kann eine Faktor-IX-Propeptid-Mutation zugrunde liegen. Diese hat eine übermäßige Empfindlichkeit des Faktors IX gegenüber der Einwirkung des Vitamin-K-Antagonisten zur Folge.

► **Monitoring und Notfalldiagnostik.** Das Ausmaß der Gerinnungshemmung kann für die verschiedenen Arten oraler und parenteraler Antikoagulanzen quantifiziert werden (▶ Tab. 27.17). Stehen spezifische Tests nicht zur Verfügung, so kann anhand der Befundkombinationen weniger Routinetests eine weitgehende Orientierung erreicht werden (▶ Tab. 27.18).

**Tab. 27.16** Ausgewählte Befundkonstellationen in der Thrombozytenaggregometrie.

	Adenosindiphosphat	Kollagen	Arachidonsäure	Epinephrin	Ristocetin
Thrombasthenie Glanzmann	↓ – ↓ ↓	↓ – ↓ ↓	↓ – ↓ ↓	↓ – ↓ ↓	N
Bernard-Soulier-Syndrom	N	N	N	N	↓ – ↓ ↓
Azetylsalizylsäure	N – ↓	N – ↓	↓ – ↓ ↓	N – ↓	N
P2Y <sub>12</sub> -Antagonist	↓ – ↓ ↓	N	N	N	N
GPIIb/IIIa-Antagonist	↓ – ↓ ↓	↓ – ↓ ↓	↓ – ↓ ↓	N	↓ – ↓ ↓

**Tab. 27.17** Eigenschaften und bevorzugte Tests zum Monitoring ausgewählter Antikoagulanzen.

Antikoagulanzen	Halbwertszeit (h)	renale Ausscheidung	Monitoring
Phenprocoumon	80–240	–	Quick/INR
UFH	1–2	+	anti-FXa, aPTT, TT
LMWH	3–7	+	anti-FXa
Argatroban	1	–	anti-FIIa, aPTT*, TT**
Dabigatran	9–13	++	anti-FIIa, TT**
Rivaroxaban	7–11	+	anti-FXa
Apixaban	10	+	anti-FXa
Edoxaban	10–14	+	anti-FXa

\*: Hilfsparameter, \*\*: Ausschluss test

anti-FIIa: anti-Faktor-IIa-Aktivitätstest, anti-FXa: anti-Faktor-Xa-Aktivitätstest, aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, LMWH: niedermolekulares Heparin in subkutaner Verabreichung, TT: Thrombinzeit, UFH: unfractioniertes Heparin in kontinuierlicher i. v. Verabreichung

**Tab. 27.18** Welches orale Antikoagulans wurde eingenommen? Orientierung in der Akutsituation anhand von 3 Routinetests. Zu beachten ist, dass der Zeitabstand zwischen letzter Einnahme und Blutentnahme die Auslenkung der Tests wesentlich beeinflusst.

orales Antikoagulans	Quick/INR	Thrombinzeit	anti-FXa
Vitamin-K-Antagonist	+	–	–
Faktor-IIa-Antagonist (Dabigatran)	(–)	+	–
Faktor-Xa-Antagonist (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)	(+)	–	+

+ = reagiert empfindlich; (+) = reagiert nur bei hohem Plasmaspiegel; (–) = reagiert kaum/nur geringfügig; – = reagiert nicht

## 27.5 Störungen der Mikrozirkulation

### 27.5.1 Disseminierte intravasale Gerinnung

Die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC, synonym: Verbrauchskoagulopathie) ist ein erworbener Syndrom. Sie kann auf dem Boden verschiedener Grunderkrankungen auftreten und führt zu einer gesteigerten intravasalen Thrombinbildung mit diffuser Fibrinbildung. Bei der DIC handelt es sich um einen dynamischen Prozess. In kurzer Zeit (Stunden) können erhebliche Veränderungen eintreten, sodass der Verlauf der Messparameter oft aussagekräftiger ist als Momentaufnahmen.

► **Kompensierte und dekompensierte DIC.** Die kompensierte DIC (latente DIC, non-overt DIC) ist klinisch oft noch unauffällig. Es tritt eine erhöhte Plasmakonzentration von Aktivierungsmarkern der Gerinnung (D-Dimere) auf, oft auch ein leichter Thrombozytenabfall. Faktorenspiegel können noch normal sein.

Die dekompensierte DIC (fulminante DIC, overt DIC) kann zu thrombotischen Verschlüssen der Mikrozirkulation mit ischämischen Komplikationen bis zum Multiorganversagen führen. Parallel oder auch im Vordergrund der Symptomatik kann eine Blutungsneigung infolge Faktorenmangels, Thrombozytopenie und Hyperfibrinolyse bestehen. Im Labor ist der Anfall von Aktivierungsmarkern der Gerinnung und von Fibrinolysespaltprodukten erhöht, Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten sind in variablem Ausmaß vermindert.

Die Identifikation und Therapie der prädisponierenden Grunderkrankung, die Bewertung von klinischen Auswirkungen und laboranalytischen Veränderungen und ihrer Verlaufsdynamik sind von entscheidender Wichtigkeit.

► **Ursachen.** Als Auslöser einer DIC kommt eine große Zahl von Ursachen in Betracht:

- Sepsis und schwere Infektion
- Trauma (z. B. Polytrauma, ZNS-Trauma)
- Verbrennung
- Organnekrosen (z. B. Pankreatitis)
- maligne Erkrankung (solide und hämatologische Neoplasien, z. B. Promyelozytenleukämie)
- gynäkologische und geburtshilfliche Komplikationen (Fruchtwasserembolie, Gestosen, Infektionen, Entbindungs komplikationen wie Placenta praevia oder accreta u. a.)
- vaskuläre Anomalien wie große Angiodysplasien (z. B. Kasabach-Merritt-Syndrom), Aneurysma, Hämangiome
- ausgeprägte Hepatopathie
- Toxine (Schlangengifte, Amphetaminderivate u. a.)
- immunologische Reaktionen (Transfusionsreaktionen, Transplantatabstoßung, GvHD)

► **Laborbefunde.** Als diagnostischer Minimalumfang, der für die Berechnung des verbreiteten DIC-Scores der *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (► Tab. 27.19) erforderlich ist, sollten Quick-Test, Fibrinogenkonzentration, D-Dimere und Blutbild bestimmt werden. DIC-Scores sind stets unter Einbezug des klinischen Kontexts zu bewerten.

**Tab. 27.19** Overt DIC Score der ISTH [1], [27]. Zu verwenden bei Vorhandensein einer DIC-assoziierten Grunderkrankung.

Labormarker	Resultat	Punkte
Thrombozyten (G/l)	> 100	0
	50–100	1
	< 50	2
D-Dimere (mg/l)	< 1,0	0
	1,0–5,0	2
	> 5,0	3
Quick (%)	> 70	0
	40–70	1
	< 40	2
Fibrinogen (g/l)	> 1	0
	< 1	1

Bewertung: positiv bei ≥ 5 Punkten

**Tab. 27.20** Verschiedene primäre und sekundäre thrombotische Mikroangiopathien (TMA).

Gruppe	Erkrankungen
primäre TMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• idiopathische TTP (erworben, hereditär)</li> <li>• HUS (typisch [Diarrhö-positiv, D+], atypisch [Diarrhö-negativ, D-])</li> </ul>
sekundäre TMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nach allogener HSZT</li> <li>• bei disseminiertem Tumorleiden</li> <li>• medikamentenassoziiert (z. B. Ticlopidin, Mitomycin C, Cyclosporin A, Gemcitabin)</li> <li>• assoziiert mit anderen Erkrankungen (z. B. SLE, HIV-Infektion)</li> <li>• bei Schwangerschaft, HELLP-Syndrom</li> </ul>

HELLP: Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets; HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation, HUS: hämolytisch-urämisches Syndrom, SLE: systemischer Lupus erythematoses, TTP: thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

## 27.5.2 Thrombotische Mikroangiopathien

Die thrombotischen Mikroangiopathien (TMA) sind eine ätiologisch und pathophysiologisch heterogene Gruppe von Erkrankungen. Ihr gemeinsames Kennzeichen ist ein Verschluss der Mikrozirkulation durch Thrombozytenaggregate.

- Im Blutbild fallen eine mitunter ausgeprägte Thrombozytopenie und eine mikroangiopathische hämolytische Anämie auf (zahlreiche Fragmentozyten im Blutausstrich). Der direkte Coombs-Test ist typischerweise negativ. Im klinisch-chemischen Labor ist die LDH stark erhöht; zusätzliche Marker einer Gewebsschädigung können in variabler Konstellation auffällig sein (z. B. Bilirubinanstieg und Haptoglobinverminderung als zusätzliche Marker einer Hämolyse, Kreatininanstieg als Marker einer Nierenschädigung, Troponiananstieg als Marker einer myokardialen Schädigung).

► **Einteilung.** Man unterscheidet als *primäre* TMA die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) und das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) von *sekundären* TMA, die in Verbindung mit verschiedenen Erkrankungen und nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation auftreten können (► Tab. 27.20).

### Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

► **Klinik.** Die klassische klinische Pentade der thrombotisch-thrombozytopenischen (TTP) umfasst:

- mikroangiopathische hämolytische Anämie (Fragmentozyten im Blutausstrich, hohe LDH)
- Thrombozytopenie
- neurologische Symptome
- Niereninsuffizienz
- Fieber

Oft ist diese Pentade nur unvollständig ausgeprägt, das klinische Bild unspezifisch und eine klinische Abgrenzung von anderen TMA nicht möglich. Da unbehandelte Verläufe eine hohe Sterblichkeit von bis zu > 90 % aufweisen, gilt bereits das Vorliegen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie und einer Thrombozytopenie ohne alternative Erklärung als ausreichend für den Beginn einer Plasmaaustauschtherapie.

► **Ursache und Nachweis.** Der TTP liegt klassischerweise eine schwere Verminderung der VWF-spaltenden Protease ADAMTS-13 auf < 5 % der Norm zugrunde, die in den meisten Fällen durch inhibierende Autoantikörper verursacht wird. Dies begünstigt die Persistenz übergroßer, besonders reaktiver VWF-Moleküle und die Ausbildung von Thrombozytentromben in der Mikrozirkulation. Allerdings weisen nicht alle Patienten mit der klinischen Diagnose TTP mit den heute verfügbaren Labormethoden eine schwere ADAMTS-13-Defizienz auf. Eine solche bestätigt somit das Vorliegen einer TTP; höhere oder normale ADAMTS-13-Werte schließen eine TTP aber nicht aus.

#### Merke

Eine schwere Defizienz der VWF-spaltenden Protease ADAMTS-13 bestätigt das Vorliegen einer TTP; höhere oder normale ADAMTS-13-Werte schließen eine solche aber nicht aus.



### Hämolytisch-urämisches Syndrom

► **Klinik.** Die klassische Trias des hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) umfasst:

- mikroangiopathische hämolytische Anämie (Fragmentozyten im Blutausstrich, hohe LDH)
- Thrombozytopenie
- Niereninsuffizienz (oft ausgeprägt)

Auch das HUS kann mitunter klinisch nicht von anderen TMA abgrenzen sein. Eine schwere ADAMTS-13-Defizienz findet sich aber nicht.

► **Formen.** Es werden 2 Hauptformen unterschieden:

- Diarrhö-assoziertes (D+), typisches HUS (ca. 90 % der Fälle)
- nicht Diarrhö-assoziertes (D-), atypisches HUS (ca. 10 % der Fälle)

Das typische HUS tritt vor allem bei Kindern oder älteren Erwachsenen nach einer Infektion mit Verotoxin produzierenden Erregern (z. B. E. coli O157:H7) auf und oft, aber nicht immer nach einer Episode mit blutiger Diarrhö.

Das atypische HUS tritt ohne vorangehende Diarrhö oder nachweisbare Infektion mit Verotoxin produzierenden Erregern auf. Ätiologie und Altersverteilung sind heterogen, einige Fälle kommen familiär gehäuft vor. Ursächlich sind Defekte der Komplementregulation (z. B. Mutationen der Komplementregulatoren Faktor H, Faktor I, Membran-Cofaktor-Protein u. a. oder Faktor-H-Autoantikörper).

### Weitere thrombotische Mikroangiopathien

Eine TMA *nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation* kann bis zu einige Monate nach dieser auftreten. Ihre Definition ist unscharf, Ätiologie und Inzidenz sind nicht genau bekannt. Vorgeschlagene Kriterien umfassen z. B. das vermehrte Auftreten von Fragmentozyten im Blut, eine neue, prolongierte oder progrediente Thrombozytopenie, LDH-Anstieg, einen Abfall der Hämoglobinkonzentration oder vermehrten Transfusionsbedarf, einen Abfall des Serum-Haptoglobins und eine unerklärte renale oder neurologische Verschlechterung. Eine schwere ADAMTS-13-Defizienz findet sich nicht.

Eine TMA *bei disseminiertem Tumorleiden* kann bei verschiedenen Tumortypen auftreten. Auch hier findet sich keine schwere ADAMTS-13-Defizienz.

Eine *medikamentenassoziierte TMA* wurde u. a. nach Einnahme von Cyclosporin A, Sirolimus, Ticlopidin und Clopidogrel oder Gemcitabin beschrieben.

## Literatur

- [1] Angstwurm MW, Dempfle CE, Spannagl M. New disseminated intravascular coagulation score: a useful tool to predict mortality in comparison with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Logistic Organ Dysfunction scores. Crit Care Med 2006; 34: 314–320
- [2] Baglin T, Gray E, Greaves M et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. Br J Haematol 2010; 149: 209–220
- [3] Barthels M, Hrsg. Das Gerinnungskompendium. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012
- [4] Bennett JS. Inherited and acquired disorders of platelet function. In: Young NS, Gerson SL, High KA, eds. Clinical Hematology. Philadelphia: Elsevier; 2006: 767–780
- [5] Bergmann F. Erworben Thrombophilie. In: Barthels M, Hrsg. Das Gerinnungskompendium. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012: 277–312
- [6] Budde U. Diagnosis of von Willebrand disease subtypes: implications for treatment. Haemophilia 2008; 14 (Suppl.5): 27–38
- [7] Cervera R, Piette JC et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. Arthritis Rheum 2002; 46: 1019–1027
- [8] Cervera R, Khamashta MA et al. Morbidity and mortality in the anti-phospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1428–1432
- [9] De Jong A, Eikenboom J. Developments in the diagnostic procedures for von Willebrand disease. J Thromb Haemost 2016; 14: 449–460
- [10] De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. Thromb Haemost 2013; 110: 697–705
- [11] Gaber TA. Significant reduction of the risk of venous thromboembolism in all long-term immobile patients a few months after the onset of immobility. Med Hypotheses 2005; 64: 1173–1176
- [12] Ganser A. Thrombozytopenie und Thrombozytenfunktionsstörungen. In: Barthels M, Hrsg. Das Gerinnungskompendium. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012: 237–259
- [13] George JN, Shattil SJ. The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function. N Engl J Med 1991; 324: 27–39
- [14] Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. Arch Intern Med 2004; 164: 1965–1976
- [15] Graham N, Rashiq H, Hunt BJ. Testing for thrombophilia: clinical update. Br J Gen Pract 2014; 64: e120–122
- [16] Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med 2015; 373: 252–261
- [17] Lindhoff-Last E, Luxembourg B. Evidence-based indications for thrombophilia screening. Vasa 2008; 37: 19–30
- [18] Lippi G, Franchini M, Favaro EJ. Diagnostics of inherited bleeding disorders of secondary hemostasis: an easy guide for routine clinical laboratories. Semin Thromb Hemost 2016; 42: 471–477
- [19] Merriman L, Greaves M. Testing for thrombophilia: an evidence-based approach. Postgrad Med J 2006; 82: 699–704
- [20] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4: 295–306
- [21] Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. J Thromb Haemost 2010; 8: 2063–2065
- [22] Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the subcommittee on von Willebrand factor. J Thromb Haemost 2006; 4: 2103–2114
- [23] Scharf RE. Drugs that affect platelet function. Semin Thromb Hemost 2012; 38: 865–883
- [24] Scharf RE. Erworbene Plättchenfunktionsstörungen. Hämostaseologie 2008; 28: 299–311
- [25] Siegemund T, Siegemund A. Thrombelastogramm und Rotations-thrombelastometrie. In: Barthels M, Hrsg. Das Gerinnungskompendium. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012: 828–842
- [26] Studt JD. Angeborenes von-Willebrand-Syndrom. In: Barthels M, Hrsg. Das Gerinnungskompendium. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012: 121–136
- [27] Toh CH, Hoots WK. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. J Thromb Haemost 2007; 5: 604–606
- [28] Warkentin T. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. Br J Haematol 2003; 121: 535–555
- [29] White GC, Rosendaal F, Aledort LM et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost 2001; 85: 560

## **Hautsymptome internistischer Erkrankungen und deren Differenzialdiagnose**

### **Kapitel 28**

28.1	Überblick und Einteilung	882
28.2	Differenzialdiagnostisches Management	882
28.3	Klinische Symptome	884
28.4	Internistische Krankheitsbilder mit typischen Hautveränderungen	899
28.5	Haare	909
28.6	Nägel	911
28.7	Mundhöhle	914

# 28 Hautsymptome internistischer Erkrankungen und deren Differenzialdiagnose

S. Lautenschlager

## 28.1 Überblick und Einteilung

### Kernpunkte



- Haut und Hautanhangsgebilde stellen eine wichtige Basis für internistische Diagnosen dar, u. a. für den ersten, in Sekunden entstehenden Eindruck.
- Oftmals liefert eine Hauterscheinung entscheidende diagnostische Hinweise bei sonst eher unspezifischen Symptomen.
- Viele internistische Erkrankungen sind mit generalisierten oder lokalen Veränderungen der Hautfarbe verbunden, u. a.:
  - Blässe: Anämie, Myxödem, Hypophyseninsuffizienz
  - Rötung: Polycythaemia vera, sekundäre Polyglobulie
  - Gesichtsrötung: Alkoholabusus, Morbus Cushing, schwere arterielle Hypertonie, Mitrastenose
  - intermittierende Gesichtsrötung: Karzinoid, Phäochromozytom, Mastozytose
  - Haut mit Braunstich: Morbus Addison, Hämochromatose, Medikamente und Chemikalien, genetische Störungen
- Lokalisierte Erytheme finden sich vor allem aufgrund von Erysipel, Hautverbrennungen, fixen Arzneimittelreaktionen sowie durch Borrelien nach Zeckenstich in verschiedenen Stadien der Infektion.
- Generalisierte Erytheme kommen bei vielen infektiösen Erkrankungen vor wie Röteln, Masern, Epstein-Barr-Virusinfektion, Zytomegalie, HIV-Primärinfektion, Streptokokken-/Staphylokokkeninfektionen, Typhus, Leptospirosen, Brucellosen, aber auch im Rahmen von Medikamentenebenwirkungen, Psoriasis und weiteren Dermatosen sowie paraneoplastisch.
- Kleinere Hautbläschen bilden Herpes simplex und Herpes zoster.
- Blasenbildende Erkrankungen sind entweder primär dermatologischer Genese (autoimmunbüllöse Dermatosen) oder Ausdruck einer Infektion, einer schweren Arzneimittelnebenwirkung oder paraneoplastischer Genese (sehr selten).
- Ulzerationen der Haut treten v. a. bei chronisch venöser Insuffizienz, arteriellen Durchblutungsstörungen, malignen Hauttumoren, im Rahmen eines Pyoderma gangraenosum sowie zahlreicher weiterer Erkrankungen auf.
- Urtikarielle Erkrankungen werden am häufigsten durch nicht allergische Erkrankungen ausgelöst.
- Autoimmunerkrankungen generell, Kollagenosen insbesondere (Lupus erythematoses, Sklerodermie, Dermatomyositis, Morbus Still etc.), verschiedene para-

neoplastische und genetische Syndrome sowie Arzneimittelnebenwirkungen können mit verschiedenen Hautläsionen assoziiert sein.

- Herzerkrankungen (Zyanose, Mikroemboli und andere Hautphänomene bei Endokarditis), Lebererkrankungen (Ikterus, Spider-Nävi, Bauchglatze, Dupuytren-Kontrakturen, Erythema nodosum bei Hepatitiden) und neurologische Erkrankungen (Neurofibromatose etc.) sowie zahlreiche Infektionskrankheiten führen zu Hautläsionen, die differenzialdiagnostisch weiterhelfen können.
- Auch die Hautanhangsgebilde (Haare, Nägel) sowie die Mundhöhle (Zähne, Zahnfleisch, Schleimhäute, Zunge) und andere einsehbare Schleimhäute geben Hinweise auf verschiedenste Erkrankungen.

Das korrekte Erfassen von Veränderungen der Haut, der angrenzenden Schleimhäute sowie der Hautanhangsgebilde kann wertvolle Hinweise auf das Vorliegen von systemischen Krankheiten liefern. Nicht selten treten solche Kutananifestationen vor den pathologisch relevanten Organsymptomen auf und können somit eine wichtige Markerfunktion haben. Umgekehrt kann ein Hautsymptom jedoch auch unterschiedliche internistische Ursachen haben, die differenzialdiagnostisch beachtet werden müssen (z. B. die Calcinosis cutis oder die Purpura).

► Abb. 28.1 fasst zusammen, bei welchen Erkrankungen es häufig zu Veränderungen von Haut, Haaren und Nägeln kommt.

## 28.2 Differenzialdiagnostisches Management

### 28.2.1 Untersuchungstechnik und Anamnese

Im Unterschied zu den meisten anderen medizinischen Fachgebieten steht häufig die Erhebung des Befundes am Anfang der dermatologischen Untersuchung.

In erster Linie sollte die anatomische Lage der primären Veränderung identifiziert werden (Epidermis, Dermis, Subkutis, Gefäße). Zur Bestimmung der Ausdehnung ist grundsätzlich die gesamte Haut zu untersuchen. Nach Erfassen der Leitsymptome müssen die Effloreszenzen nach Typ, Form, Anordnung und Verteilung (Pattern) beurteilt werden. Gelegentlich kann eine definitive Beurteilung erst in Folgeuntersuchungen zur Erfassung einer charakteristischen Evolution bestimmt werden.

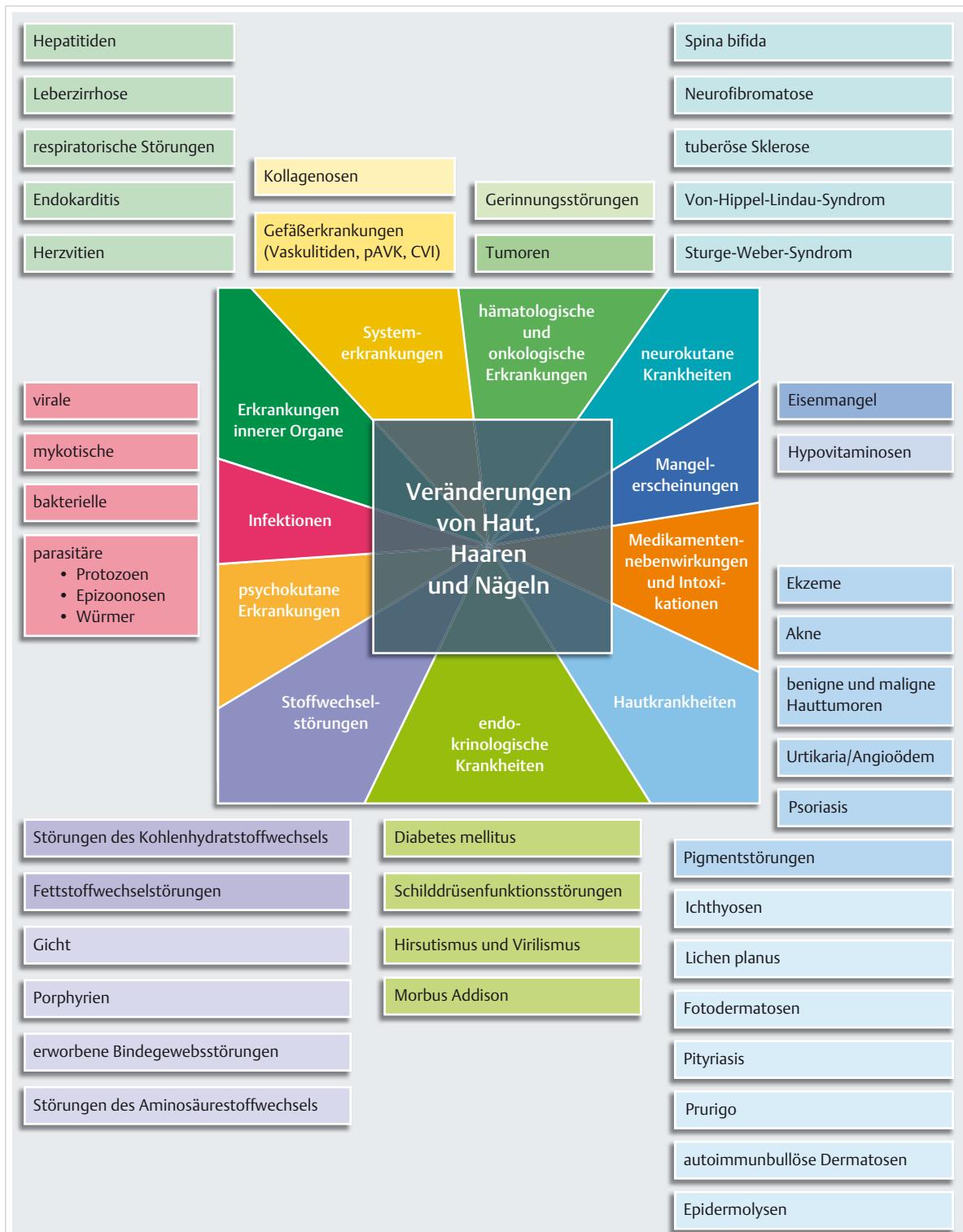


Abb. 28.1 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Veränderungen von Haut, Haaren und Nägeln. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen. CVI: chronisch venöse Insuffizienz, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit.



**Tab. 28.1** Triage der Hautsymptome internistischer Erkrankungen.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiel)
intensivpflichtig (sehr selten)	<ul style="list-style-type: none"> <li>massive Beeinträchtigung mit Gefährdung der Vitalfunktionen</li> <li>Schock, Elektrolytentgleisung, Exsikkose, Hypothermie, Hypalbuminämie (selten)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>schwere toxische epidermale Nekrose (Lyell-Syndrom)</li> <li>schweres Stevens-Johnson-Syndrom, DRESS-Syndrom</li> <li>anaphylaktischer Schock</li> <li>schwere autoimmunbedingte Erkrankung</li> <li>nekrotisierende Faszitis</li> <li>Erythrodermie (exfoliative Dermatitis)</li> <li>„Skin Failure“</li> </ul>
Hospitalisation (selten)	<ul style="list-style-type: none"> <li>starke Beeinträchtigung ohne Gefährdung der Vitalfunktionen</li> <li>Komorbiditäten, die Zustand verschlechtern können</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>schwere Arzneimittelreaktionen und Erythema multiforme</li> <li>schwere Hautinfekte (Zellulitis, Erysipelas, Herpes zoster, Ekzema herpetiforme, komplizierte Varizen, Staphylococcal scalded Skin Syndrome, Ekzema gangraenosum)</li> <li>mittelschwere Erythrodermie</li> <li>akut verlaufende Kollagenosen</li> <li>ausgedehntes Pyoderma gangraenosum und andere Ulzerationen</li> <li>schwere Vaskulitis</li> <li>Kalziphylaxie</li> <li>Notfälle i.R. sexuell übertragbarer Erkrankungen (z.B. Jarisch-Herxheimer-Reaktion, Paraphimose, phagedäniische Ulzerationen)</li> </ul>
ambulante Klärung (meistens)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hautveränderungen ohne oder mit limitierter Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ganzes Spektrum der Hautmanifestationen mit obigen Ausnahmen</li> </ul>

DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and systemic Symptoms

In zweiter Linie muss anamnestisch die exakte Beschreibung des Beginns der Symptomatik und der Primäreffloreszenz sowie eine eventuelle Ausbreitung erfragt werden.

Die große Mehrzahl der Hautveränderungen kann ambulant abgeklärt und therapiert werden, einige schwere Hautsymptome machen jedoch eine stationäre Aufnahme oder gar eine Intensivbehandlung erforderlich. Die Triage zeigt ▶ Tab. 28.1.

sind jedoch die Schleimhäute der bessere Indikator für den Grad einer Anämie.

Bei der perniziösen Anämie erscheint die Haut meist gelblich blass. Bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz ist neben der diffusen Blässe oft auch ein leichtes Hautödem vorhanden. Beim diffusen Myxödem im Rahmen einer Hypothyreose imponiert besonders an den Akren eine trockene, fahle, wachsartige und gedunsen wirkende Haut. Bei der Hypophyseninsuffizienz erscheint die Haut alabasterweiß.

## Rötung

Eine auffallende Rötung im Gesicht, verbunden mit erweiterten Konjunktivalgefäßern, muss an eine *Polyzythaemia vera* oder eine *sekundäre Polyglobulie* denken lassen. Bei der sekundären Polyglobulie ist die Zyanose als Begleitsymptom deutlicher. Ein Gesichtserythem kann häufig auch bei Alkoholabusus, beim Morbus Cushing (Vollmondgesicht) und bei arterieller Hypertonie vorhanden sein.

Die Literatur erwähnt auch eine Rötung des Mittelgesichts beim schlecht eingestellten Diabetiker oder bei der Mitralklappenstenose (Facies mitralis) mit zusätzlichen zyanotischen Lippen. Darüber hinaus sind diverse Auslöser von Flushs bekannt wie z.B. das Karzinoidsyndrom (s. Kapitel 27). Periorbitale livide Ödeme sind hochcharakteristisch für die Dermatomyositis. Bei schnell auftretenden überwärmten Erythemen muss neben einem Erysipel auch an ein Melkersson-Rosenthal-Syndrom gedacht werden. Bei Verbindung mit einem Ödem kommt differenzialdiagnostisch zur Dermatomyositis auch eine Trichinose infrage.

### Merke



Die Hautfarbe ist einerseits von den Durchblutungsverhältnissen und dem Hämoglobinwert und andererseits von den in der Haut eingelagerten Pigmenten (Melanin und Carotinoide) abhängig.

## Blässe

Eine blaue Haut ist neben einer genetisch bedingten hellen Hautkomplexion ein typisches klinisches Zeichen für eine *Anämie*. Infolge des interindividuell unterschiedlichen Melanineinhaltes (Hauttypen I–VI nach Fitzpatrick)

## Dyschromien

Zu einer gelblichen Verfärbung kommt es außer bei Lebererkrankungen auch bei hämolytischen Anämien und bei perniziöser Anämie. Karotinosen verursachen ein ähnliches Bild, jedoch ohne Mitbeteiligung der Skleren. Bei der Ochronose besteht eine braun-schwarze Pigmentierung, eher gelb-grünliche Verfärbungen kommen bei der biliären Zirrhose oder bei Karzinomen der Gallengänge vor.

## Pigmentierungsstörungen

Internistische Erkrankungen, die mit Pigmentstörungen assoziiert sind, beeinflussen meist den Melaninhalt der Haut.

## Depigmentierungen/Hypopigmentierungen

Die folgenden Ursachen können für generalisierte, diffuse oder umschriebene verminderte Pigmentierung infrage kommen.

- **Genetische Ursachen:** Vitiligo (fokal, segmental, akral oder generalisiert) (► Abb. 28.2). Assoziiert können sich Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen oder eine perniziöse Anämie finden. Bei der tuberösen Sklerose zeigen sich charakteristische blattförmige amelanotische Maculae (Ash-leaf Spots) als erste Zeichen am Stamm und am Gesäß.
- **Chemisch, physikalisch und medikamenteninduziert:** Nach lokaler Therapie mit Kortikosteroiden (► Abb. 28.3), Hydrochinon und seinen Derivaten, nach Verbrennungen, Radiotherapien und Kryotherapien sowie nach Verletzungen kommt es häufig zu umschriebenen Hypopigmentierungen.
- **Postinflammatorische Hypopigmentierungen:** Nach Abheilen einer Psoriasis oder nach Ekzemen treten passagere Hypopigmentierungen auf, seltener bei Lupus erythematoses chronicus discoides (Narbenstadium), Sarkoidose, Lues (Leucoderma specificum) und tuberkulöser Lepra. Prurigo simplex subacuta (Schultergürtel, Extremitäten) und Atrophie blanche (Unterschenkel) gehen ebenfalls mit lokalisierten Hypopigmentierungen einher.
- **Endokrinologische Ursachen:** Zu lokalisierten Hypopigmentierungen können selten der Morbus Addison sowie die Hyperthyreose führen.
- **Pityriasis versicolor alba:** stammbetont (► Abb. 28.4).
- **Progressive makulöse Hypopigmentierung:** harmlose stammbetonte konfluierende Hypopigmentierungen bei dunkleren Hauttypen (v. a. Typ IV und V).
- **Angeborene lokalisierte Depigmentierung:** Naevus anaemicus, Naevus depigmentosus.

## Hyperpigmentierungen

Melanin, das wichtigste Pigment der Haut wird in den Melanozyten gebildet und in den Keratinozyten eingeschlossen. Durch Veränderung der Melanozytentanzahl, Funk-

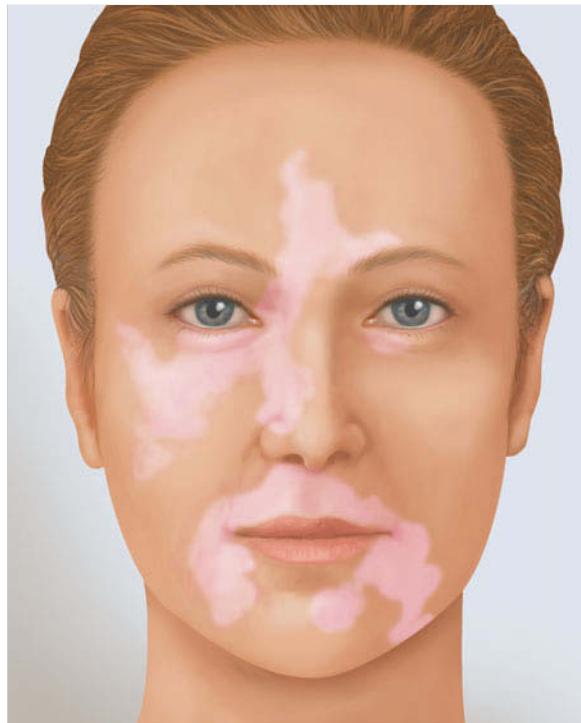


Abb. 28.2 Vitiligo.



Abb. 28.3 Medikamenteninduzierte Hypopigmentierung. Hypopigmentierung nach monatelanger lokaler Kortikosteroidapplikation bei Hauttyp IV nach Fitzpatrick.

tionsstörungen bei der Melaninsynthese oder beim Melanintransport erscheint die Haut heller oder dunkler. ► Tab. 28.2 fasst die wichtigsten Ursachen für Hyperpigmentierungen zusammen. Generell ist zwischen diffusen und umschriebenen Formen zu unterscheiden.

## Hautsymptome

**Tab. 28.2 Ursachen für Hyperpigmentierungen der Haut.**

Kategorie	Erkrankungen
genetische Ursachen	Neurofibromatosis Recklinghausen, Xeroderma pigmentosum, Peutz-Jeghers-Syndrom, Cronkhite-Canada-Syndrom, Albright-Syndrom, Epheliden, Dyskeratosis congenita, Fanconi-Syndrom
chemische, medikamentöse und physikalische Ursachen	Ovulationshemmer (Melasma), Zytostatika (Bleomycin kann strichförmige Pigmentierungen verursachen), Chlorpromazin, Antimalariamittel, Phenytoin, Minocyclin, Amiodaron, Phenothiazide, Afamelanotid, Gold (Chrysiasis), Silber (Argyrose), Arsen, Clofazimin, UV-Licht, Verbrennungen, ionisierende Strahlen, chronisches Trauma, Berloque-Dermatitis
endokrinologische Störungen	Morbus Addison, Status nach Adrenalektomie (Nelson-Syndrom), Hypophysentumoren, Hyperthyreose (selten), Östrogentherapie, ACTH-Therapie, paraneoplastische MSH-Produktion
Stoffwechselkrankheiten	Hämochromatose, Porphyria cutanea tarda, Morbus Wilson, Morbus Gaucher, Morbus Niemann-Pick, makulöse Amyloidose
Entzündungen und Infektionen/post-inflammatorische Hyperpigmentierung	Lichen planus, Lupus erythematoses, Psoriasis, Herpes zoster, Ulcus cruris, Malaria, fixes Arzneimittelexanthem
Tumoren	malignes Melanom (generalisierte Hypermelanose bei Metastasierung möglich), Urticaria pigmentosa (generalisierte Mastozytose), paraneoplastisch (Acanthosis nigricans)
verschiedene Ursachen	Morbus Whipple, Leberzirrhose, Sprue, Vitamin-B <sub>12</sub> -Mangel, chronische Unterernährung, Kwashiorkor, chronisch interstitielle Nephritis

ACTH: adrenokortikotropes Hormon, MSH: melanozytenstimulierendes Hormon



Abb. 28.4 Pityriasis versicolor alba.



Abb. 28.5 Café-au-Lait-Flecken und Neurofibrome bei der Neurofibromatosis Recklinghausen.

► **Neurofibromatosis Recklinghausen.** Für die Neurofibromatosis Recklinghausen sind mehr als 6 Café-au-Lait-Flecken pathognomonisch (► Abb. 28.5).

► **Acanthosis nigricans.** Es handelt sich um grau-schwarze, z. T. hyperkeratotische Hautveränderungen von samtartigem Aspekt, v. a. in den Intertrigines (z. B. Axillen) (► Abb. 28.6).

### Merke

Obwohl die Acanthosis nigricans bei adipösen Jugendlichen (Marker für erhöhten Insulinspiegel) und bei Endokrinopathien auftreten kann, muss bei jedem erwachsenen Patienten zuerst an einen malignen Tumor gedacht werden, meist ein intestinales Adenokarzinom.

M!



Abb. 28.6 Acanthosis nigricans bei Insulinresistenz.

► **Albright-Syndrom.** Scharf aber unregelmäßig begrenzte Hyperpigmentierungen sind beim seltenen Albright-Syndrom (klassische Trias mit Hautpigmentationen, Pubertas praecox, fibröser Knochendysplasie), das vor allem bei jungen Mädchen auftritt, typisch. Radiologisch lassen sich multiple zystoide Veränderungen in langen Röhrenknochen, Schädel und Becken nachweisen.

► **Mastozytosen.** Bei den Mastozytosen handelt es sich um eine Gruppe von Krankheiten mit Vermehrung von Mastzellen, die sich bei den rein kutanen Formen (Urticaria pigmentosa) auf die Haut beschränkt, jedoch bei der systemischen Form (systemische Mastozytose) zusätzlich Knochen (Osteosklerose und -malazie), Leber, Milz (Hypersplenismus mit thrombozytopenischer Purpura) und Gastrointestinaltrakt befallen kann. Ein Hautbefall muss bei der systemischen Mastozytose nicht immer vorhanden sein (evtl. Pruritus sine materia).

Die *Urticaria pigmentosa* kann grob in eine juvenile und eine adulte Verlaufsform eingeteilt werden. Die *juvenile* Form ist sehr selten mit Befall innerer Organe assoziiert, selbstlimitierend und heilt nach wenigen Jahren spontan ab. Die *adulte* Form, die durch bräunlich-rötliche, makulöse bis makulopapulöse generalisierte Effloreszenzen charakterisiert ist, tritt gelegentlich auch mit Teleangiektasien auf (Teleangiectasia macularis eruptiva pers-



Abb. 28.7 Urticaria pigmentosa vom Typ der Teleangiectasia macularis eruptiva perstans.



Abb. 28.8 Urticaria pigmentosa nach manueller Reizung (positives Darier-Zeichen).

tans) (► Abb. 28.7) und zeigt keine spontane Abheilung. Die einzelnen Herde haben einen Durchmesser von ca. 5 mm und sind meist rundlich. Nach mechanischer Reizung (Reiben) bilden sich infolge einer Histaminfreisetzung aus den Mastzellen stark juckende Quaddeln aus (Darier-Zeichen) (► Abb. 28.8).

Bei etwa einem Drittel der erwachsenen Patienten kommt es zu Mastzellinfiltraten der *inneren Organe*. Häufig besteht dann durch generalisierte Histaminfreisetzung ein Histamin-Flush, der durch ein dunkelrotes Exanthem im Bereich der oberen Körperhälfte charakterisiert ist und bis zu 30 min dauern kann. Gleichzeitig treten oft Allgemeinsymptome wie Erbrechen, Durchfall, Bauchkoliken, Blutdruckabfall bis zum Vollbild des Schocks sowie Übelkeit, Fieber und Schüttelfrost auf. Differenzialdiagnostisch muss das Karzinoidsyndrom abgegrenzt werden, bei dem der Flush eher eine zyanotische Farbe aufweist und im Allgemeinen nicht länger als 10 min dauert.

Hinweise für einen systemischen Befall sind Skelettveränderungen (osteosklerotische und osteoporotische Herde), Hepatosplenomegalie, Malabsorptionssyndrom, Knochenmarkinfiltration, Eosinophilie, Anämie, Leukopenie sowie Thrombopenie.

*Differenzialdiagnostisch* muss bei negativem Darier-Zeichen und disseminierten bräunlich-roten Papeln an Naevuszellnaevi, eine Lentiginose, Histiozytosen, Xanthome, eine papulöse Sarkoidose oder an ein papulöses Syphilid gedacht werden.

### 28.3.2 Erytheme und Exantheme

► **Definition.** Erytheme sind hyperämiebedingte, teilweise entzündliche Hautrötungen, während die Exantheme aus multiplen entzündlichen Hautveränderungen bestehen, die einen zeitlichen Ablauf aufweisen.

#### Lokalisierte Erytheme

Lokalisierte Erytheme finden sich u. a. beim Erysipel, bei Hautverbrennungen (Sonnenbrand), fixen Arzneimittelreaktionen (vor allem Barbiturate, Sulfonamide [► Abb. 28.9], Tetrazykline und nichtsteroidale Antirheumatika), Kontaktdermatitis, Erythema chronicum migrans (► Abb. 28.10), Acrodermatitis chronica atrophicans als Früh- (► Abb. 28.11a) und Spätmanifestation (dann mit livider atropher Haut) (► Abb. 28.11b) eines Zeckenstichs durch *Borrelia burgdorferi* sowie bei der Dermatomyositis. Livide Verfärbungen können bei den Livedoerkrankungen gefunden werden (► Tab. 28.3). Erytheme können auch rein funktionell bedingt sein (z. B. Erythema e pudore) (► Abb. 28.12).

#### Generalisierte Exantheme

► Tab. 28.4 zeigt die wichtigsten Ursachen für febrile Exantheme. Bei den generalisierten Exanthemen sind verschiedene Typen zu unterscheiden:

- Das *skarlatiniforme Exanthem* (zunächst kleinpapulös und follikulär, sandpapierartig) tritt auf bei Scharlach und als Medikamenten Nebenwirkung ( $\beta$ -Lactam-Antibiotika, Erythrozytenkonzentrate, Heparin, Benzodiazepine, Barbiturate).

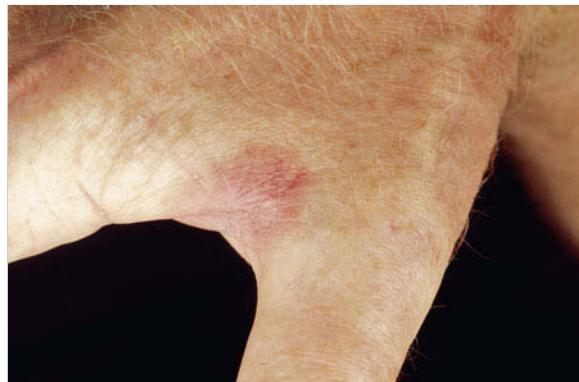


Abb. 28.9 Fixes Arzneimittelexanthem.



Abb. 28.10 Erythema migrans.

Tab. 28.3 Einteilung der Livedoerkrankungen.

Gruppe	Erkrankungen
funktionell (Livedo reticularis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cutis marmorata (bei Kälteexposition)</li> <li>• Livedo reticularis congenitalis</li> </ul>
organisch (Livedo racemosa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>idiopathisch</li> <li>• Livedo racemosa mit Sommer-/Winterulzerationen</li> <li>• Livedo racemosa generalisata (Sneddon-Syndrom)</li> </ul>
symptomatisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Panarteritis nodosa</li> <li>• systemischer Lupus erythematoses</li> <li>• Dermatomyositis</li> <li>• primär chronische Polyarthritis</li> <li>• Arteriosklerose</li> <li>• Hyperparathyreoidismus</li> <li>• Kältehämagglobulinopathie</li> <li>• Kryoglobulinämie</li> <li>• Oxalose</li> <li>• Embolien (Cholesterin)</li> <li>• Thrombozytose</li> <li>• Schock</li> <li>• intravasale Koagulopathie</li> </ul>

**a****b**

Abb. 28.11 Acrodermatitis chronica atrophicans.

- a Entzündliches Frühstadium.
- b Atrophes Spätstadium.



Abb. 28.12 Erythema e pudore.



Abb. 28.13 Morbilliformes Arzneimittelexanthem.

- Das *morbilloide Exanthem* (initial kleinfleckig und blassrot, später dunkelrot, papulös und konfluierend) kommt bei Masern und auch als Medikamenten Nebenwirkung (► Abb. 28.13) vor.
- Das *rubeoliforme Exanthem* ist kleinfleckiger als das Masernexanthem und weniger konfluierend.
- *Andere virale Erkrankungen*, vor allem durch ECHO-Viren und Coxsackie-Viren, aber auch Mumps, Infektionen mit Epstein-Barr-Virus und Zytomegalievirus sowie HIV-Primärinfektion können exanthematisch verlaufen.

- Das „*toxische Schocksyndrom*“ wird durch Streptokokken- und Staphylokokkenexotoxine ausgelöst und geht mit einem Exanthem einher (s. Kap. 22.4.1).
- *Andere bakterielle Erkrankungen* können Exantheme aufweisen, so Typhus, Leptospirosen, Brucellosen und charakteristischerweise die Syphilis im 2. Stadium (Rosolen) (► Abb. 28.14).



Abb. 28.14 Roseola syphilitica.

Tab. 28.4 Ursachen für febrile Exantheme.

Kategorien	Erkrankungen
dermatologisch bedingt	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erythrodermie (z. B. atopische Dermatitis)</li> <li>pustulöse Psoriasis (Typ Zumbusch)</li> </ul>
infektiös bedingt	<p>bakteriell</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erysipel</li> <li>Endokarditis</li> <li>Scharlach</li> <li>Rickettsiosen</li> <li>toxisches Schocksyndrom</li> <li>nekrotisierende Fasziitis</li> <li>Staphylococcal scalded Skin Syndrome</li> <li>sekundäre Syphilis</li> <li>Borreliose</li> <li>Typhus abdominalis</li> </ul> <p>viral</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Masern, Röteln, Varizellen</li> <li>Pityriasis rosea (HHV6/7)</li> <li>Gianotti-Crosti-Phänomen (durch zahlreiche Viren)</li> <li>asymmetrisches periflexurales Exanthem</li> <li>Mononukleose</li> <li>akutes retrovirales Syndrom (HIV)</li> <li>Hand-Fuß-Mund-Erkrankung (durch unterschiedliche Coxsackie-Viren)</li> </ul>
medikamentös bedingt	<ul style="list-style-type: none"> <li>toxische epidermale Nekrose</li> <li>Stevens-Johnson-Syndrom</li> <li>Erythema exsudativum multiforme</li> <li>DRESS-Syndrom</li> <li>makulopapulöses/urtikarielles Arzneimittel-exanthem</li> </ul>
rheumatisch bedingt	<ul style="list-style-type: none"> <li>systemischer Lupus erythematoses</li> <li>Dermatomyositis</li> <li>Morbus Still</li> <li>Schnitzler-Syndrom (und andere systemische autoinflammatorische Erkrankungen)</li> <li>rheumatisches Fieber</li> <li>Morbus Behçet</li> </ul>
malignomassoziiert	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sweet-Syndrom</li> <li>T-Zell-Lymphom/Sézary-Syndrom</li> </ul>

DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and systemic Symptoms, HHV: humanes Herpesvirus, HIV: humanes Immunodefizienz-Virus,

- Ein diffuses morbilliformes oder skarlatiniformes Exanthem mit Schuppung von Handflächen und Fußsohlen tritt beim *Kawasaki-Syndrom* (mukokutanes Lymphknotensyndrom) auf. Betroffen sind vorwiegend Kinder. Auch das *Syndrom der verbrühten Haut* (Staphylococcal scalded Skin Syndrome) betrifft vorwiegend Kinder. Neben einem skarlatiniformen Exanthem bestehen oberflächliche Blasen und eine Konjunktivitis. Im Erwachsenenalter sind selten Patienten mit Niereninsuffizienz betroffen.
- Bei *schuppenden Exanthemen* muss neben einer Psoriasis auch an die Pityriasis rosea, eine Parapsoriasis sowie an Ekzeme unterschiedlicher Genese gedacht werden.
- Die *Erythrodermie* (generalisierte entzündliche Hautrötung) wird bei verschiedenen Dermatosen, als Medikamentenebenwirkung und auch als paraneoplastisches Syndrom gesehen.

### 28.3.3 Bläschenbildende Hautkrankheiten

► **Herpes-simplex-Viren.** Schmerzhafte gruppierter Bläschen werden prinzipiell am gesamten Integument, vorwiegend aber an Lippen und Genitalien sowohl bei primären als auch rekurrierenden Infektionen mit Herpes-simplex-Viren beobachtet (s. Kap. 22.4.1). Eine Mitbeteiligung der Augen (Keratokonjunktivitis) kann vorkommen.



#### Merke

Das Eczema herpeticatum ist eine sich schnell ausbreitende Herpesvirusinfektion auf dem Boden vorbestehender Hautkrankheiten (vor allem atopisches Ekzem) (► Abb. 28.15).

► **Herpes zoster.** Beim Zoster (Varicella-Zoster-Virus) (► Abb. 28.16), der durch eine Reaktivierung endogener Varicella-Zoster-Viren hervorgerufen wird, ist ein einseitiger umschriebener Prodromalschmerz typisch. Die z.T. konfluierenden Bläschen sind segmental angeordnet, können aber besonders bei immunsupprimierten Patienten auch generalisieren. Das initiale Dermatom bleibt jedoch immer abgrenzbar (Differenzialdiagnose zu Varizellen).

► **Varizellen.** Für die Varizellen (Windpocken) ist das sog. „Sternenhimmelbild“ des Exanthems typisch (gleichzeitiges Vorkommen unterschiedlicher Stadien).

► **Weitere Ursachen.** Bläschen mit begleitendem starkem Pruritus findet man bei akuten Ekzemen, parasitären Hautkrankheiten, Morbus Grover (transitorische akantholytische Dermatose) und lichtinduzierten Dermatosen.



Abb. 28.15 Eczema herpeticatum bei atopischer Dermatitis.



Abb. 28.16 Herpes zoster.

Ein pleomorphes Bild mit vorwiegend papulovesikulären Läsionen zeigt die *Dermatitis herpetiformis Duhring*. Die chronischen und stark juckenden Hautveränderungen sind meist in symmetrischer Anordnung an Ellenbogen, Knien, Schultern, Gesäß und auch an der behaarten Kopfhaut zu erkennen. Viele der betroffenen Patienten haben eine auf glutenfreie Diät ansprechende, oft asymptomatiche Enteropathie.

### 28.3.4 Blasenbildende Hautkrankheiten

► **Pemphigus vulgaris.** Blasen auf vorher intakter Haut sind typisch für den Pemphigus vulgaris. Die großen, schlaffen Blasen platzen leicht und hinterlassen rundliche, nässende Hautareale. Das Nikolski-Phänomen (Ablösen der Epidermis auf tangentialem Druck) ist meist positiv. Die Mundschleimhaut ist typischerweise befallen und mehrheitlich Ort der Erstmanifestation. Die Patienten sind meist zwischen 40 und 50 Jahre alt.

► **Bullöses Pemphigoid.** Das bullöse Pemphigoid ist der häufigste Vertreter der bullösen Autoimmundermatosen. Initial besteht ein pleomorphes Bild mit disseminierten konfluierenden Erythemen, urtikariellen und multiformartigen Läsionen sowie Blasen unterschiedlicher Größe. Im Verlauf kommt es zur Ausbildung der typischen prallen Blasen, die mit seröser Flüssigkeit gefüllt sind. Sie



Abb. 28.17 Bullöses Pemphigoid.

lassen sich nicht wegdrücken (Nikolski-Zeichen negativ) und persistieren infolge der dicken Blasendecke (gesamte Epidermis) viel länger als beim Pemphigus vulgaris. Die Blasen finden sich in allen Entwicklungsstadien nebeneinander (klein, sehr groß, prall, eingetrocknet, abschuppend) (► Abb. 28.17). Betroffen sind vorwiegend Patienten in der 7.–8. Lebensdekade. Die Prognose ist besser als beim Pemphigus vulgaris. Die Mundschleimhaut ist nur selten betroffen. Paraneoplastische Formen sind möglich.

► **Erythema exsudativum multiforme.** Das Erythema exsudativum multiforme (*Minor-Typ*) ist eine akute, selbstlimitierende Erkrankung der Haut und Schleimhäute mit unterschiedlicher klinischer Manifestation („multiform“ wegen vielgestaltiger Morphe mit Erythemen, Papeln und Bläschen). Meist bilden sich abrupt irisförmige (oder schießscheibenförmige) bis maximal 3 cm große Hautläsionen (► Abb. 28.18a), die sich symmetrisch an den Streckseiten der Vorderarme und Unterschenkel, an Händen und Füßen und am Hals finden können. Die Peripherie der Läsion bleibt typischerweise erythematös, während das Zentrum livide wird und z. T. Blasen auftreten. Meist sind jüngere Patienten mit häufigen Rezidiven betroffen. Erkrankungen bei über 50-Jährigen sind sehr selten. Auslöser sind:

- Virusinfektionen (mit Abstand am häufigsten Herpes-simplex-Virus, selten Adenoviren, Epstein-Barr-Virus)
- Mykoplasmeninfektionen
- Medikamente (Penizillin, Sulfonamide, Hydantoine, NSAR, Barbiturate, Carbamazepin, Allopurinol u.a.)
- Kollagenosen und Neoplasien (sehr selten)

Obwohl die Klassifikation der Krankheitsgruppe noch nicht abschließend geklärt ist, wird heute davon ausgegangen, dass bei Vorliegen von 2 unterschiedlichen Lokalisationen mit Schleimhautbeteiligung und Allgemeinsymptomen von einem Erythema exsudativum multiforme vom *Major-Typ* gesprochen werden kann (► Abb. 28.18b).

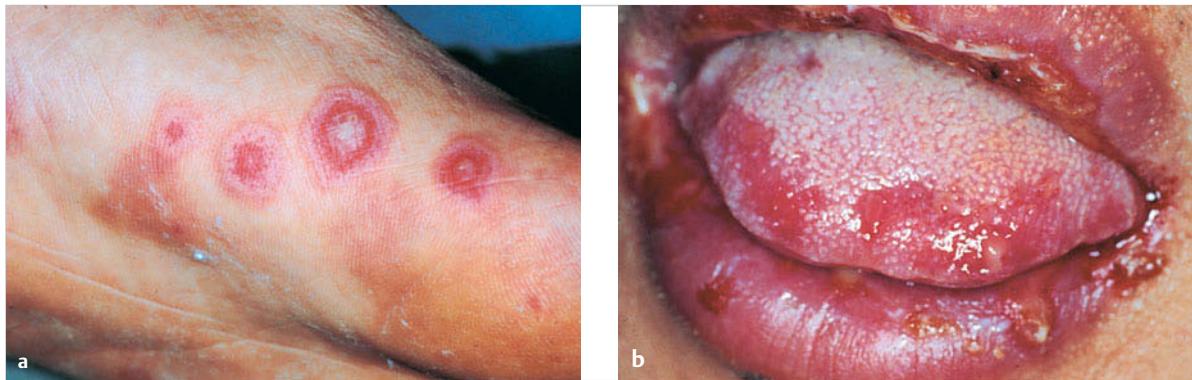


Abb. 28.18 Erythema exudativum multiforme.

- a Minor-Typ.
- b Major-Typ.



Abb. 28.19 Toxische epidermale Nekrose (Lyell-Syndrom).

► **Stevens-Johnson- und Lyell-Syndrom.** Eine ähnliche Symptomatik mit ausgeprägterer Allgemeinsymptomatik weisen das *Stevens-Johnson-Syndrom* und die *toxische epidermale Nekrose (Lyell-Syndrom)* auf, die meist medikamentös ausgelöst werden. Häufig kommt es nach einer Prodromalphase mit Fieber, Husten, Durchfall, Erbrechen und Arthralgien zu einem abrupten Exanthem mit rascher Ausbreitung. Die initialen Erytheme neigen zur Konfluenz, wobei typische Kokarden fehlen. Die Erytheme zeigen schon früh Neigung zur Nekrose (► Abb. 28.19), schlaffe teilweise hämorrhagische Blasen können spontan auftreten. Neben der Schleimhautmitbeteiligung (Ektodermosis pluriorificialis) ist das Vorkommen einer Konjunktivitis typisch. Sind mehr als 30 % der Körperoberfläche betroffen, spricht man von der toxischen epidermalen Nekrose.

► **Epidermolysis bullosa.** Bei der Epidermolysis bullosa handelt es sich um ein Spektrum seltener Erbkrankheiten mit gestörter Kohärenz der Haut und Schleimhaut, denen eine starke Neigung zur Entwicklung von Blasen nach oft nur geringen mechanischen Traumata gemeinsam ist. Die einzelnen Vertreter sind im Pathomechanismus hetero-

gen und unterscheiden sich im Vererbungsmodus und im klinischen Bild. Die Unterscheidung ergibt sich nach Sitz der Blasenbildung mit zunehmender Narbenbildung und Dystrophie bei tiefer liegender Spaltbildung.

► **Weitere Ursachen.** Wenn Blasen nur auf lichtexponierten Hautpartien auftreten, kommen eine *Porphyrie* (s. Kap. 33.4.7) oder auch eine *Fotodermatose* infrage. Verschiedene Stoffe können zu einer erhöhten Fotosensibilität führen, wie Furosemid, Nalidixinsäure, Phenothiazine, Psoralen, Sulfonamide, Tetrazykline. Einzelne Blasen treten auch als lokalisierte allergische Reaktion (fixes Arzneimittelexanthem) auf. Selten kann sich ein Erysipel auch in einer bullösen Variante zeigen. Blasenbildungen sind auch typisch bei der seltenen *Acrodermatitis enteropathica* bei Zinkmangel oder bei der bullösen Form der *Impetigo contagiosa* durch *Staphylokokken* oder im Rahmen eines *Diabetes mellitus* (*Bullosis diabeticorum*).

### 28.3.5 Papulöse Hautkrankheiten

Unter einer Papel versteht man ein solides, weniger als 5 mm großes Hautknötchen.

► **Farbe.** Häufig kann bereits die Farbe einen Hinweis auf die Grundkrankheit geben:

- **Rötliche Papeln** müssen vor allem an eine Epizoonose, eine polymorphe Lichtdermatose, eine *Prurigo simplex acuta*, an akneiforme Exantheme, Virusexantheme und an eine Syphilis im zweiten Stadium denken lassen. Besonders bei der Syphilis besteht ein kupferfarbener Farbton.
- Eher *livide*, abgeflachte und typischerweise polygonale Papeln finden sich beim *Lichen ruber planus* (► Abb. 28.20), wobei zusätzlich die Wickham-Felde rung und der ausgeprägte Pruritus auf diese Entität hindeuten können. Abzugrenzen sind lichenoide Arzneimittelexantheme.



Abb. 28.20 Lichen ruber planus.



Abb. 28.21 Eruptive Xanthome.

- Eher *bräunliche* Papeln finden sich bei Histiozytosen, kleinknotiger Sarkoidose, bei der Urticaria pigmentosa und der bowenoiden Papulose.
- *Bläuliche* Papeln weisen auf Angiokeratome hin, abgegrenzt werden müssen der Naevus bleu, Melanommetastasen, Morbus Fabry sowie die eruptive Angiomatose.
- *Pigmentierte bis schwarze* Papeln sind typisch für Naevuszellnaevi, pigmentierte Basalzellkarzinome, maligne Melanome, Kaposi-Sarkome und gelegentlich auch Histiocytose.
- *Gelbliche* Papeln sprechen eher für Xanthome (► Abb. 28.21), Histiozytosen und granulomatöse Veränderungen.
- Von *normaler Hautfarbe* sind die Papeln des Adenoma sebaceum (Morbus Pringle), der Hautamyloidose sowie von Muzinosen.

### 28.3.6 Plaqueförmige Hautkrankheiten

Plaques (umschriebene, aber flächenhafte bis plattenartige Hautveränderungen) entstehen oft durch konfluierende Papeln oder Knötchen (Psoriasis, Lichen ruber planus, Mycosis fungoides).

- *Rötliche* Plaques finden sich auch bei der Sarkoidose, bei Pseudolymphomen, Lupus erythematoses profundus, tuberösem Syphilid sowie beim Sweet-Syndrom.
- *Gelblich* sind die Plaques bei der Necrobiosis lipoidica, bei Xanthomatosen, beim Naevus sebaceus (gelb-orange) und bei der lepromatösen Lepra. Eine begleitende Atrophie wird beim Lupus erythematoses discoides und bei der Necrobiosis lipoidica gesehen (► Abb. 28.22).



Abb. 28.22 Necrobiosis lipoidica.



Abb. 28.23 Erythema nodosum.

### 28.3.7 Knotenförmige Hautkrankheiten

Oberflächliche Hautknoten werden bei epidermalen Tumoren (spinozelluläre und Basalzellkarzinome, maligne Melanome, Naevi und gutartige Epithelproliferationen, wie z.B. Warzen) gesehen. Knoten in den tieferen Hautarealen sind meist ein Hinweis für eine generalisierte Erkrankung.

► **Erythema nodosum.** Beim Erythema nodosum (► Abb. 28.23) bilden sich nach unspezifischen Prodromalsymptomen wie Fieber und Arthralgien symmetrische, rote, erhabene Knoten, vor allem über den Schienbeinen und seltener auch an den Oberschenkeln und den Unterarmstreckseiten. Diese schmerzhaften, nie ulzerierenden Knoten können bis 5 cm groß sein. Im Laufe der Zeit verfärbten sie sich analog einem Hämatom und heilen narbenlos ab. Die Blutsenkungsreaktion ist meist deutlich erhöht. Allgemeinsymptome sind in unterschiedlicher Schwere obligat. Betroffen sind vorwiegend jüngere Frauen.

Dem Erythema nodosum liegt eine *immunologische Reaktion* auf verschiedene Faktoren zugrunde. Früher stand die Tuberkulose als auslösende Ursache an erster Stelle. Heute sind Infektionen der oberen Luftwege mit  $\beta$ -hämolysierenden Streptokokken mit einer Latenz von etwa 3 Wochen am häufigsten ursächlich. Ebenso können die Sarkoidose (Löfgren-Syndrom), Infektionen mit Yersinien, Chlamydien, Campylobacter, Viren und Pilzen, Behcet-Syndrom, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa sowie die Einnahme von Ovulationshemmern mit einem Erythema nodosum einhergehen. Andere Medikamente wie Penizillin und Analgetika sind nur selten verantwortlich. Oft kann die Ursache nicht eruiert werden.

► **Subkutane Knotenbildung.** Bei der *Panarteriitis nodosa* können subkutane und kutane Knötchen an Brust, Rücken und Bauchhaut auftreten, meist mit Nekrosenbildungen, Erythemen, Purpura und Urtikaria. Betroffen sind meist die Unterschenkel.

**Noduläre Vaskulitiden** treten vor allem an den Waden auf und exulzerieren oft. Neben dem heute sehr seltenen Erythema induratum Bazin (Tuberkulose) müssen *noduläre Pannikulitiden* (► Abb. 28.24) in Betracht gezogen werden.

**Tab. 28.5 Ursachen und Klassifikation der Pannikulitiden.**

	<b>septale Pannikulitis</b>	<b>lobuläre Pannikulitis</b>
ohne Vaskulitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erythema nodosum</li> <li>• eosinophile Fasziitis</li> <li>• Eosinophilie-Myalgie-Syndrom</li> <li>• systemische Sklerodermie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• idiopathische Pannikulitis (Pfeiffer-Weber-Christian)</li> <li>• <math>\alpha_1</math>-Antitrypsin-Mangel</li> <li>• physikalische Pannikulitis (Kälte, traumatisch, chemisch)</li> <li>• neonatale Pannikulitis</li> <li>• Lupus erythematoses</li> <li>• Sarkoidose</li> <li>• Pankreaskrankheiten</li> <li>• Lymphome</li> </ul>
mit Vaskulitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Thrombophlebitis</li> <li>• bei Arteriitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• noduläre Vaskulitis</li> </ul>



Abb. 28.24 Noduläre Pannikulitis.

**Merke**

Als auslösende Ursache einer nodulären Pannikulitis muss eine akute Pankreatitis oder ein Pankreaskarzinom ausgeschlossen werden.

Folgende Krankheiten gehen z.T. mit einer subkutanen Knotenbildung einher: Hauttuberkulose (Lupus vulgaris), Lues, Xanthomatosen, metastasierende Tumoren (Mammakarzinom, Bronchuskarzinom, malignes Melanom), Lymphome, tiefe Mykosen, Fremdkörperreaktionen, Rheumaknoten, gutartige Tumoren (Lipome, Lymphangiome) und parasitäre Erkrankungen (z.B. Echinokokkose).

### 28.3.8 Pustulöse Hautkrankheiten

Pusteln sind Hautbläschen, die eitrige Flüssigkeit enthalten, wobei der Eiter oft steril ist. Bei folgenden Krankheitsbildern sind Pusteln typisch:

- Rosazea
- pustulöse Psoriasis
- Medikamenten Nebenwirkungen (akute generalisierte exanthematische Pustulose), vor allem nach Amoxycillin, Hydroxychloroquin, Diltiazem, Carbamazepin
- virale Infekte (Herpes simplex, Herpes zoster, Varizellen) mit bakteriellen Superinfektionen
- Morbus Reiter
- subkorneale pustulöse Dermatose (Sneddon-Wilkinson)
- Candidainfektionen

### 28.3.9 Ulzerationen der Haut

Beinulzera treten auf bei:

- chronischer venöser Insuffizienz
- arteriellen Durchblutungsstörungen, vor allem bei Rauern und Diabetikern
- Neuropathien
- Necrobiosis lipoidica
- Pyoderma gangraenosum (► Abb. 28.25), große und schmerzhafte Ulzera, vor allem bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
- malignen Hauttumoren

Mögliche weitere Ursachen sind in ► Tab. 28.6 aufgelistet.

Weitere Ursachen für Pannikulitiden sind in ► Tab. 28.5 aufgelistet. Häufig bleibt die Ursache einer nodulären Pannikulitis jedoch unklar.

## Hautsymptome

**Tab. 28.6 Ursachen des Ulcus cruris.**

Kategorien	Erkrankungen
Gefäßerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• venös</li> <li>• arteriell           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Arteriosklerose, Hypertonie (Martorell-Ulkus), Thrombangitis obliterans, arteriovenöse Malformationen, Cholesterinembolien</li> </ul> </li> <li>• Vaskulitis der kleinen Gefäße           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Hypersensitivitätsvaskulitis, rheumatoide Arthritis, Lupus erythematoses, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom, Morbus Behçet, Atrophie blanche</li> </ul> </li> <li>• Vaskulitis der mittleren bis großen Gefäße           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Panarteriitis nodosa, noduläre Vaskulitis, Morbus Wegener</li> </ul> </li> <li>• Lymphgefäß           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Lymphödem</li> </ul> </li> </ul>
neuropathisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Tabes dorsalis</li> <li>• Syringomyelie</li> <li>• Poliomyelitis</li> <li>• periphere Nervenläsion</li> </ul>
metabolisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Gicht</li> <li>• Prolidasemangel</li> <li>• Morbus Gaucher</li> </ul>
hämatologisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sichelzellanämie</li> <li>• hereditäre Sphärozytose</li> <li>• Thalassämie</li> <li>• Polycythaemia rubra vera</li> <li>• Leukämie</li> <li>• Dysproteinämien</li> <li>• Kryoglobulinämie</li> <li>• Kältehämagglytinationskrankheit</li> <li>• Makroglobulinämie</li> </ul>
Trauma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Druck</li> <li>• Kälte</li> <li>• Radiodermatitis</li> <li>• Verbrennungen</li> <li>• Artefakte</li> </ul>
neoplastisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• epitheliale Tumoren           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ spinozelluläres Karzinom</li> <li>◦ Basalzellkarzinom</li> </ul> </li> <li>• Sarkome</li> <li>• Kaposi-Sarkom</li> <li>• lymphoproliferativ</li> <li>• Lymphome</li> <li>• Metastasen</li> </ul>
infektiös	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bakterien           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Furunkel, Ekthyma, Ekthyma gangraenosum, septische Emboli, gramnegative Infektionen, anaerobe Infektionen, Mykobakterien, Spirochäten</li> </ul> </li> <li>• Pilzinfektionen           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Majocchi-Granulom, tiefe Pilzinfektion</li> </ul> </li> <li>• Protozoen           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Leishmaniose, Stichreaktionen</li> </ul> </li> </ul>
spezifische Dermatosen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necrobiosis lipoidica</li> <li>• nekrobiotisches Xanthogranulom</li> <li>• Pyoderma gangraenosum</li> </ul>
Sarkoidose	
genetisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinefelter-Syndrom</li> </ul>
topische und systemische Medikamente	



Abb. 28.25 Pyoderma gangraenosum bei Morbus Crohn.



Abb. 28.26 Palpable Purpura bei Vasculitis allergica (Chinidinsulfat).

### 28.3.10 Urtikarielle Hautkrankheiten

Urtikaria bezeichnet umschriebene, leicht erhabene, scharf begrenzte, juckende Hautrötungen, die durch interstitielle Serum einlagerungen bedingt sind. Sie stellt eines der häufigsten dermatologischen Krankheitsbilder dar und kann alle Altersgruppen betreffen.

► **Ursachen.** Am häufigsten ist die akute Urtikaria, die über 2–4 Wochen – oft ohne erkennbare Ursache – abheilt. Selten liegt ein IgE-mediiertes Geschehen vor (beispielsweise Nahrungsmittel, Medikamente, Insektengifte), häufiger finden sich nichtallergische Intoleranzreaktionen (z. B. Nahrungsmitteladditiva, Medikamente). Daneben muss die physikalisch bedingte Urtikaria abgegrenzt werden (Urticaria factitia, zusätzlich Auslösung durch Licht, Kälte, Druck, Vibration oder Wärme [cholinerge Urtikaria]).

► **Angioödem.** Häufig kombiniert sind analoge Schwel-lungen der tiefen Dermis, Subkutis und Submukosa. Hier muss das Angioödem bei C1-Inhibitor-Mangel (hereditär oder erworben), im Rahmen von Medikamenten Nebenwirkungen (z. B. ACE-Hemmer) sowie im Rahmen von Allgemeinkrankheiten (z. B. Lymphome) genannt werden. Auch parainfektiöse Formen oder Intoleranzreaktionen müssen berücksichtigt werden. Nicht selten bleibt die Ursache jedoch wie bei der chronischen Urtikaria (Persistenz > 6 Wochen) unklar.

### 28.3.11 Purpura

► **Definition.** Während mit Purpura (► Abb. 28.26) Hautblutungen im Allgemeinen bezeichnet werden, umschreiben Ausdrücke wie Petechien (punktiforme Blutungen), Sugillationen (münzgroß), Ekchymosen bzw. Suffusionen (großflächige Blutungen) die Ausdehnung genauer.

► **Ursachen.** Die Ursachen für eine Purpura können sehr vielfältig sein und werden am besten nach ätiopathogenetischen Gesichtspunkten eingeteilt (s. Kap. 27).

### 28.3.12 Teleangiektasien

Bei Teleangiektasien handelt es sich um eine permanente Dilatation von Kapillaren und kleinsten Venolen, die sich meist in einem Netzwerk finden und mittels Glasspatel ausdrückbar sind.

- Neben den *idiopathischen* Formen (Naevus teleangiectaticus, essenzielle Teleangiektasien, Rubeosis faciei und andere) müssen *sekundäre* Formen durch exogene Faktoren (chronische Lichtexposition, Kortikoderm, posttraumatisch, chronische Radiodermatitis) abgegrenzt werden.
- *Symptomatische* Formen finden sich bei Kollagenosen (► Abb. 28.27), bei der poikilodermatischen Parapsoriasis, bei der Acrodermatitis chronica atrophicans, Rosazea, in Basalzellkarzinomen und bei der Necrobiosis lipoidica.



Abb. 28.27 Teleangiektasien bei Lupus erythematoses.

- Seltene Formen sind mit *Genodermatosen* assoziiert (Ataxia teleangiectatica, Bloom-Syndrom, Morbus Fabry, Morbus Osler, Xeroderma pigmentosum).
- *Spider-Nävi* treten vorwiegend am Thorax und seltener auch am Gesicht und an den Händen auf. Häufig sind sie bei Lebererkrankungen vorhanden, können jedoch auch idiopathisch oder während der Schwangerschaft vorkommen.

### 28.3.13 Veränderter Hautturgor

Der Turgor der Haut spiegelt in eingeschränktem Ausmaß die Gewebehydratation wider.



#### Merke

Wenn Hautfalten nach dem Abheben sich nicht sofort wieder glätten, weist dies besonders bei jüngeren Patienten auf einen abnormalen Flüssigkeitsverlust hin.

### 28.3.14 Hautverkalkungen

Bei verschiedenen Krankheitsbildern kann es zu Verkalkungen oder aber auch zu Ossifikationen von Haut und Subkutis kommen. Die Calcinosis cutis ist das Resultat einer Ablagerung von Kalzium und Phosphat in der Haut, wobei der Prozess unter diversen Umständen vorkommen kann (► Tab. 28.7). Die Ablagerung kann als eigentliche Ossifikation imponieren, wenn die Ablagerung jedoch nicht organisiert ist, spricht man von einer Verkalkung. Prinzipiell kann zwischen dystrophen, idiopathischen und metastatischen Verkalkungen unterschieden werden.

Tab. 28.7 Ursachen der Calcinosis cutis.

Einteilung	Erkrankungen
dystrophe Verkalkungen	lokalisiert <ul style="list-style-type: none"> <li>• traumatisch (Fremdkörper, Hämatom, Fettgewebsnekrose)</li> <li>• entzündlich (Akne, Varikosis, Tuberkulose)</li> <li>• degenerativ (Nekrose, venöse Stase, parasitär, z. B. Echinokokkuszyste)</li> <li>• neoplastisch (Talgdrüsenzyste, Lipom, Angiom, Epithelioma calcificans [Malherbe], Liposarkome) bei Systemerkrankungen</li> <li>• Dermatomyositis (v. a. bei Jugendlichen)</li> <li>• Sklerodermie</li> <li>• systemischer Lupus erythematoses</li> <li>• Acrodermatitis chronica atrophicans</li> <li>• Pseudoxanthoma elasticum</li> <li>• Ehlers-Danlos-Syndrom</li> </ul>
idiopathische Verkalkung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcinosis circumscripta oder universalis</li> <li>• Calcinosis helices</li> </ul>
metastatische Verkalkungen	hyperkalzämische Formen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperparathyreoidismus</li> <li>• Sarkoidose</li> <li>• Vitamin-D-Intoxikation</li> <li>• Milch-Alkali-Syndrom</li> <li>• Tumorhyperkalzämie (metastasierende Karzinome, Lymphome, multiples Myelom)</li> <li>• Morbus Paget</li> </ul> normokalzämische Formen <ul style="list-style-type: none"> <li>• chronisches Nierenversagen</li> <li>• Pseudohypoparathyreoidismus</li> </ul>

## 28.4 Internistische Krankheitsbilder mit typischen Hautveränderungen

### 28.4.1 Stoffwechselstörungen

► **Fettstoffwechselstörungen.** Xanthome und Xanthelasmen sind bei verschiedenen Fettstoffwechselstörungen (s. Kap. 37.4) zu finden.

► **Lipidspeicherkrankheiten.** Bei der seltenen *Fabry-Krankheit* (Angiokeratoma corporis diffusum) handelt es sich um eine X-chromosomal-rezessiv vererbte Lipidose mit prognostisch ungünstigen kardiovaskulären und renalen Komplikationen sowie charakteristischen Hautveränderungen. Sie manifestiert sich bereits in der Pubertät und führt bei männlichen Patienten meist in der 4.–5. Lebensdekade zum Tod. Die (heterozygoten) Patientinnen weisen nur in etwa 20 % milde Symptome auf. Aufgrund eines enzymatischen Defekts ( $\alpha$ -Galaktosidase-A-Mangel) kommt es zur Akkumulation von Trihexosylceramid in Endothelzellen verschiedener Organe.

Erstsymptome, die noch vor Auftreten der Hautveränderungen bestehen können, sind Muskelschwäche, Fieber und sehr quälende, einschießende Schmerzen und Parästhesien an Handflächen, Fußsohlen und den proximalen Extremitäten (Fabry-Krisen). An der Haut finden sich symmetrisch am Rumpf – vorwiegend inguinal, skrotal und periumbilikal – zunächst mehrere, später außerordentlich zahlreiche kleine, dunkelrote bis schwärzliche, nicht wegdrückbare Gefäßektasien. Häufig, aber nicht immer, zeigen sie einen hyperkeratotischen, palpablen Aspekt. Sehr häufig finden sich Augenveränderungen (Korneatrübungen, Schlägelung der Konjunktival- und Retinalgefäß, Katarakte, Lidschwellungen). Begleitend besteht oft eine Hypo- oder Anhidrose, die bei körperlicher Anstrengung zu Hitzestau prädisponiert. Der Haarwuchs kann reduziert sein. Trihexosylceramid-Einlagerungen führen zu kardialen (Myokardinfarkt, Kardiomegalie, Herzinsuffizienz) und renalen Veränderungen (progressive Niereninsuffizienz, Hypertonie). Eine pränatale Diagnostik ist möglich.

► **Störungen des Aminosäurestoffwechsels.** Patienten mit der seltenen *Tyrosinämie* haben neben zentralnervösen Störungen schwere Leber- und Nierenschäden. An der Haut finden sich schmerzhafte palmoplantare Hyperkeratosen.

Bei der *Phenylketonurie* sind ekzematöse Herde sowie generalisierte Hypopigmentierungen und helle Haare typisch.

Bei der *Alkaptonurie* kommt es zu charakteristischen Einlagerungen von Homogenitinsäure in die Knorpel (Ochronose). Charakteristisch ist die blaugraue Verfärbung von Nasenspitze und Ohrknorpel (s. Kap. 34.4).

► **Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels.** Beim *Diabetes mellitus* gibt es verschiedene charakteristische Hautveränderungen:

- Am häufigsten besteht eine sog. *diabetische Dermopathie*, die sich mit atrophen, braun-rötlichen, nicht schmerzhaften Herden mit unregelmäßiger Begrenzung insbesondere prätilial manifestiert. Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen.
- Im Gegensatz zur diabetischen Dermopathie ist die *Necrobiosis lipoidica diabetorum* bei den Frauen häufiger (3 : 1) (s. ▶ Abb. 28.22). Sie findet sich ebenfalls prätilial sowie selten an Armen, Stamm und Gesicht. Meist zeigt sich zunächst ein kleines rötliches Knötchen, das langsam größer wird, abflacht und sich dann in einen ausgedehnten braun-gelblichen Bezirk umwandelt. Ausgeprägt sind die zentrale Atrophie und der erythematöse Randsaum. Vereinzelt können Exulzerationen mit schlechter Heilungstendenz auftreten.
- **Weitere Hautveränderungen**, die bei Diabetikern gehäuft auftreten, sind bullöse Dermatosen, Pyodermien und Pilzinfektionen. Seltener kommt es zu Xanthomen, Hypertrichosen und zum *Scleroedema adultorum*. Als Zeichen der Angiopathie und Neuropathie kann es zu Ulzera bis zum *Malum perforans* und zum diabetischen Fuß kommen.

Ekzemartige, polyzyklisch begrenzte Herde mit peripheren Bläschen und Krusten können bei bevorzugtem Sitz an Abdomen, Gesäß und Beinen das erste Symptom eines *Glukagonoms* darstellen (nekrolytisches migratorisches Erythem).

► **Gicht.** Gichttophi sind subkutane harte, nicht schmerzhafte Knötchen über der Ohrmuschel, über den Fingergegenden und den Ellenbogen. Die Knötchen bestehen aus Uratkristallen und sind für die Gicht spezifisch, müssen aber gegen Rheumaknötchen und am Ohr gegen Neoplasien und den Darwin-Höcker abgegrenzt werden (s. Kap. 35).

► **Porphyrien.** In der Haut eingelagertes Porphyrin absorbiert Licht der Wellenlänge 400 nm, und das auf diese Weise fotoaktivierte Porphyrin führt zusammen mit Sauerstoff zu Schädigungen von Zellmembranen und Lysosomen. Je nach Typ der Porphyrie stehen bullöse, vesikuläre oder erythematöse Veränderungen im Vordergrund (s. Kap. 33.4.7). Die meist Jahre bis Jahrzehnte verspätet diagnostizierte erythropoetische Protoporphyrnie weist nach Jahren typische verdickte, wachsartige Hautbezirke an UV-belasteten Arealen auf.

► **Erworrene Bindegewebsstörungen.** Eine deutliche Überdehnbarkeit bei erhaltener Elastizität und Verletzlichkeit der Haut (atrophe Narben) besteht beim *Ehlers-Danlos-Syndrom*, bei dem 10 verschiedene Unterformen mit unterschiedlichem Erbgang bekannt sind. Neben der



Abb. 28.28 Pseudoxanthoma elasticum (Groenblad-Strandberg-Syndrom).

Hautsymptomatik sind die Gelenke weit überstreckbar. Selten kommen Arterienrupturen und spontane Darmperforationen vor.

Beim *Pseudoxanthoma elasticum* sind gelbliche xanthomartige Plaques und die leicht abhebbare schlaffe Haut (*Cutis laxa*) (► Abb. 28.28) typisch. Als Groenblad-Strandberg-Syndrom bezeichnet man das Krankheitsbild, wenn gleichzeitig Retinaveränderungen (Angiod Streaks) auftreten. Es kann bei ausgedehnter Gefäßbeteiligung zu Gastrointestinalblutungen, Koronararterienverschlüssen sowie zu einer renovaskulären Hypertonie kommen. Dem meist autosomal-rezessiv vererbten Leiden liegt eine Synthesestörung der elastischen Fasern zugrunde.

*Cutis laxa* (generalisierte Elastolyse) ist zudem ein eigenständiges Krankheitsbild, bei dem die fältige, zu groß erscheinende Haut auffällt. Bedeutend ist vor allem das begleitende progressive Lungenemphysem.

Beim *Marfan-Syndrom* können *Striae distensae* über Thorax und Hüften auftreten. Zusätzlich besteht infolge einer geringen Ausbildung des subkutanen Fettes eine dünne und durchscheinende verletzliche Haut wie bei der Osteogenesis imperfecta.

## 28.4.2 Hautveränderungen bei endokrinologischen Krankheiten

- Beim *Cushing-Syndrom* und chronischer Steroidtherapie sind Hautveränderungen sehr oft vorhanden (Atrophie, *Striae distensae*, Purpura, Hypertrichose, *Rubeosis faciei*, *Acanthosis nigricans*, Umverteilung des Körperfetts).
- *Lokale Kortikosteroide* (Salben, Cremes) bewirken bei längerem Gebrauch eine Atrophie der Haut sowie Teleangiektasien.
- Eine Hyperpigmentierung (Ellenbogen, Knie, Handfurchen, Mamille, Genitale) ist bei 20–40 % der Patienten das erste Zeichen eines *Morbus Addison*. Zusätzlich besteht ein diffuses Effluvium.
- Bei der *Hyperthyreose* ist die Haut feucht, warm und sehr weich. Weitere Zeichen können sein: Palmarerythem, Onycholysen, Pruritus, Urtikaria, diffuses Effluvium, Vitiligo und prätabiales Myxödem mit harten, nicht wegdrückbaren, bräunlichen Ödemen symmetrisch an den Unterschenkeln.
- Kalte, trockene und helle Haut mit teigigen Schwellungen (v. a. periorbital) ist typisch für die *Hypothyreose*. Häufig ist dieses Erscheinungsbild kombiniert mit einem Effluvium und brüchigen Nägeln. Auch eine Makroglossie sowie eine Karotinämie können gefunden werden.
- Bei der *Akromegalie* ist die Epidermis verdickt; es bestehen u. U. eine Hypertrichose, eine *Acanthosis nigricans* und eine Hyperhidrose.
- Patienten mit einem *Panhypopituitarismus* (z. B. postpartal beim Sheehan-Syndrom) zeigen eine deutliche Hautblässe (meist durch Anämie), Sonnenlichtempfindlichkeit, weiche Haut und ein vorzeitig gealtertes Gesicht wegen einer verstärkten Hautfärbung perioral und periokulär. Die Patientinnen verlieren zuerst die Axillarbehaarung und erst später die Schamhaare. Das Kopfhaar ist fein und trocken.
- Beim *Hypoparathyreoidismus* bestehen eine Xerodermie und Ekzemneigung. Haar- und Nagelwachstumsstörungen, häufig mit Querrillen, kommen vor.

## 28.4.3 Hautveränderungen bei Tumoren

Tumorassoziierte Hautveränderungen können sich in verschiedener Weise äußern. Allgemeine Veränderungen sind:

- Blässe (Anämie)
- Anfälligkeit für opportunistische Infektionen (v. a. hämoproliferative Erkrankungen)
- Ikterus (z. B. Pankreaskopkarzinom)
- Pruritus, v. a. im Kontext von Alkoholgenuss (Morbus Hodgkin)
- Purpura, Thrombopenien (Knochenmarkinfiltration)
- leukozytolytische Vaskulitis (u. a. Leukämien, Lymphome)



Abb. 28.29 Akrokeratosis Bazex bei Larynxkarzinom.

- Hyperpigmentierungen (ektope MSH-Produktion, metastasierendes Melanom)
- lobuläre Pannikulitiden (Pankreaskarzinom)
- psoriasisartige Hautveränderungen (Glukagonom und bei Bronchus- und HNO-Malignomen [Akrokeratosis Bazex]) (► Abb. 28.29)
- Raynaud-Phänomen (Kryoglobulinämie bei multiplem Myelom)

► **Okkulte Tumoren.** Bei Vorliegen der folgenden Hautsymptome kann ein okkulter Tumor verantwortlich sein:

- Dermatomyositis (häufig weiblicher Genitaltrakt)
- Acanthosis nigricans (v. a. Magenkarzinom)
- Thrombophlebitis migrans (häufig Pankreaskarzinom, Lymphome)
- Ichthyosis acquisita (v. a. Lymphome) (► Abb. 28.30)
- Pachydermoperiostosis (v. a. Bronchuskarzinom)
- Pemphigus (paraneoplastische Form mit hämorrhagischer Cheilitis und Stomatitis, v. a. bei myeloproliferativen Erkrankungen)
- bullöses Pemphigoid
- Hypertrichosis lanuginosa (v. a. Bronchus- und Kolonkarzinom)
- „Tripe Palms“ (verstärkte Handlinien v. a. bei Männern mit Bronchuskarzinom)

► **Karzinoidsyndrom.** Beim Karzinoidsyndrom kommt es oft nach Stress, Alkoholgenuss oder Kompression der Bauchorgane zu einem charakteristischen Flush (hellrote bis blaurote Farbe) im Gesicht mit konsekutivem Übergreifen auf Nacken und Schultern.

► **Sweet-Syndrom.** Rot-bräunliche Plaques im Gesicht, am Hals und im Bereich der Arme lassen an das Sweet-Syndrom denken (► Abb. 28.31). Die Patienten sind meist febril und zeigen eine Neutrophilie, während man histologisch dichte neutrophile Infiltrate findet. Meist besteht eine postinfektiöse Reaktion (obere Luftwege), in etwa 20 % finden sich hämatoproliferative Erkrankungen.



Abb. 28.30 Ichthyosis acquisita bei Non-Hodgkin-Lymphom.



Abb. 28.31 Sweet-Syndrom bei akuter myeloischer Leukämie.

## 28.4.4 Hautveränderungen bei Kollagenosen

► **Lupus erythematoses.** Beim Lupus erythematoses ist die Haut das am zweithäufigsten betroffene Organ mit vielfältigen klinischen Facetten.

Insbesondere ist der *chronisch-diskoidale Lupus erythematoses* (DLE) von der systemischen Form zu unterscheiden. Beim DLE sind papulöse und plaqueartige hyper-



Abb. 28.32 Dermatomyositis.  
a Nagelfalzkeratose und Gottron-Papeln.  
b „Mechanic’s Hands“.

keratotische Läsionen an sonnenexponierten Körperstellen typisch (Handrücken, Nase, Kopfhaut, Ohren). Selten (ca. 5 %) erfolgt ein Übergang in die systemische Form. Zahlreiche klinische Varianten können vorkommen, die den hypertrophenischen LE, Chilblain-LE und den bis in die Subkutis reichenden Lupus profundus umfassen. Diese tief liegende Variante geht mit einer besonders hohen Konversionsrate von 50 % in die systemische Form einher. Der *subakut-kutane Lupus erythematoses* weist eine ausgeprägte Fotosensitivität, einen chronischen Verlauf und nicht selten medikamentöse Trigger auf (NSAR, Tetrazykline, Antihypertensiva).

### Merke



Beim systemischen Lupus erythematoses (s. Kap. 22.6.2) zeigen 80 % der Patienten einen Hautbefall, der bei etwa einem Viertel der Patienten als Erstmanifestation der Krankheit auftritt.

Neben dem typischen Schmetterlingserythem im Gesicht können zahlreiche uncharakteristische polymorphe Exantheme am Stamm auftreten. Beim Vorliegen von hämorrhagischen Läsionen muss an eine Vaskulitis gedacht werden.

► **Dermatomyositis.** Dermatomyositis und Polymyositis (kein Hautbefall) sind wahrscheinlich klinische Varianten der gleichen Grundkrankheit. Bei einem Viertel der Patienten mit Dermatomyositis stehen Hautsymptome im Vordergrund. Neben dem praktisch diagnostischen Ödem mit begleitender violettblauer Verfärbung über den Oberlidern können Nagelfalzkeratosen und -erytheme, streifige livide Verfärbungen über den Fingerstreckseiten mit lichenoiden Papeln (Gottron-Papeln) (► Abb. 28.32a) auftreten. Zusätzlich charakteristisch sind Rötungen über den Gelenken, heliotrop lokalisierte Erytheme, „Mechanikerhände“ mit palmaren Schwielen und Rhagaden ohne entsprechende Exposition (► Abb. 28.32b) sowie eine



Abb. 28.33 Livedo racemosa.

Kopfhautdermatitis, die zu einer Aloperie führen kann. Charakteristisch ist ein begleitender Pruritus im Gegensatz zum LE. Eine Livedo racemosa (► Abb. 28.33) als unspezifische Veränderung kann wie beim LE vorkommen. Die Differenzialdiagnose der Livedoerkrankungen ist in ► Tab. 28.3 aufgelistet.

► **Sklerodermie.** Bei der Sklerodermie unterscheidet man die lokalisierten Formen (Morphea, lineare Sklerodermie, Sklerodermie „en coup de sabre“), die einen gutartigen Verlauf zeigen, und die generalisierte Sklerodermie mit einem Haut- und Organbefall in einer diffusen und einer limitierten Form.

Abzugrenzen ist die *eosinophile Fasziitis* (Shulman-Syndrom), die gekennzeichnet ist durch einen Symptomenkomplex mit sklerodermieartigen, schmerzhaften, rötlichen, derben Schwellungen der Extremitäten, ausgeprägter Bluteosinophilie (bis über 30%), Hypergammaglobulinämie, erhöhter Blutsenkungsreaktion, jedoch Fehlen einer Raynaud-Symptomatik und fehlender Beteiligung innerer Organe. Häufig tritt die Symptomatik nach einem Trauma oder körperlicher Anstrengung auf. Histologisch finden sich eosinophile Infiltrate in Kutis, Subkutis und in der verdickten Muskelfaszie. Differenzialdiagnostisch lässt sich dieses Krankheitsbild vom *Eosinophilie-Myalgie-Syndrom* vor allem anamnestisch (keine Einnahme tryptophanhaltiger Schlafmittel) und anhand fehlender Beteiligung innerer Organe abgrenzen.

► **Rheumatische Erkrankungen.** Im Rahmen von rheumatischen Krankheiten treten bei der *primär-chronischen Polyarthritis*, vor allem bei schwerem Verlauf, Hautsymptome auf. Am häufigsten finden sich Rheumaknoten (vor allem Olekranon, Vorderarmstreckseite, Achillessehne) und Vaskulitis. Gelegentlich können akrale Ulzerationen bis zur Gangrän, Ulcus cruris (bei CVI oder als Pyoderma gangraenosum), Palmarerythem, gelblich-atrophe Haut oder ein Sweet-Syndrom bestehen.

Beim *Morbus Still* (juvenile Polyarthritis) kommt es zur Ausbildung eines flüchtigen lachsfarbenen, konfluierenden makulopapulösen Exanthems.

Das heute sehr seltene *rheumatische Fieber* geht in bis zu einem Drittel der Fälle mit etwa erbsgroßen subkutanen Knötchen an Knöcheln, Ellenbogen, Hinterkopf und selten an anderen Hautstellen einher. In 10% besteht vorwiegend bei Kindern ein stammbetontes polyzyklisches Erythem (Erythema marginatum) (s. Kap. 22.4.1).

Beim *Reiter-Syndrom* (Konjunktivitis, Urethritis, asymmetrische Arthritis) können psoriasisartige Hautveränderungen, ein palmoplantares Keratoderm und zudem erosive Veränderungen der Glans penis (Balanitis erosiva circinata) (► Abb. 28.34), orale Schleimhautläsionen und auch Onycholysen auftreten.

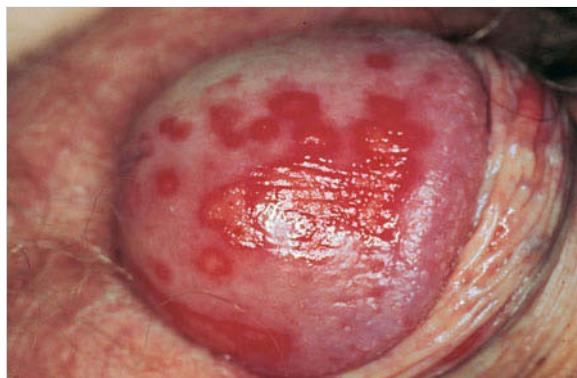


Abb. 28.34 Balanitis erosiva circinata bei Reiter-Syndrom.

## 28.4.5 Hautveränderungen infolge von Medikamenten Nebenwirkungen und Intoxikationen



### Merke

Bei jeder Hautaffektion ist daran zu denken, dass sie durch ein Medikament hervorgerufen sein könnte. Für die Diagnose sind die Anamnese und der Verlauf nach Absetzen des Medikaments entscheidend.

Unerwünschte Wirkungen von Medikamenten auf die Haut sind häufig und beruhen auf unterschiedlichen Mechanismen. Sie können auf die Haut beschränkt sein oder als Teil einer Systemreaktion auftreten. Das Spektrum reicht von harmlos bis lebensbedrohlich. Leider hängt die Zuordnung des auslösenden Medikaments häufig immer noch von Indizien ab. Neben den direkt allergisierenden Stoffen führen andere erst über eine Fotosensibilisierung zu Hauterscheinungen. Neben toxischen Reaktionen sind auch nichtimmunologische Reaktionen (Pseudoallergien) zu berücksichtigen. Arzneimittelexantheme als häufigste Manifestation können Virusexanthen ätzend ähnlich sein (am häufigsten morbilliform, jedoch auch rubelliform, skarlatiniform). Nach absoluter Häufigkeit sind in absteigender Folge Penizillin, Diuretika, NSAID, Salizylate, Tetrazykline, Benzodiazepine und Betablocker zu nennen.

Treten unter einer oralen Antikoagulation mit *Cumarinen* im Bereich fettreicher Körperpartien flächenhafte ödematose Hautrötungen auf, die sich später dunkel blau-rot verfärbten, so muss mit einer sog. Cumarinnekrose (► Abb. 28.35) gerechnet werden. Hautnekrosen werden oft nach paravenös infundierten *Zytostatikapräparaten* beobachtet.

Die in ► Tab. 28.8 aufgelisteten chemischen Stoffe führen bei *Intoxikationen und chronischem Gebrauch* zu charakteristischen Hautveränderungen.

## Hautsymptome

**Tab. 28.8** Chemische Substanzen und charakteristische Hautveränderungen bei Intoxikationen bzw. chronischem Gebrauch.

Substanzen	Hautveränderungen
Kohlenmonoxid	kirschrote Haut
Methämoglobinbildner, z. B. Nitrobenzol, Diaminodiphenylsulfon	Zyanose
Arsen	Hyperkeratosen
Alkohol	Palmarerythem, Spider-Nävi
ACTH, Glukokortikoide, Anabolika, Antikonvulsiva, Isoniazid, neuere epidermale Wachstumsfaktorenblocker wie Cetuximab	akneiforme Veränderungen (► Abb. 28.36)
Stickstoff-Lost, Chlormazin, Thallium	Hypohidrose
Blei	schwarzer Gingivalsaum
Silber	Argyrose, blaugraue Verfärbung der Haut
Quecksilber	Stomatitis
Hydralazin, Betablocker, Procainamid u. a.	Lupus-erythematodes-ähnliches Syndrom
ACTH: adrenokortikotropes Hormon	



Abb. 28.35 Cumarinnekrose.



Abb. 28.36 Akneiforme Arzneimittelnebenwirkung nach Cetuximab.

### 28.4.6 Hautveränderungen bei hämatologischen Affektionen

- Patienten mit einer *megaloblastären Anämie* zeigen eine generell blasse Haut, die kombiniert mit einem leichten Ikterus zu einem charakteristischen zitronengelben Hautkolorit führt. Meist bestehen eine Xerodermie, eine Stomatitis und Glossitis mit Atrophie der Zungenpapillen und vor allem bei Dunkelhäutigen eine lokalisierte Hyperpigmentierung (Gesicht, Hände, Füße).
- Bei einer *perniziösen Anämie* kommt es in ca. 10 % zu einer Vitiligo sowie einem frühzeitigen Ergrauen der Haare (Canities), einer unspezifischen Stomatitis und oralen Ulzerationen.
- Ein Viertel der Patienten mit einer *Sichelzellanämie* zeigt vor allem nach der Pubertät Beinulzera mit einem Durchmesser bis zu 10 cm mit schlechter Abheilungstendenz.
- Bei der *Thalassämia major* und der *Sichelzellanämie* kann es auch zu wie ausgestanzt wirkenden Beinulzerationen und zu Mundschleimhautläsionen kommen.

- Bei der *Eisenmangelanämie* werden blasses Haut, Glossitis (glatte, gerötete Zunge), brüchige Nägel und eine diffuse Aloperie beobachtet. Heute selten werden Löffelnägel (Koilonychie) beobachtet. Als *Plummer-Vinson-Syndrom* (sideropenische Dysphagie) wird das vor allem bei älteren Frauen gefundene Zusammentreffen von Eisenmangelanämie mit Schluckbeschwerden infolge Schleimhautatrophie im Rachen- und Ösophagusbereich bezeichnet.
- Bei der *Polycythaemia vera* besteht eine charakteristische livide Verfärbung des Gesichts. Typisch ist ebenfalls der plötzlich auftretende generalisierte Juckreiz nach Wasserkontakt. Der Diagnose der Grundkrankheit vorausgehen kann eine Erythromelalgie, die gekennzeichnet ist durch wärmegetriggerte Erytheme im Bereich der distalen Extremitäten kombiniert mit pochenden oder brennenden Schmerzen.
- Hautblutungen* (Purpura) können Ausdruck einer Störung der Thrombozytentzahl oder -funktion, der plasmatischen Gerinnung oder der Gefäße sein (s. Kap. 27.4).

Tab. 28.9 Hautveränderungen bei gastrointestinale Störungen.

Erkrankungen	Symptome
<b>genetische kutan-intestinale Syndrome (Polyposis-Syndrome)</b>	
Gardner-Syndrom	intestinale Polypen, Osteome, Hepatoblastome, Schilddrüsenkarzinome, endokrine Adenome sowie Hauttumoren (Dermoidzysten, Lipome und Fibrome)
Peutz-Jeghers-Syndrom	intestinale Polypen, periorale Lentigines, Mundschleimhautpigmentierungen, akrale Pigmentierungen (v. a. Finger), gehäuft intestinale und gynäkologische Tumoren
Cowden-Syndrom	intestinale Polypen, multiple Neoplasien, multiple gutartige Hauttumoren (v. a. im Gesicht und enoral) sowie akrale Keratosen, gehäuft Mammakarzinome und Schilddrüsenkarzinome bei weiblichen Patienten
Muir-Torre-Syndrom	intestinale Polypen, Talgdrüsentumoren und Keratoakanthome, vermehrt viszrale Malignome
Cronkhite-Canada-Syndrom	multiple Magen- und Dünndarm-Polypten, Alopecia, Nageldystrophie, fokale Hyperpigmentierung
<b>entzündliche Erkrankungen</b>	
Morbus Crohn/Colitis ulcerosa	Pyoderma gangraenosum, Erythema nodosum, kutane Fisteln, rezidivierende orale Aphthen, Psoriasis
Bowel-Bypass-Syndrom	Follikulitis, Fieber, Arthritis
Zöliakie	psoriasiforme Exantheme, Dermatitis herpetiformis Duhring
Pankreatitis	Pannikulitis
Morbus Whipple	Hyperpigmentation, Erythema nodosum, lichenoide Exantheme
<b>Infektionskrankheiten</b>	
Enteritis	Erythema nodosum, unspezifische Exantheme, Erythema exsudativum multiforme
Typhus	diskrete Roseola am Stamm
<b>Malignome im Gastrointestinaltrakt</b>	
Hautmetastasen und Nabelmetastase	„Sister Mary Joseph Nodule“
Karzinoidsyndrom	Flush und Teleangiektasien
Glukagonom-Syndrom	nekrolytisches migratorisches Erythem
Acanthosis nigricans	samtartige, hyperpigmentierte Hautverdickung
„Tripe Palms“	verdickte Handlinien

## 28.4.7 Hautveränderungen bei gastrointestinale Störungen

Hautsymptome bei Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts sind häufig. Generell können 4 Gruppen unterschieden werden, die assoziierte Dermatosen aufweisen: genetische Syndrome, chronische Entzündungen, Infektionskrankheiten und Malignome. ► Tab. 28.9 zeigt eine Übersicht mit den wichtigsten Vertretern.

## 28.4.8 Hautveränderungen bei Leberkrankheiten

Gewöhnlich sind Hautveränderungen bei Leberkrankheiten unspezifische Manifestationen. Am häufigsten sind sie im Rahmen einer chronisch aktiven Hepatitis oder im Rahmen einer äthylysch bedingten Lebererkrankung vorhanden. Oft können ikterisch verfärbte Haut und Schleimhäute gefunden werden.

► **Leberzirrhose.** Zeichen einer Leberzirrhose sind dünne, pergamentartige Haut, die sich insbesondere auch an den Händen findet, Palmarerythem, Dupuytren-Kontrakturen, Spider-Nävi und Teleangiektasien im Gesicht. Zudem können hormonell bedingte Veränderungen ge-

funden werden (Verlust der Körperbehaarung vom männlichen Typ mit Bauchglatze, Gynäkomastie). Bei länger bestehender Zirrhose können auch eine diffuse oder umschriebene schmutzig-graue Hyperpigmentierung, Pruritus und weiße Verfärbung der Nägel (Leukonychie) und abgeflachte Nägel bestehen.

► **Hepatitiden.** Ausgeprägte Striae distensae finden sich bei einer chronisch aktiven Hepatitis. Bei Hepatitis B und C muss an die Möglichkeit einer leukozytoklastischen Vaskulitis (meist bei Kryoglobulinämie), ein Erythema nodosum, eine Urtikaria, ein Erythema exsudativum multifforme, eine Polyarteritis nodosa oder eine Porphyria cutanea tarda gedacht werden.

## 28.4.9 Hautveränderungen bei Herzkrankheiten

► **Herzvitien.** Patienten mit Herzvitien zeigen oft eine Zyanose (Rechts-links-Shunt), Gesichtsrötungen (Mitralsstenose) sowie Trommelschlegelfinger. Bei der peripheren Ausschöpfungszyanose (Herzinsuffizienz) ist die Haut im Gegensatz zur Haut von Patienten mit zyanotischen Vitien kalt.

**Tab. 28.10** Systemerkrankungen mit Hautsymptomen und Herzbeteiligung.

Gruppe	Erkrankungen
Krankheiten der Gelenke und des Bindegewebes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chronische Polyarthritis</li> <li>• systemischer Lupus erythematoses</li> <li>• Morbus Reiter</li> <li>• Morbus Behçet</li> <li>• systemische Sklerodermie</li> <li>• Dermatomyositis</li> <li>• rheumatisches Fieber</li> <li>• Periarteritis nodosa</li> </ul>
metabolisch bedingte Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämochromatose</li> <li>• Amyloidose</li> <li>• Morbus Fabry</li> <li>• Myxödem</li> <li>• Hyperthyreose</li> </ul>
Infektionskrankheiten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bakterielle Endokarditis</li> <li>• Diphtherie</li> <li>• disseminierte Gonokokkeninfektion</li> <li>• mukokutaner Lymphknotensyndrom (Kawasaki-Syndrom)</li> </ul>
hereditäre Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lentiginosen (Leopardsyndrom, Carney-Komplex)</li> <li>• tuberöse Sklerose</li> <li>• Neurofibromatose</li> </ul>
Krankheiten ungeklärter Ursache	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarkoidose</li> </ul>

► **Endokarditis.** Bei der Endokarditis können sich meist an Fingerkuppen und Zehen schmerzhafte, 12–24 h bestehende Osler-Knötchen (s. Kap. 22.4.15) (Mikroemboli) bilden. Die bis 1 cm messenden makulösen, hämorrhagischen Janeway-Läsionen sind im Gegensatz zu den Osler-Knötchen schmerzlos und finden sich meist palmar-plantar. Die häufigste Hautmanifestation (50 %) sind Petechien, die meist an Extremitäten, Thorax und Schleimhäuten (Gaumen, Konjunktiven) auftreten.

Subunguale „Splitterblutungen“ sind hingegen nicht endokarditisspezifisch und können bei einer Vielzahl von Erkrankungen vorkommen. Zahlreiche Systemerkrankungen können mit Haut- und Herzmanifestationen einhergehen (► Tab. 28.10).

## 28.4.10 Neurokutane Krankheiten

► **Tuberöse Sklerose.** Bei der autosomal-dominant vererbten tuberösen Sklerose (Morbus Bourneville-Pringle) sind kleinfleckige, blattartige Hypopigmentierungen ( $\geq 3$ ) am Rücken charakteristisch und nicht selten der Grund für die Frühdiagnose. Im Bereich der lumbosakralen Flanke weist die Hälfte der Betroffenen charakteristische flächige Bindegewebsnävi („Shagreen Spots“) auf. Kopfhaar und Augenbrauen können schon im Kindesalter ergrauen. Bei der Mehrzahl der Patienten bestehen bereits im Kindesalter pathognomonische zentrofaziale kleine Angiofibrome (Adenoma „sebaceum“) (► Abb. 28.37a). Typisch sind ferner periunguale Fibrome (Koenen-Tumoren) (► Abb. 28.37b) sowie seltener orale Fibrome. Gelegentlich treten bereits im Kindesalter (Frühsymptom) Gingivahyperplasie und Schmelzdefekte der Zähne auf.

► **Neurofibromatose.** Bei der Neurofibromatosis Recklinghausen (Neurofibromatose Typ 1) sind schon bei der Geburt vor allem am Stamm *Café-au-Lait-Flecken* sichtbar, die im ersten Lebensjahr an Zahl und Größe noch zunehmen können. Mehr als 6 derartige Maculae mit einem Durchmesser von über 1,5 cm sind pathognomonisch und bei über 85 % der Patienten vorhanden. Weitere charakteristische Hyperpigmentierungen finden sich axillär und inguinal, zeigen jedoch ein späteres Auftreten im Krankheitsverlauf.

Die *Neurofibrome*, die langsam zunehmen, sind in der Haut (s. ► Abb. 28.5), aber auch in peripheren Nerven und Nervenwurzeln und teilweise auch in viszeralen Organen mit entsprechender vielgestaltiger Symptomatik vorhanden. Häufig kommt es zu Knochenveränderungen (vor allem Kyphoskoliose), gelegentlich auch zu Makrozephalie. Bei 5–10 % der Patienten kommen Tumoren des Zentralnervensystems (Optikusgliome, Astrozytome, Meningeome) vor. Bei über 90 % der erwachsenen Patienten lassen sich Irishamartome (Lisch-Knötchen) nachweisen. Eine mentale Retardierung kommt bei etwa 6 % vor. 5 % der Patienten weisen assoziierte Malignome (Schwannome)



Abb. 28.37 Tuberöse Sklerose.

a Adenoma sebaceum.

b Koenen-Tumoren.



Abb. 28.38 Naevus flammeus bei Sturge-Weber-Syndrom.

me, myeloproliferative Erkrankungen, Rhabdomyosarkome, Phäochromozytome) auf.

► **Von-Hippel-Lindau-Syndrom.** Beim seltenen autosomal-dominant vererbten Hippel-Lindau-Syndrom stehen infolge eines Hämangioblastoms des Kleinhirns zerebelläre neurologische Störungen im Vordergrund. Retinale Angiome sowie ein Naevus flammeus (vor allem am Hinterkopf und Nacken) werden nur selten beobachtet. Häufig bestehen Nierenzellkarzinome, seltener Phäochromozytome.

► **Sturge-Weber-Syndrom.** Kapilläre Malformationen treten bei 0,3 % der Neugeborenen auf. Beim seltenen Sturge-Weber-Syndrom besteht bei Geburt ein solcher Naevus flammeus, meist einseitig im Bereich des Versorgungsgebietes des 1. oder 2. Trigeminusastes gelegen (► Abb. 28.38). Gelegentlich liegt eine Mitbeteiligung der Mundschleimhaut vor. Bei 60 % der Patienten ist eine Angiomatose des gleichseitigen Auges mit Glaukom (Buphtalmus) vorhanden, was zur Erblindung führen kann. Zum Vollbild gehört eine leptomeningeale Mitbeteiligung, die sich meist mit epileptischen Anfällen und neurologischen Defiziten manifestiert.

### Merke

Ein Naevus flammeus im Trigeminusbereich sollte daher stets zu einer ophthalmologischen Abklärung und zu bildgebenden Verfahren des Schädels zum Ausschluss einer leptomeningealen Mitbeteiligung veranlassen.

M!

► **Spina bifida occulta.** Eine umschriebene Hypertrichose über der Wirbelsäule kann auf eine Spina bifida occulta hinweisen.

## 28.4.11 Hautveränderungen bei Infektionen

► **Bakterielle Infektionen.** Bei bakteriellen Infektionen kann entweder die Haut alleine (follikuläre und nicht follikuläre Formen) oder im Rahmen von systemischen Infektionen mitbetroffen sein.

- Bei den nicht follikulär angeordneten, lokalisierten bakteriellen Infektionen kann am häufigsten eine *Impetigo contagiosa*, ein *Ekthyma* (► Abb. 28.39) oder ein *Erysipel* gesehen werden.



Abb. 28.39 Ekthyma.

- Seltener findet sich das Bild eines *Erysipeloids* (überwärmter erythematöser Bezirk meist im Handbereich) oder einer *Hautdiphtherie* (vor allem verwahrloste Patienten und Tropenrückkehrer) mit wie ausgestanzt wirkenden Ulzera, die von einer schmierigen, gelb-grauen Pseudomembran bedeckt sind.
- Bei der *Katzenkratzkrankheit* findet sich häufig eine entzündete Bissstelle im Handbereich mit im Vordergrund stehender Lymphknotenschwellung.
- Die *Aktinomykose* ist durch derbe entzündliche Knoten charakterisiert, wobei am häufigsten am Unterkiefer der Kieferwinkel betroffen ist und eine Neigung zur Fistelbildung besteht.
- Bei einer chronischen Abszessbildung und Fistulation ohne allgemeine Beschwerden muss auch an eine *No-kardiose* gedacht werden.
- Die sehr seltene *bazilläre Angiomatose* (*Bartonella* sp.) zeigt sich mit dunkelroten bis bläulichen Papeln und Knoten fast ausschließlich bei HIV-infizierten Patienten mit deutlich reduzierter Immunabwehr.
- Die klassische kutane Manifestation von *Anthrax* besteht in einer schmerzlosen Papel, die sich zu einer hämorrhagischen Blase auf ödematischem Grund entwickelt und vorwiegend an der Hand lokalisiert ist.
- Die *Hauttuberkulose* findet sich nur noch selten. Am Ort der Eintrittspforte – am ehesten im Gesicht und an den Beinen – tritt vor allem bei Kindern eine schmerzlose Papel mit Entwicklung zum Ulkus auf. Beim *Lupus vulgaris* handelt es sich um eine sehr chronisch verlaufende, ulzerierende, teilweise hyperkeratotische und vernarbende postprimäre Form der Hauttuberkulose.
- *Lepra* oder Infektionen mit *atypischen Mykobakterien* weisen ein breites Spektrum klinischer Präsentationsmöglichkeiten auf und müssen bei Risikopatienten (Endemiegebiete bzw. Immunsuppression bei atypischen Mykobakterien) beachtet werden.

Im Rahmen von systemischen Infektionen und Toxinwirkungen können folgende charakteristische Veränderungen gefunden werden:

- Die subakute bakterielle *Endokarditis* zeigt z. T. Petechien, subunguale Splitterblutungen, Osler- und Janeway-Läsionen (s. Kap. 22.4.15).
  - Nach *Streptokokkeninfektionen* kann ein Erythema nodosum auftreten. Im Anschluss an einen Weichteilinfekt kann es zu einem zunehmenden Erythem mit Blasenbildung und Schocksymptomatik kommen (streptogenes-toxisches Schocksyndrom).
  - *Staphylokokkeninfektionen* können vor allem im Kindesalter durch Toxinwirkung zum Syndrom der verbrühten Haut (Staphylococcal scalded Skin Syndrome) und beim Erwachsenen zum toxischen Schocksyndrom mit Fieber, Erythrodermie, Hypotonie sowie Desquamation der Haut, insbesondere an den Händen, führen.
  - Bei der *Meningokokkensepsis* können vor den eigentlichen petechialen Veränderungen (s. Kap. 22.4.5) oft vorübergehende urtiarielle Läsionen auftreten.
  - Hämorrhagische Blasen, die auf induriertem Grund ulzerieren und zentral schwärzliche Nekrosen bilden (Ekthyma gangraenosum), können auf eine *Pseudomonas-sepsis* hinweisen.
  - Bei *Salmonellosen* sind die sog. Roseolen typisch (s. Kap. 22.4.11).
  - Bei der *disseminierten Gonokokkeninfektion* (Arthritis-Dermatitis-Syndrom) finden sich Papeln und Pusteln vor allem im Unterschenkelbereich zusammen mit Gelenkschwellungen und Sehnenscheidenentzündungen. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei der chronischen Meningokokkenseptikämie (s. Kap. 22.4.5).
  - Die *sekundäre Syphilis* kann mit den verschiedenartigsten Exanthemen einhergehen, die häufig andere Erkrankungen (Virusexantheme, Psoriasis, Lichen ruber planus usw.) imitieren können.
  - Seltener können Hautbeteiligungen vorkommen bei Brucellosen, Leptospirosen, Yersiniosen, Listeriosen.
- **Pilzinfektionen.** Neben oberflächlichen Pilzinfektionen (Dermatophytosen und Candidosen) müssen die Infektionen, die subkutane Knoten bilden (Sporotrichose, Blastomykose, Kokzidiodomykose), und die Systemmykosen (z. B. Histoplasmose und Kryptokokkose), die ebenfalls mit kutaner Symptomatik einhergehen können, beachtet werden.
- **Virale Infektionen.** Virale Infektionen zeigen Hautmanifestationen entweder im Rahmen einer direkten exogenen Infektion (beispielsweise Herpes-simplex-Virus) oder bei einem systemischen Befall. Anhand der Morphologie (z. B. Varizzellen mit gleichzeitigem Vorkommen unterschiedlicher Bläschenstadien) und der Art des Auftretens (z. B. retroaurikulärer Beginn des Exanthems bei Mäusen) erlauben die Hautmanifestationen teilweise bereits eine klinische Diagnosestellung.

Im Rahmen der HIV-Infektion kommt es in Abhängigkeit von der Schwere der Immunsuppression zu charakteristischen, ätiologisch vielfältigen Hautveränderungen (s. Kap. 22.5.5).

## 28.4.12 Hautkrankheiten unter psychosomatischen Gesichtspunkten

Seit Jahrhunderten ist bekannt, dass Hautkrankheiten neben organisch-biologischen auch seelische Ursachen aufweisen können, was auch zum Bild der „Haut als Spiegel der Seele“ geführt hat. Nicht selten wird eine organische Disposition durch psychosoziale Auslöser (z.B. partnerschaftlich, beruflich, familiär) verstärkt (z.B. atopische Dermatitis). Es wird geschätzt, dass emotionale Faktoren bei bis zu einem Drittel der Betroffenen mit Hautleiden involviert sind. Grundsätzlich können Hautkrankheiten aus psychosomatischer Sicht in 3 Gruppen unterteilt werden, die in ► Tab. 28.11 dargestellt sind.

Speziell kann ein *analer oder anogenitaler Pruritus* bei Fehlen von Hautveränderungen, die auf eine spezifische Dermatose, eine Infektion oder eine Irritation (irritatives Kontaktekzem) hinweisen, mit psychosomatischen, psychiatrischen oder somatoformen Erkrankungen assoziiert sein. Namentlich sind Depressionen, Angststörungen, aber auch Persönlichkeits- und Angststörungen zu nennen.

## 28.5 Haare

Das Haarwachstum wird vorwiegend hormonell gesteuert, wobei rassische und familiäre Unterschiede bestehen. In der Diagnostik hormoneller Krankheiten geben die Stirn-Haar-Grenze, die Form einer Haarlichtung, die Ausprägung des Bartwuchses, das Augenbrauenwachstum, die Axillar- und Pubesbehaarung (Dichte und Begrenzung) wertvolle Hinweise. Auch können Haarveränderungen wichtige Hinweise auf das Vorliegen von metabolischen, entzündlichen oder infektiösen Krankheiten liefern.

Tab. 28.11 Hautkrankheiten aus psychosomatischer Sicht.

Gruppen	Erkrankungen
Hautkrankheiten mit psychosomatischen Aspekten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• atopische Dermatitis</li> <li>• Psoriasis vulgaris</li> <li>• seborrhoische Dermatitis</li> <li>• Akne vulgaris</li> <li>• periorale Dermatitis</li> <li>• Urtikaria</li> <li>• Vitiligo</li> <li>• Hyperhidrose</li> <li>• Haarerkrankungen mit Effluvium</li> </ul>
Hautkrankheiten mit psychiatrischem Grundleiden	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dermatologische Wahnerkrankungen (z. B. Epizoenwahn)</li> <li>• Artefaktkrankheiten</li> <li>• lokalisierter/generalisierter Pruritus sine materia (speziell anogenitaler Pruritus)</li> <li>• Phobien (Venerophobie, Kanzerophobie, Dysmorphophobie)</li> <li>• atypische Schmerzzustände (Glossodynie [Bourning Mouth Syndrome], Trichodynie, z. T. Vulvodynie)</li> <li>• Zwangsstörungen (z. B. Waschzwang, Kratzzwang)</li> </ul>
Hautkrankheiten mit psychosozialen Folgen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psoriasis vulgaris</li> <li>• Akne vulgaris</li> <li>• Neurofibromatose</li> <li>• Herpes genitalis u.v.m.</li> </ul>



Abb. 28.40 Alopecia areata.



Abb. 28.41 Alopecia areolaris luetica (im Rahmen einer sekundären Syphilis).

plastica) sowie bei der sekundären Lues (Alopecia areolaris luetica) (► Abb. 28.41). Ebenfalls abzugrenzen ist die große Gruppe der vernarbenden Alopezien (z. B. bei diskoидem Lupus erythematoses oder bei Lichen planopilaris).

► **Axillar- und Genitalbehaarung.** Zu einem sekundären Verlust der Axillar- und Genitalbehaarung kommt es beim Hypopituitarismus des Erwachsenen. Eine primäre Hypotrichose axillär und genital ist typisch für das Turner-Syndrom und die testikuläre Feminisierung. Eine primäre oder sekundäre testikuläre Unterfunktion (hypophysärer Kleinwuchs, Hypophysentumoren, Klinefelter-Syndrom, Anorchie, Kryptorchismus usw.) führt zu fehlender oder spärlicher Pubes- und Axillarbehaarung und zu reduziertem Bartwuchs.

## 28.5.2 Hirsutismus und Virilismus

► **Definitionen.** Unter *Hirsutismus* versteht man eine dem männlichen Behaarungstyp entsprechende Körper- und Sexualbehaarung bei der Frau, die endokrin und medikamentös, jedoch auch familiär bedingt sein kann. Eine *Virilisierung* bedeutet Hirsutismus in Verbindung mit Zeichen der Differenzierung des weiblichen Körpers in die männliche Richtung (Klitorishypertrophie, Tieferwerden der Stimme, Muskelhypertrophie, Mammaatrophie, Zyklusstörungen, Alopecia, Akne).

► **Anamnese.** Die Anamnese bei Hirsutismus muss immer neben dem Erstmanifestationsalter, dem Menstruationszyklus, der Libido und der Infertilität auch den familiären bzw. ethnischen Hintergrund berücksichtigen. Südeuropäerinnen zeigen häufig einen verstärkten Haarwuchs an den Extremitäten und im Gesicht, ganz im Gegensatz zu aus Nordeuropa und aus Asien stammenden Frauen.

► **Ursachen.** Alleiniger Hirsutismus wird bei der seltenen kongenitalen Nebennierenrindenhyperplasie durch unterschiedliche Enzymmangelzustände, daneben aber auch bei Wachstumshormon produzierenden Hypophysentumoren, beim Cushing-Syndrom, bei Hyperprolaktinämie und bei verschiedenen Medikamenten als Nebenwirkung (Glukokortikoide, ACTH, Gonadotropine, Gestagene mit androgener Wirkung, Phenytoin, Danazol, Minoxidil) angetroffen.



### Merke

Eine plötzlich auftretende Virilisierung ist immer verdächtig auf einen Androgene produzierenden Nebennierentumor oder einen Ovarialtumor.

Bei polyzystischen Ovarien (Stein-Leventhal-Syndrom) stellt sich eine Virilisierung mit Amenorrhö häufig in der Pubertät ein. LH ist erhöht und FSH erniedrigt.

Bei Hirsutismus ohne Zeichen der Virilisierung, unauffälligem Zyklus und fehlenden Hinweisen auf oben genannte mögliche Ursachen kann die Diagnose eines idiosopathischen Hirsutismus gestellt werden. Hierbei bestehen normale Serumwerte von Androgenen. Die Ursache sind Abnormalitäten des Zielzellmetabolismus mit z. B. unterschiedlicher enzymatischer Aktivität oder unterschiedlicher zellulärer Antwort auf die androgene Stimulation.

## 28.5.3 Pigmentationsstörungen

Hellblonde Haare sind typisch für die Phenylketonurie und die Homocystinurie.

## 28.6 Nägel

Diverse Allgemeinerkrankungen, Medikamente und lokal applizierte Substanzen können mit typischen Nagelveränderungen assoziiert sein.

### 28.6.1 Veränderungen der Nagelform und -struktur

► **Brüchige und dünne Nägel.** Sie treten bei Eisenmangelanämie (► Abb. 28.42), Vitamin-A-Überdosierung, Vitaminmangelzuständen (Vitamin A, C, B<sub>6</sub>), chronischen Infektionen, Arsenintoxikationen und zahlreichen genetischen Syndromen auf. Am häufigsten sind jedoch äußere Einflüsse wie Seifen, Detergenzien und häufige Feuchtexposition (v. a. heißes Wasser) für „Brittle Nails“ verantwortlich.

► **Querfurchen und Längsrillen.** Querfurchen (Beau-Reil-Linien) sind das Zeichen für einen passageren Stillstand der Matrixaktivität und vor allem an Daumen und Großzehen sichtbar. Schwere Erkrankungen wie akute Infektionen, ein Stevens-Johnson-Syndrom sowie Zytostatika sind häufige Auslöser. Die Maximalvariante bei anhaltendem Wachstumsstillstand mit Verlust des Nagels wird als Onychomadese bezeichnet.

Längsrillen werden meist mit zunehmendem Alter als physiologische Variante gesehen, können jedoch auf eine Durchblutungsstörung, eine rheumatoide Arthritis und in Kombination mit Rissbildungen auch auf einen Hypoparathyreoidismus, unterliegende Tumoren oder ein Trauma hinweisen.

► **Löffelnägel (Koilonychie).** Sie können idiopathisch, kongenital oder akquiriert vorkommen. Gehäuft sieht man sie bei der Eisenmangelanämie, Hämochromatose und Polycythaemia vera. Gelegentlich finden sich auch endokrine Ursachen (Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes mellitus).

► **Onycholysen.** Das Ablösen des Nagels vom Nagelbett wird bei Hautkrankheiten (Psoriasis, Ekzeme, blasenbildende Erkrankungen), medikamentenassoziiert (Zytostatika), medikamenten- und lichtassoziiert (Photoonycholyse durch Tetrazykline, Chlorpromazin, Allopurinol und PUVA-Therapie), bei systemischen Erkrankungen (Lupus erythematoses, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Eisenmangelanämie) hereditär oder bei Infektionen (Pilzinfektionen, Syphilis, Virusinfektionen) und ausgelöst durch lokale Faktoren (Traumata, Detergenzien, Lösungsmittel) gefunden.

► **Splitterförmige subunguale Einblutungen.** Sie können bei einer Vielzahl von Erkrankungen vorkommen (Kollagenosen, Vaskulitis, Diabetes mellitus, Hepatitis, HIV-Infektion, Sarkoidose, Amyloidose sowie mecha-



Abb. 28.42 Brüchige und dünne Nägel bei Eisenmangelanämie.



Abb. 28.43 Tüpfelnägel bei Psoriasis.

nische Traumata). Keinesfalls sind sie spezifisch für eine Endokarditis.

► **Krümelige Nageldystrophien, Ölflecken, Tüpfelnägel.** Krümelige Nageldystrophien (subunguale Hyperkeratosen) sind typisch für Fadenpilzinfektionen und die Psoriasis vulgaris. Neben dem bröckeligen Nagelzerfall können bei Psoriasis auch typische Ölflecken (Nagelbettpsoriasis) oder die stecknadelkopfgroßen Eindellungen (Tüpfelnägel) (► Abb. 28.43) in Kombination mit distalen Onycholysen gesehen werden. Tüpfelnägel sind typisch für die Psoriasis vulgaris, jedoch nicht pathognomonisch. Ähnliche Veränderungen finden sich bei Ekzemen sowie bei schwerer verlaufender Alopecia areata. Subunguale Hyperkeratosen können auch eine mechanische Ursache haben und durch anhaltenden Druck ausgelöst werden (häufig Zehe IV und V).

► **Mees-Querbänder.** Weiße Streifen sind meist das Resultat eines fieberhaften Infektes, einer Intoxikation (typischerweise Arsen und Thallium) oder eines Traumas.



Abb. 28.44 Trommelschlägelfinger.



Abb. 28.45 Dreieckige Lunula beim Nail-Patella-Syndrom.



Abb. 28.46 Nageldystrophie bei Lichen ruber planus.

► **Uhrglasnägel („Clubbing“).** Hierbei handelt es sich um in der Längsrichtung übermäßig gebogene Nägel. Sie gehen häufig der Bildung von Trommelschlegelfingern voran. Trommelschlegelfinger (► Abb. 28.44) treten gelegentlich hereditär auf, sind jedoch meist mit folgenden Krankheitsbildern assoziiert:

- pulmonale Erkrankungen (Bronchiektasen, Empyem, Emphysem, Bronchialkarzinom, zystische Fibrose, Mesotheliom, Sarkoidose mit Lungenfibrose)
- zyanotische Herzvitien
- maligne Tumoren (vor allem intrathorakale und metastasierende Tumoren)
- seltener (< 5 %) Krankheiten des Magen-Darm-Traktes (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, primär biliäre Zirrhose, Polyposis, Sprue)
- ebenfalls selten hämatologische Erkrankungen mit Hypoxie sowie endokrine Krankheitsbilder (Hyperthyreose)

Häufig sind Trommelschlegelfinger auch mit einer hypertrophen Osteoarthropathie assoziiert. Beispielsweise finden sich bei der hypertrophen pulmonalen Osteoarthropathie (Bamberger-Marie-Syndrom) neben den Trommelschlegelfingern (und -zehen) zusätzlich eine periostale Knochenneubildung langer Röhrenknochen, Arthralgien und Symptome wie Flush und profuses Schwitzen. Dieses Syndrom ist praktisch pathognomonisch für maligne Tumoren, speziell Bronchuskarzinom, Mesotheliom der Pleura und seltener Bronchiektasen.

► **Nageldystrophien.** Charakteristische Nageldystrophien können kongenital bei der Epidermolysis bullosa, bei Progerie-Syndromen, bei Dyskeratosis congenita, bei der Pachyonychia congenita und dem Nail-Patella-Syndrom (► Abb. 28.45) vorhanden sein. Das *Nail-Patella*-

Syndrom wird autosomal-dominant vererbt und weist neben hypoplastischen Daumennägeln und einer charakteristischen dreieckförmigen Lunula ein Fehlen einer oder beider Patellae, Skelettdeformitäten sowie in knapp der Hälfte der Patienten eine renale Mitbeteiligung auf (Glomerulonephritis). Eine gleichzeitige Heterochromie der Iris ist zusätzlich hilfreich bei der Diagnostik.

► **Veränderungen bei Lichen ruber planus.** Unterschiedlichste Nagelveränderungen finden sich beim Lichen ruber planus, der gelegentlich isoliert an den Nägeln auftreten kann. Die Veränderungen reichen von aufgerauten, sandpapierartigen Nägeln (Trachyonychie), brüchigen Nägeln, subungualen Hyperkeratosen, pterygiumartigen Veränderungen bis zum vollständigen Nagelverlust mit Atrophie und Vernarbung (► Abb. 28.46).

## 28.6.2 Farbveränderungen der Nägel

Nagelpigmentierungen (Chromonychie) können die Nagelplatte diffus oder streifenförmig betreffen und durch eine vermehrte Produktion (z.B. Melanin) oder Ablagerung



Abb. 28.47 Melanonychia striata nach Zidovudin-Therapie.

(z.B. Kupfer, Medikamente, gelegentlich Hämosiderin) bedingt sein.

► **Schwarzbraune Verfärbungen.** Schwarzbraune Veränderungen kommen vor beim Morbus Addison, Peutz-Jeghers-Syndrom, Laugier-Hunziker-Syndrom, bei der Hyperthyreose, der Hämochromatose, dem Morbus Cushing und bei Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel. Lokale Anwendungen oder Kontakt mit Silbernitrat, Kaliumpermanganat, Jod, 5-Fluorouracil und Nagelhärter sowie systemische Gaben von Goldsalzen, Arsen, Zytostatika, ACTH und PUVA-Therapie können solche Farbveränderungen verursachen.

### M!

#### Merke

Ist nur ein Nagel betroffen oder findet sich eine streifige Braunverfärbung (Melanonychia striata) muss immer auch an ein malignes Melanom gedacht werden.

Zusätzlich können streifige Pigmentierungen bei Naevuszellnaevi, medikamentös (Zidovudin, Antimalaria-Medikamente) (► Abb. 28.47), bei subungualen Tumoren, nach Bestrahlung oder traumatisch bedingt gefunden werden.

► **Graubläuliche Verfärbungen.** Graubläuliche Veränderungen werden nach Einnahme von Silber und Chloroquin beobachtet. Eine gräuliche Verfärbung findet sich auch bei Malaria und viszeraler Leishmaniose. Insbesondere die Lunula ist beim Morbus Wilson blau verfärbt.

► **Gelbe Verfärbungen.** Gelbe Nägel werden beim Ikterus, beim Cronkhite-Canada-Syndrom sowie nach Einnahme von Tetrazyklinen, D-Penicillamin und nach Lithium beobachtet. Exogen bedingte Gelbverfärbungen finden sich bei starken Zigarettenrauchern, nach topischer Anwendung von Pikrinsäure und Glutaraldehyd. Beim Yellow-Nail-Syndrom zeigen sich verdickte gelbe Nägel an Fingern und Zehen in Kombination mit Lymphödemen



Abb. 28.48 Yellow-Nail-Syndrom.



Abb. 28.49 Grünverfärbung bei subungualer Pseudomonasinfektion.

und pulmonalen Symptomen (chronische Pleuraergüsse, Bronchiektasen, Bronchitis) (► Abb. 28.48).

► **Grüne Verfärbungen.** Grünnlich erscheinen die Nägel bei lokalen Pseudomonasinfektionen (► Abb. 28.49).

► **Weisse Verfärbungen.** Weiße Nägel (Leukonychie) können familiär auftreten. Unterschieden werden vollständige Weißverfärbungen, transverse streifige Weißverfärbungen oder partielle weiße Nägel (z.B. Terry-Nägel mit unauffälligem distalem Randsaum bei Leberzirrhose). Weiße Nägel finden sich auch bei chronischen Infektionen (Lepra), bei Tumoren (Morbus Hodgkin), bei Hypalbuminämie und Urämie („Half and half Nail“) (► Abb. 28.50).



Abb. 28.50 „Half and half Nail“ bei Urämie.



Abb. 28.51 Kaposi-Sarkom der Gingiva.

## 28.7 Mundhöhle

M!

### Merke

Orale Veränderungen sind in der Regel das Resultat von lokalisierten Erkrankungen, können jedoch auch Frühsymptome von Systemerkrankungen einschließlich Dermatosen darstellen.

### 28.7.1 Zahnveränderungen

Anlagebedingte Störungen mit Beeinflussung der Anzahl sowie der Form der Zähne finden sich bei multiplen ektodermalen Dysplasien. Daneben können Schmelzdefekte (Querrillen, weiße Punkte) Hinweise für durchgemachte Krankheiten wie Rachitis, Hypoparathyreoidismus oder Zöliakie sein. Ebenfalls können kongenitale Infektionen (z.B. Röteln oder CMV-Infektion) mit einer Hypoplasie einhergehen.

Zahnverfärbungen können extrinsisch (schlechte Hygiene, Rauchen, Tee oder lokale Medikamente wie Chlorhexidin) bedingt sein. Daneben können systemische Tetrazyklingaben in der letzten Schwangerschaftshälfte und bis zum Alter von 8 Jahren infolge Ablagerungen von Tetrazyklin-Kalzium-Phosphat-Komplexen irreversible Gelbverfärbungen der Zähne und Schmelzdefekte bewirken.

Eine Radiotherapie oder Zytostatikaeneinnahme kann zu einer Hypoplasie führen, die auch bei Malabsorptionssyndromen und schweren Erkrankungen in der Kindheit sowie bei Organtransplantierten gefunden werden kann. Beim Down-Syndrom sind die Zähne meist klein und fallen vorzeitig aus. Die tonnenförmigen Hutchinson-Zähne sind sehr selten, jedoch typisch für die konnatale Lues.

Ein vorzeitiger Zahnverlust ist bei der Vitamin-D-resistenten Rachitis, der Hypophosphatasie, beim Ehlers-Danlos-Syndrom und bei Patienten mit Immundefizienz möglich.

### 28.7.2 Zahnfleischveränderungen

Zahnfleischblutungen können neben lokalen Faktoren (akute und chronische Entzündung) systemische Ursachen haben (myeloproliferative Erkrankungen, HIV-Infektion, Gerinnungsstörungen sowie andere Erkrankungen, die mit Purpura einhergehen).

Eine Gingivahyperplasie kann in der Schwangerschaft, bei Leukämien (vor allem akute Monozytenleukämie), Sarkoidose, Morbus Crohn und unter einer Therapie mit Phenytoin, Cyclosporin und Kalziumantagonisten beobachtet werden. Violette, tumoröse Massen können beim Kaposi-Sarkom vorhanden sein (► Abb. 28.51).

Gingivitiden haben vielfältige Ursachen und sind insbesondere bei Immunsupprimierten gehäuft. Ein schwärzlicher Gingivasum weist auf eine Bleiintoxikation und ein blaugrauer Saum auf eine Silber- oder Bismut-Vergiftung hin. Eine retikuläre weißliche Zeichnung ist typisch für einen Lichen ruber mucosae.

### 28.7.3 Mundschleimhautveränderungen

► Leukoplakie. Weißliche umschriebene Herde der Mundschleimhaut und Lippen haben unterschiedliche Ursachen (► Tab. 28.12).

Tab. 28.12 Ursachen von Leukoplaken.

lokale Faktoren	systemische Faktoren
• mechanisch bedingte Keratose	• Candidiasis
• Nikotinkeratose	• Lichen ruber mucosae
• Präkanzerose	• Lupus erythematoses
• Plattenepithelkarzinom	• Papillome (viral/nicht viral)
• Verbrennung	• orale Haarleukoplakie (v. a. bei HIV-Infektion)
	• syphilitische Herde
	• chronische Niereninsuffizienz
	• hereditär („White-Sponge-Naevus“)

► **Soor.** Ein Mundsoor ist häufig ein Hinweis auf eine zu grunde liegende systemische Veränderung. Er findet sich bei Malignomen, in der Schwangerschaft, unter Therapien mit Steroiden, Immunsuppressiva, Zytostatika und Antibiotika. Häufig tritt eine Candidastomatitis bereits bei der HIV-Primärinfektion oder bei einem Diabetes mellitus auf.

► **Aphthen und Ulzera.** Enorale Ulzerationen finden sich bei Infektionskrankheiten (Gingivostomatitis herpetica, Varicellen, Mononucleosis infectiosa, Hand-Fuß-Mund-Krankheit, HIV-Primärinfektion, sekundäre Syphilis und gelegentlich Tuberkulose). Sie können auch auf eine hämatologische Erkrankung hinweisen (perniziöse Anämie, Eisenmangelanämie, Folsäuremangel, zyklische Neutropenie, Leukämie) oder im Rahmen von gastrointestinalen Erkrankungen (Zöliakie, Morbus Crohn, seltener Colitis ulcerosa) vorkommen. Ebenfalls können Krankheiten aus dem rheumatischen Formenkreis mit Ulzerationen einhergehen (Lupus erythematoses, Behcet-Syndrom, Morbus Reiter). Medikamentenebenwirkungen (Zytostatika, Aspirin) und Hauterkrankungen (Lichen ruber, Pemphigus vulgaris, seltener bullöses Pemphigoid, Dermatitis herpetiformis Duhring, Erythema exsudativum multifforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Epidermolysis bullosa) müssen beachtet werden. Bei chronischen Ulzera kommen auch Tumoren der Mundschleimhaut infrage. Rezidivierende schmerzhafte Ulzerationen kommen häufig im Rahmen von habituellen Aphthen vor.

► **Xerostomie.** Eine zunehmende Mundtrockenheit ist im Alter nicht ungewöhnlich. Folgende Zustände können jedoch mit einer Xerostomie einhergehen: Entzündungen der Speicheldrüsen bei Sarkoidose, Sjögren-Syndrom, Zustand nach Radiotherapie, Zustand nach Graft-versus-Host-Erkrankung, HIV-Infektion, Diabetes mellitus (Dehydratation), Botulismus, Hyperthyreose und Depression. Insbesondere müssen folgende Medikamente berücksichtigt werden: Atropin, Sympathomimetika, trizyklische Antidepressiva, Antihistaminiaka, Antiemetika, Betablocker, Lithium, Appetitzügler.

► **Hyperpigmentierungen.** Die meisten oralen Hyperpigmentierungen sind rassisch bedingt. Hyperpigmentierungen werden jedoch auch beobachtet bei Morbus Addison, Carney-Komplex (Myxome, fleckförmige Hyperpigmentierungen, Hodentumoren, Hypophysenadenome), Peutz-Jeghers-Syndrom, Hämochromatose, Porphyrien, Bleiintoxikationen, Blutungen, Amalgamtätowierungen, Medikamenten (Chloroquin, Chinin, Chlorpromazin).

## 28.7.4 Zunge

Die belegte Zunge wird seit Jahrhunderten als Ausdruck eines gestörten Allgemeinbefindens betrachtet, kann jedoch auch beim Gesunden vorkommen (fehlender Abrieb bei Zuführung flüssiger Kost, mangelhafte Kautätigkeit oder motorische Störung). Die Maximalvariante kann als schwarze Haarzunge bezeichnet werden, die auch nach antibiotischer Therapie (vor allem Tetrazykline) auftreten kann.

Die landkartenartig strukturierte Zungenoberfläche (Lingua geographica) (► Abb. 28.52) ist häufig asymptomatisch und gehäuft bei Atopie vorhanden. Differenzialdiagnostisch ist eine Psoriasis oder ein Morbus Reiter auszuschließen. Die Lingua scrotalis (gefurchte Zunge) ist harmlos, kann jedoch beim Down-Syndrom und Melkersson-Rosenthal-Syndrom beobachtet werden. Eine Vergrößerung der Zunge (Makroglossie) wird beim Down-Syndrom, der Amyloidose, bei Akromegalie und Hypothyreose und beim akuten Auftreten im Rahmen eines Quincke-Ödems beobachtet. Differenzialdiagnostisch muss ein Angioödem im Rahmen einer ACE-Hemmer-Nebenwirkung abgegrenzt werden.

Bei einer entzündlichen Hypertrophie der Zungenpilzen entsteht das Bild der Erdbeerzunge, das charakteristischerweise im Rahmen eines Scharlachs, beim toxischen Schocksyndrom oder beim Kawasaki-Syndrom auftreten kann. Weiße, meist abstreifbare Beläge sind typisch für eine Soorinfektion. Eine totale Zungenatrophie

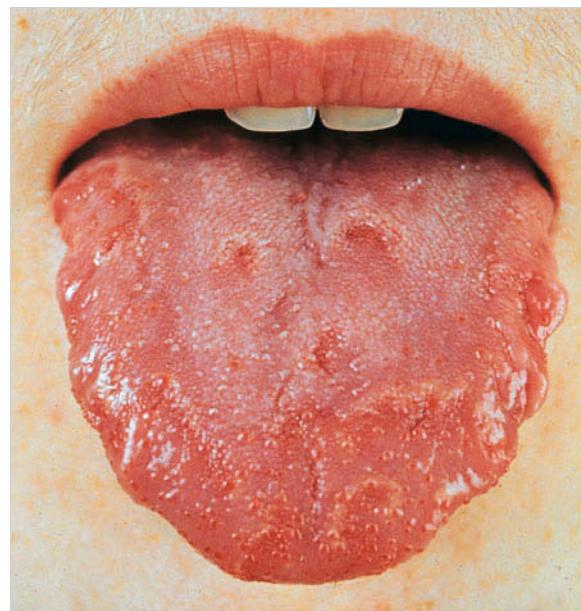
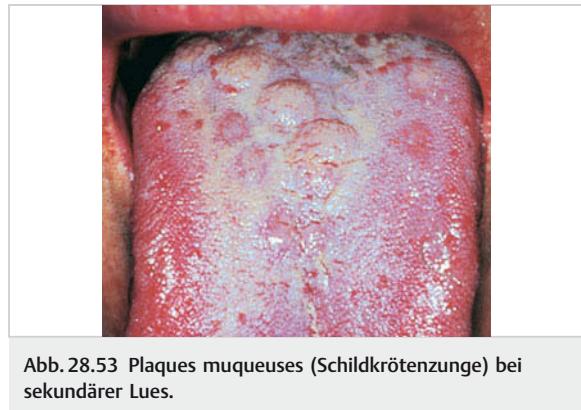


Abb. 28.52 Lingua geographica bei Atopie.

**Tab. 28.13** Häufige Ursachen von Zungenbrennen („Burning-Mouth-Syndrome“).

lokale Faktoren	systemische Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Candidiasis</li> <li>• andere Infektionen</li> <li>• Lingua geographica</li> <li>• Lichen ruber mucosae</li> <li>• Kontaktkzem (v. a. Zahnfüllstoffe)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• psychogen (Kanzerophobie, Depression)</li> <li>• Mangelzustände: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ perniziöse Anämie und andere Vitamin-B-Mangelzustände</li> <li>◦ Folsäuremangel</li> <li>◦ Eisenmangel</li> </ul> </li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Medikamentenebenwirkung (v. a. Captopril)</li> </ul>



**Abb. 28.53** Plaques muqueuses (Schildkrötenzunge) bei sekundärer Lues.

(Hunter-Glossitis) kann bei Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel, Eisenmangel und Folsäuremangel vorkommen. Ähnliche Veränderungen finden sich bei Pellagra und der Lues. Bei der Syphilis sind am häufigsten Plaques muqueuses anzutreffen, die zum Bild der Schildkrötenzunge führen (► Abb. 28.53). Ein Zungenbrennen ohne objektivierbare Symptome ist häufig und kann diverse Ursachen haben (► Tab. 28.13).

## Literatur

- [1] Abdelmalek NF, Gerber TL, Menter A. Cardiocutaneous syndromes and associations. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 161–183
- [2] Amon U, Hartmann K, Horny HP et al. Mastocytosis – an update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 695–711
- [3] Antic M, Conen D, Itin PH. Teaching effects of dermatological consultations on nondermatologists in the field of internal medicine. A study of 1290 inpatients. *Dermatology* 2004; 208: 32–37
- [4] Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1019–1024
- [5] Berger TG, Shive M, Harper GM. Pruritus in the older patient: a clinical review. *JAMA* 2013; 310: 2443–2450
- [6] Costner MI, Grau RH. Update on connective tissue diseases in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 2006; 25: 207–220
- [7] Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 657–668
- [8] Doshi DN, Blyumin ML, Kimball AB. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *Clin Dermatol* 2008; 26: 283–287
- [9] Drago F, Rampini E, Rebora A. Atypical exanthems: morphology and laboratory investigations may lead to an aetiological diagnosis in about 70 % of cases. *Br J Dermatol* 2002; 147: 255–260
- [10] Etter L, Myers SA. Pruritus in systemic disease: mechanisms and management. *Dermatol Clin* 2002; 20: 459–472, vi–vii
- [11] Farhi D, Cosnes J, Zizi N et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 281–293
- [12] Fett N, Haynes K, Propert KJ et al. Five-year malignancy incidence in patients with chronic pruritus: a population-based cohort study aimed at limiting unnecessary screening practices. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 651–658
- [13] Fistarol SK, Itin PH. Mundschleimhaut als Spiegel systemischer Erkrankungen. *Hautarzt* 2009; 60: 866–877
- [14] Ghosn SH, Kibbi AG. Cutaneous manifestations of liver diseases. *Clin Dermatol* 2008; 26: 274–282
- [15] Goeser MR, Laniosz V, Wetter DA. A practical approach to the diagnosis, evaluation, and management of cutaneous small-vessel vasculitis. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15: 299–306
- [16] Han G. A new appraisal of dermatologic manifestations of diabetes mellitus. *Cutis* 2014; 94: E21–E26
- [17] Hartmann K, Escribano L, Grattan C et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 35–45
- [18] Hejazi EZ, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: an update on pathogenesis, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17: 135–146
- [19] Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001; 357: 96–100
- [20] Itin PH, Fistarol SK. HIV dermatology in Switzerland – from the beginning to the present. *Dermatology* 2005; 210: 128–133
- [21] Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 315–331
- [22] Jemec GB, Kollerup G, Jensen LB et al. Nail abnormalities in nondermatologic patients: prevalence and possible role as diagnostic aids. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 977–981
- [23] Jen M, Yan AC. Syndromes associated with nutritional deficiency and excess. *Clin Dermatol* 2010; 28: 669–685
- [24] Kleyn CE, Lai-Cheong JE, Bell HK. Cutaneous manifestations of internal malignancy: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7: 71–84
- [25] Kuhn A, Sticherling M, Bonsmann G. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 1124–1137
- [26] Kurban MS, Boueiz A, Kibbi AG. Cutaneous manifestations of chronic kidney disease. *Clin Dermatol* 2008; 26: 255–264
- [27] Lautenschlager S, Eichmann A. Differential diagnosis of leg ulcers. *Curr Probl Dermatol* 1999; 27: 259–270
- [28] Lautenschlager S. Hautveränderungen bei internistischen Krankheiten. *Internist (Berl)* 2009; 50: 137–149
- [29] Lautenschlager S. Sexually transmitted infections in Switzerland: return of the classics. *Dermatology* 2005; 210: 134–142
- [30] McGinley-Smith DE, Tsao SS. Dermatoses from ticks. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 363–392

- [31] Nowak CB. The phakomatoses: dermatologic clues to neurologic anomalies. *Semin Pediatr Neurol* 2007; 14: 140–149
- [32] Paulmann M, Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical features, diagnosis, etiology, and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13: 625–645
- [33] Shah KR, Boland CR, Patel M et al. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part I. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 189.e1–21
- [34] Tabak F, Murtezaoglu A, Tabak O et al. Clinical features and etiology of adult patients with fever and rash. *Ann Dermatol* 2012; 24: 420–425
- [35] Tchernev G, Patterson JW, Nenoff P et al. Sarcoidosis of the skin – a dermatological puzzle: important differential diagnostic aspects and guidelines for clinical and histopathological recognition. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 125–137
- [36] Thrash B, Patel M, Shah KR et al. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part II. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 211.e1–33
- [37] Timani S, Mutasim DF. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol* 2008; 26: 265–273
- [38] Trueb RM. Haut und Kollagenosen. *Praxis (Bern 1994)* 2007; 96: 1933–1949
- [39] Trueb RM. Kutanmanifestationen intern-medizinischer Erkrankungen: Purpura, Livedo, Pyoderma gangrenosum. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2003; 92: 1479–1487
- [40] Tsao H. Update on familial cancer syndromes and the skin. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 939–969
- [41] Ulasz A, Lebwohl M. Cutaneous manifestations of cardiovascular diseases. *Clin Dermatol* 2008; 26: 243–254
- [42] Weisshaar E. Genitoanaler Pruritus. *Hautarzt* 2015; 66: 53–59
- [43] Wendelin DS, Pope DN, Mallory SB. Hypertrichosis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 161–179
- [44] Wolff H. Kutane Paraneoplasien. *Internist (Berl)* 2001; 42: 721–735

## **Kapitel 29**

### **Müdigkeit und Schlaf-Wach-Störungen**

29.1	Überblick und Einteilung	920
29.2	Differenzialdiagnostisches Management	923
29.3	Chronische Müdigkeit	930
29.4	Schlaf-Wach-Störungen	932



# 29 Müdigkeit und Schlaf-Wach-Störungen

C. Meindl-Fridez, C. R. Baumann

## 29.1 Überblick und Einteilung



### Kernpunkte

- Müdigkeit steht in Wechselwirkung mit Kognition, Psyche und Somatik und ist wie die Fatigue uneinheitlich definiert.
- Von der Müdigkeit abzugrenzen sind die Schlaf-Wach-Störungen, die in Insomnien (gestörter Nachschlaf), Hypersomnien (Tagesschläfrigkeit), schlafassozierte Atem- oder Bewegungsstörungen, Parasomnien (Störungen des Erwachens) und Störungen des zirkadianen Rhythmus eingeteilt werden.
- Anamnese und klinische Untersuchung führen meist zur Diagnose. Je nach Verdachtsdiagnose müssen jedoch weitere Untersuchungen veranlasst werden; Fragebögen sind oft hilfreich in der Semi-Quantifizierung.
- Die Müdigkeit wird anhand zeitlicher Komponenten (akut, anhaltend und chronisch), des Beeinträchtigungsgrades und in Abhängigkeit von möglichen weiteren Symptomen (isoliert versus syndromal) genauer spezifiziert, um eine Überdiagnostik mit dem Risiko unnötiger Verunsicherung und wirtschaftlichen Mehrkosten zu vermeiden.
  - Ein Drittel der Ursachen für Müdigkeit ist somatisch, ein Drittel psychiatrisch und ein weiteres Drittel idiopathisch bedingt.
  - Zu den am häufigsten somatisch bedingten Ursachen zählen virale Erkrankungen, die Eisenmangelanämie und die akute Bronchitis.
- Die Narkolepsie zeichnet sich aus durch Tagesschläfrigkeit, Kataplexie (Muskeltonusverlust bei vollem Bewusstsein bei starken Emotionen) und fragmentierten Nachschlaf.
- Das Restless-Legs-Syndrom ist sehr häufig und wird diagnostiziert bei Bewegungsunruhe und möglicherweise assoziierten unangenehmen Gefühlen in den Beinen, besonders in Ruhe und abends, wobei die Beschwerden bei Bewegung rückläufig sein müssen.
- Das ebenfalls häufige obstruktive Schlafapnoe-Syndrom manifestiert sich oft mit nächtlichen Atempausen, habituellem Schnarchen, morgendlichen Kopfschmerzen und trockenem Mund sowie Tagesschläfrigkeit.



### Definitionen

#### Müdigkeit

Müdigkeit ist ein Zustand der Energieselbstlosigkeit, der sich sowohl auf affektiver, kognitiver wie auch somatischer Ebene auswirkt. Normalerweise entspricht Müdigkeit einer physiologischen Reaktion auf eine übermäßige seelische, mentale oder körperliche Belastung. Eine einheitliche Definition existiert nicht, da der Begriff Müdigkeit nicht objektivierbar ist und subjektiv unterschiedlich wahrgenommen wird. Von einer *pathologischen* Müdigkeit kann ausgegangen werden, wenn sie anhält oder wenn sie situativ nicht adäquat erscheint.

#### Fatigue

Die Definition des Begriffes „Fatigue“ wird kontrovers diskutiert: Im englisch-/französischsprachigen Raum häufig synonym für Müdigkeit verwendet, wird der Terminus im Deutschen – insbesondere in der Onkologie – als „spezifische, körperlich und mental empfundene Form von Müdigkeit, Erschöpfung und Kraftlosigkeit, die mit starkem Leidensdruck einhergeht und sich nicht durch Erholung bessert [Zitat nicht vollständig]“ bezeichnet [15]. Andere Definitionen verbinden mit dem Begriff Fatigue u. a. eine Schwierigkeit, freiwillige Aktivitäten zu initiieren oder zu unterhalten. Fatigue ist nicht gleichbedeutend mit Muskelschwäche, muskulärer Erschöpfung oder Depression.

#### Schlaf

Schlaf ist ein aktiver Prozess des Gehirns und gekennzeichnet durch wiederholte Abfolgen von Non-Rapid-Eye-Movement-(NREM-) Schlaf und REM-Schlaf. NREM-Schlaf mitsamt Tiefschlaf tritt vermehrt in der ersten Nachthälfte, REM-Schlaf vor allem in den Morgenstunden auf. Die Regulation des Schlafs basiert auf 2 Prozessen, die sich gegenseitig beeinflussen:

- Homöostatischer Prozess S: Je länger die Wachheit dauert, desto größer wird der Schlafdruck. Während des Schlafs wird der Schlafdruck wieder abgebaut.
- Zirkadianer Prozess C: Die biologische Uhr gibt den optimalen Zeitraum für den Schlaf vor.

Auf zellulärer Ebene bestehen im Gehirn mehrere wachheitsfördernde Zentren, die vorwiegend monoaminerge, cholinerge und orexinerge Neurotransmitter produzieren. Diese stehen wenige schlafinduzierende Zentren mit den Neurotransmittern GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure) und Galanin gegenüber. Der Nucleus suprachiasmaticus ist die Masterclock des Gehirns.

## 29.1.1 Ursachen und Prävalenz

Die Ursachen für Müdigkeit sind vielfältig, können aber grundsätzlich in 3 Kategorien eingeteilt werden: psychiatrisch, somatisch und – nach sorgfältigem Ausschluss der beiden Ersteren – idiopathisch. ► Abb. 29.1 zeigt die Verteilung der Ursachen für Müdigkeit.

Es zeigt sich, dass bei Patienten, die aufgrund einer akuten Müdigkeit den Grundversorger konsultieren, bei mindestens zwei Dritteln eine *somatische* (beispielsweise ein viraler Infekt der Atemwege oder eine Eisenmangelanämie) oder eine *psychiatrische* (hauptsächlich Depression, Panik-/Angst- oder Somatisierungsstörung) Ätiologie zugrunde liegt.

Bei den übrigen Patienten bleibt die Ursache nach Ausschluss einer medikamentösen Genese und trotz umfassender Abklärungen oftmals unklar. Zu diesen *idiopathischen* Fällen der chronischen Müdigkeit zählen das chronische Erschöpfungssyndrom (englisch: Chronic Fatigue Syndrome, CFS) und die idiopathische chronische Müdigkeit (englisch: Idiopathic chronic Fatigue, ICF).

Die Prävalenz von Patienten in der ambulanten medizinischen Betreuung, die über Müdigkeit berichten, variiert je nach Studiendesign und Land zwischen 20 und 33 %. Bei Patienten über 64 Jahren wird eine Prävalenz bis zu 70 % angegeben. Frauen sind bis zu 4-mal häufiger betroffen als Männer. Hierbei spielen sowohl der menstruationsassoziierte Eisenmangel wie auch psychosoziale Faktoren eine Rolle.

► Tab. 29.1 gibt eine Übersicht über somatisch bedingte Ursachen der Müdigkeit. Je mehr Symptome und Befunde für eine der genannten Erkrankungen vorliegen, desto

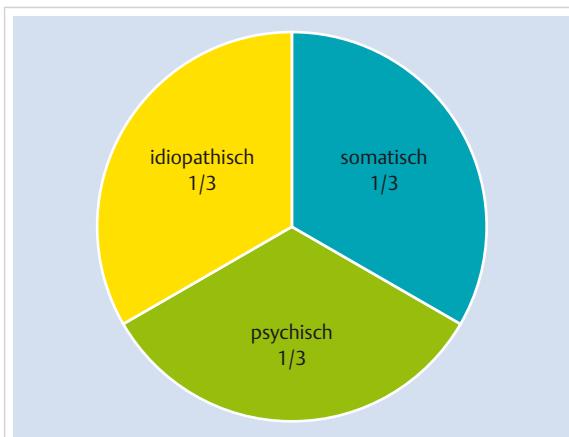


Abb. 29.1 Einteilung der Ursachen von Müdigkeit.

höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Verdachtsdiagnose zutrifft.

Zu den Ursachen und der Epidemiologie von Schlaf-Wach-Störungen wird auf Kap. 29.4 verwiesen.

## 29.1.2 Klassifikation

► **Müdigkeit.** Müdigkeit kann unter Berücksichtigung verschiedener Aspekte klassifiziert werden: Hinsichtlich der Zeitspanne unterscheidet man eine *akute* (< 4 Wochen) Episode von einer *anhaltenden* (4 Wochen bis 6 Monate) bzw. *chronischen* (> 6 Monate) Müdigkeit. Das Symptom kann isoliert oder in Kombination mit anderen Beschwer-

Tab. 29.1 Symptome und Befunde der häufigsten somatischen Ursachen für Müdigkeit (mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. A. Kondratyev, Villars-sur-Glâne, Schweiz).

Gewebe/ Organsystem	Erkrankung/ Dysfunktion	Symptome			klinische Befunde			
Herz-Kreislauf	Herzinsuffizienz (koronar, valvulär, rhythmogen, hypertensiv, Kardiomypathie)	• Dyspnoe • Orthopnoe	Palpitationen	Belastungintoleranz/Anstrengungsdyspnoe	• gestaute Halsvenen • Ödeme	pathologische Auskultationsbefunde (Herzgeräusche, 3. Herzton)	Rasselgeräusche	
Lunge	COPD	chronischer Husten	Dyspnoe	Belastungintoleranz/Anstrengungsdyspnoe	Zyanose	Clubbing	pathologische Auskultationsbefunde (Gimen, Brummen)	
endokrin	Morbus Addison	Orthostase und Unwohlsein	verminderter Appetit und Gewichtsabnahme	generelle Schwäche	Hyperpigmentierte Hautfalten, Narben oder Mukosa	verminderte Behaarung	arterielle Hypotonie	
	Diabetes mellitus	Polydipsie	Polyurie	verschwommenes Sehen	periphere Polyneuropathie	diabetische Retinopathie	Ulzera an den Füßen	
	Hypothyreose	Kälteintoleranz	Obstipation	Gewichtszunahme	verlangsamte Muskeleigenreflexe	Ödeme	Bradykardie	



Tab. 29.1 Fortsetzung

Gewebe/ Organsystem	Erkrankung/ Dysfunktion	Symptome			klinische Befunde			
gastrointesti- nal	Neoplasien	abdominale Schmerzen, Erbrechen, Stuhlunregelmäßigkeiten	Gewichtsverlust	Blut im Stuhl	palpable Masse abdominal	Meläna	Aszites	
	Zöliakie	Diarröh	Gewichtsverlust	Beschwerden der Anämie (siehe unten)	Steatorrhö	Anämizeichen (siehe unten)	neurologische Zeichen (Vitamin-B-Mangel)	
	chronische Lebererkrankungen (Leberzirrhose)	abdominelles Spannungsgefühl (bei Aszites)	gastrointestinale Blutungen	Pruritus	Ikterus	Hepatomegalie, knotige Oberfläche	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leberhautzeichen: Palmarerythem, Teleangiektasien/Spider-Nävi, Caput medusae</li> <li>Bauchglätte</li> </ul>	
hämatolo- gisch	Anämie	Belastungsin-toleranz	Dyspnoe	Palpitationen	Blässe, Koilonychie, atrophe Glossitis	Systolikum	Tachykardie	
	Eisenmangel	Belastungsin-toleranz	kognitive Probleme, Pica-Syndrom	Kälteintole-ranz	verminderter Speichel/atrophe Zungen-papillen	Restless legs syndrome	Alopezie	
	neoplastische Bluterkrankungen (Lymphome/Leukämien)	generelle Schwäche/Erschöpfung	Fieber und/oder Nachtschweiß	Gewichtsverlust	Blässe/Haut-veränderungen: z. B. Hämatome, Zahnfleischbluten	Hepatosplenomegalie	Lymphadenopathie	
	Hämochromato-se	generelle Schwäche	Symptome wie bei Diabetes mellitus (siehe oben)	Gelenkschmerzen	Hyperpigmentation („Bronzediabetes“)	Hepatosplenomegalie	Herzrhythmusstörungen bei Kardiomyopathie	
Immunab- wehr	HIV, virale Hepatitis, EBV, weitere virale Infektionen	Fieber	Halsschmerzen, resp. Übelkeit	Gelenkschmerzen	Lymphadenopathie	Hepatosplenomegalie	Hautausschläge oder Ikterus	
Bindegewe-be/Weichteile	Autoimmunerkrankungen	Gelenkschmerzen	Fieber	Myalgien oder Muskel-schwäche	Raynaud-Phänomen	Hautausschläge/-verände-rungen	Zeichen von Perikarditis/Pleuritis	
Nervensys- tem	multiple Sklero-se	verschiedene neurologische Symptome	sensomotorische Defizite	kognitive Defizite	multiple zerebrale und/oder spinale Läsionen	Visus- oder okulomotorische Einschränkungen	Muskelschwäche, erhöhte Spastizität, Ataxie	
	Stroke	unilaterale sensomotorische Defizite	Sprachdefizi-te wie Aphasie oder Dysarthrie	Neglect, neuropsychologische Auffälligkeiten	verschiedene neurologische Befunde	positives Babinski-Zeichen	Hypertonie	
	Parkinson-Erkrankung	verlangsamt Bewegungen	Obstipation	unruhiger Schlaf und lebhafte Träume	Akinesie	Tremor	Rigor	
renal	chronische Niereninsuffizienz	Urämie-Symptome: Nausea, Erbrechen	hypertonieassozierte Be-schwerden: Kopfschmerzen, Schwindel	Symptome der Anämie (siehe oben)	Oligurie	Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ödeme</li> <li>urämisches Hautkolorit</li> </ul>	

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EBV: Epstein-Barr-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus

**Tab. 29.2** Klassifikation der Schlaf-Wach-Störungen (Auflistung nicht komplett) [2].

Gruppe	Erkrankungen
Insomnien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chronische Insomnie           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ psychophysiologische Insomnie</li> <li>◦ idiopathische Insomnie</li> <li>◦ paradoxe Insomnie</li> <li>◦ inadäquate Schlafhygiene</li> <li>◦ symptomatische Insomnie</li> </ul> </li> <li>• akute Insomnie</li> </ul>
Hypersomnien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Narkolepsie Typ 1</li> <li>• Narkolepsie Typ 2</li> <li>• idiopathische Hypersomnie</li> <li>• Kleine-Levin-Syndrom</li> <li>• symptomatische Hypersomnie (bei medizinischer Erkrankung, bei Medikamenten- oder anderweitiger Substanzeinnahme, bei psychiatrischer Erkrankung)</li> <li>• insuffizientes Schlaf-Syndrom (chronischer Schlafmangel)</li> </ul>
Parasomnien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NREM-Parasomnie (inklusive Schlaufwenden)</li> <li>• REM-Parasomnie (inklusive REM-Schlaf-Verhaltensstörung)</li> <li>• andere Parasomnien (inklusive Enuresis und schlafassoziierte Halluzinationen)</li> </ul>
schlafassoziierte Atmungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obstruktives Schlapapnoe-Syndrom</li> <li>• zentrales Schlapapnoe-Syndrom</li> </ul>
schlafassoziierte Bewegungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Restless-Legs-Syndrom</li> <li>• schlafassoziierte Beinkrämpfe</li> <li>• Bruxismus</li> <li>• schlafassoziierte rhythmische Bewegungsstörung</li> <li>• propriospinaler Einschlaf-Myoklonus</li> <li>• symptomatische schlafassoziierte Bewegungsstörung (bei medizinischer Erkrankung, bei Medikamenten- oder anderweitiger Substanzeinnahme)</li> </ul>
Schlaf-Wach-Störungen des zirkadianen Rhythmus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erkrankung der verzögerten Schlaf-Wach-Phase</li> <li>• Erkrankung der vorgezogenen Schlaf-Wach-Phase</li> <li>• Nicht-24-Stunden-Rhythmus-Schlaf-Wach-Störung</li> </ul>

NREM: Non Rapid Eye Movement, REM: Rapid Eye Movement

den entweder als Begleiterscheinung einer Erkrankung auftreten oder im Rahmen eines Syndromkomplexes (chronisches Erschöpfungssyndrom) parallel bestehen. Unter Zuhilfenahme von validierten Scores lassen sich außerdem Rückschlüsse auf den Beeinträchtigungsgrad im Alltag ziehen (Fatigue-Schweregradskala [4]).

► **Schlaf-Wach-Störungen.** Sie werden gemäß der Internationalen Klassifikation für Schlafstörungen, 3. Auflage (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3) nach dem in ▶ Tab. 29.2 gezeigten Schema klassifiziert. Unter *Insomnien* versteht man Erkrankungen, die sich primär durch eine Schwierigkeit des Einschlafens und des Durchschlafens manifestieren, mit verminderter Schlafqualität und konsekutiv Beschwerden zur Tageszeit. *Hypersomnien* sind Erkrankungen mit exzessiver Tages-schlaftrigkeit als Leitsymptom. Bei Patienten mit *Parasomnien* stehen unwillkürliche Aktivitäten oder Erlebnisse beim Einschlafen, aus dem Schlaf oder beim Erwachen im Vordergrund, wobei sich solche Parasomnien mit komplexen motorischen Handlungen, Verhalten, Emotionen, Wahrnehmungen, Träumen oder Aktivierung des autonomen Nervensystems manifestieren können.

## 29.2 Differenzialdiagnostisches Management

Essenzieller Punkt ist die Unterscheidung des Begriffes Müdigkeit von der Tagesschlaftrigkeit. Dies erfordert sprachliche Sorgfalt, da die beiden Begriffe in vielen Dialektien kaum unterschieden werden. Daher muss man in der Regel nachhaken: Hat jemand Mühe, tagsüber in mehr oder minder stimulierenden Situationen wach zu bleiben, spricht man von einer *Tagesschlaftrigkeit*. Diese kann auch mit unbeabsichtigten Attacken von Sekundenschlaf einhergehen, was rechtsmedizinisch von Belang ist. Die *Müdigkeit* kann fakultativ mit einer verminderten Wachheit einhergehen, ist jedoch stets ohne Tendenz einzuschlafen. Die Tagesschlaftrigkeit kann im Schlaflabor objektiviert werden, die Müdigkeit nicht.





## 29.2.1 Differenzialdiagnose der Müdigkeit

Da Müdigkeit in der ambulanten Medizin neben Rückenschmerzen zu den häufigsten angegebenen Beschwerden zählt und deren Ätiologie von harmlos bis hin zu Begleitsymptom einer ernsthaften Erkrankungen reicht, empfiehlt sich ein strukturiertes Vorgehen. Wie eingangs erwähnt, spielt die Anamnese dabei eine zentrale Rolle. Die laborchemischen und apparativen Abklärungsmethoden stehen primär nicht im Vordergrund. Sie sollten mit Bedacht eingesetzt und nicht als „Screening“ aller erdenklichen Erkrankungen missbraucht werden, da sie zu Verunsicherungen und Unzufriedenheit in der Arzt-Patienten-Beziehung sowie zu invasiven, oftmals risikobehafteten und unnützen Folgeuntersuchungen führen können.

### Abklärungsstrategie

- Ein Beispiel für eine Abklärungsstrategie in 7 Schritten ist nachfolgend dargestellt:
1. Müdigkeit charakterisieren (s. ► Tab. 29.3 „Anamnese zur Müdigkeit“)
  2. Ist die Müdigkeit isoliert oder gibt es weitere Beschwerden, die auf eine organische Ursache deuten? (s. ► Tab. 29.4 „Einengung möglicher Differenzialdiagnosen von Müdigkeit bei Vorhandensein eines zweiten Leitsymptoms“)
  3. Gibt es Medikamente und/oder Suchtmittel/Betäubungsmittel/Drogen, die zur Müdigkeit führen?
  4. Liegen psychiatrisch-soziale Probleme vor? (► Tab. 29.5 „Screening-Fragen für häufige psychiatrische Ursachen der Müdigkeit“)
  5. Anamnese zum Schlaf (Quantität/Qualität, s. Kap. 29.4 „Schlaf-Wach-Störungen“)
  6. Klinische Untersuchung
  7. Ggf. weitere Abklärung (Labor, apparative Diagnostik)

Tab. 29.3 Anamnese zur Müdigkeit.

Frage nach	Details
Beginn	<ul style="list-style-type: none"> <li>• abrupt oder graduell</li> <li>• akut: &lt;4 Wochen</li> <li>• anhaltend: 4 Wochen – 6 Monate</li> <li>• chronisch &gt; 6 Monate</li> <li>• in Zusammenhang mit einem Ereignis</li> </ul>
Verlauf	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stabil, sich verbessern oder verschlechternd</li> <li>• Tagesverlauf</li> </ul>
Faktoren, welche die Müdigkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• positiv beeinflussen?</li> <li>• verstärken?</li> </ul>
Einfluss auf den Alltag/Aktivität (Familie, Soziales, Arbeitsfähigkeit)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• negativ: einschränkend für den Patienten?</li> <li>• positiv: Hinweise auf sekundären Krankheitsgewinn?</li> </ul>
Umweltfaktoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lärm?</li> <li>• belastende Arbeitsbedingungen? (Mobbing, Unzufriedenheit/Monotonie am Arbeitsplatz)</li> </ul>

Tab. 29.4 Einengung möglicher Differenzialdiagnosen von Müdigkeit bei Vorhandensein eines zweiten Leitsymptoms.

Müdigkeit	mögliche Differenzialdiagnose
plus Gewichtsverlust	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depression</li> <li>• Malignom</li> <li>• chronische Infektion (z. B. Tuberkulose)</li> </ul>
plus Schlaflosigkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ungünstige Schlafhygiene</li> <li>• Suchtmittel (u. a. Nikotin, Koffein, Alkohol, Ecstasy, Kokain)</li> </ul>
plus Lymphknotenschwellungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infekt (z. B. EBV, CMV, HIV)</li> <li>• Lymphom oder andere maligne Erkrankung</li> </ul>
plus Dyspnoe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anämie</li> <li>• Herzinsuffizienz</li> <li>• chronische Pneumopathien (Lungenfibrose, chronisch obstruktive Lungenerkrankung)</li> </ul>
plus Abdominalschmerzen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatitis</li> <li>• Zöliakie</li> <li>• chronisch entzündliche Darmerkrankung</li> </ul>
plus Muskel- und/oder Gelenkschmerzen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• autoimmune Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematoses, Polymyalgia rheumatica)</li> <li>• Fibromyalgie</li> </ul>
EBV: Epstein-Barr-Virus, CMV: Zytomegalievirus, HIV: humanes Immundefizienz-Virus	

**Tab. 29.5** Screening-Fragen für häufige psychiatrische Ursachen der Müdigkeit.

Ursachen	Fragen nach
Angststörung	<p>in den letzten 4 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nervliche Anspannung/Ängstlichkeit/Gefühl, aus dem seelischen Gleichgewicht zu sein</li> <li>• Sorgen über vielerlei Dinge</li> <li>• Angstattacken</li> </ul> <p>weitere Fragen s. Kap. 30, ► Tab. 30.2 „Beispiele für Anamnesefragen (Screening) bei Verdacht auf das Vorliegen einer Angst- oder affektiven Störung in der allgemeinmedizinischen Grundversorgung“</p>
Depression	<p>z. B. Depressionsmodul des Gesundheitsfragebogens für Patienten (PHQ-9) (s. Kap. 30, ► Tab. 30.3)</p>
Alkoholabusus (CAGE-Fragen)	2 positive Antworten ergeben eine 77 %ige Sensitivität und 79 %ige Spezifität für Alkoholabhängigkeit
• Cut down	• Haben Sie jemals daran gedacht, Sie müssten Ihren Konsum an alkoholischen Getränken verringern?
• Annoyed	• Haben Sie sich schon einmal über Kritik an Ihrem Trinkverhalten geärgert?
• Guilty	• Haben Sie sich jemals wegen Ihres Trinkens schuldig gefühlt?
• Eye opener	• Haben Sie jemals morgens zuerst Alkohol getrunken, um sich nervlich zu stabilisieren oder den Start in den Tag zu erleichtern?

► **Anamnese.** Für die Erstanamnese sollte genügend Zeit eingeplant und die Beschwerden sollten zunächst frei vom Patienten geschildert werden. Anschließend sollte die Müdigkeitscharakteristik anhand ► Tab. 29.3 präzisiert und anhand der weiteren Systemanamnese (► Tab. 29.4) sowie der klinischen Untersuchung vervollständigt werden. Besondere Aufmerksamkeit sollte immer der Medikamenten- und Schlafanamnese (s. ► Tab. 29.7) sowie möglichen psychiatrischen Erkrankungen gewidmet werden. Wie in Kap. 30 „Angst und Stimmung“ bemerkt, werden Angststörungen und Depressionen oft nicht erkannt und erfordern eine gezielte Suche. ► Tab. 29.5 „Screening-Fragen für häufige psychiatrische Ursachen der Müdigkeit“ zeigt die 4 CAGE-Fragen zur Detektion der Alkoholabhängigkeit auf und verweist auf weitere Screening-Fragen für Angststörungen und depressive Erkrankungen, die in Kap. 30 dargestellt sind.

### Merke



Zentraler Abklärungsschritt der Müdigkeit ist die Anamnese. Hierbei sollten offene Fragen gestellt werden, so dass der Patient seine Beschwerden in eigenen Worten schildern kann. Die Anamnese beinhaltet immer die Dauer, Müdigkeitscharakteristik, die Systemanamnese (als Hinweise auf eine zugrunde liegende organische Erkrankung), die Medikamenten-/Suchtmittelanamnese, Schlafgewohnheiten und ein Screening auf eine psychiatrische Erkrankung wie Depression oder Angststörung.

► **Weiterführende Untersuchungen.** In der Regel kann mit weiteren Abklärungen wie Labor oder Bildgebung zu-gewartet werden, wenn die vom Patienten geschilderte Müdigkeit erst kürzlich (d. h. *akut*) eingetreten ist und wenn Anamnese und körperliche Untersuchung keine Auffälligkeiten ergeben haben. Obschon Müdigkeit als Begleitphänomen konsumierender Erkrankungen auftreten kann, ist es eher unwahrscheinlich, dass in solchen Fällen weitere Symptome oder klinische Befunde fehlen, sodass ein exspektatives Vorgehen bei einer isolierten Müdigkeit gerechtfertigt ist. In diesen Fällen genügt eine ambulante Nachkontrolle, in der bei *anhaltender* Müdigkeit (d. h. Episode > 4 Wochen) zusätzlich zu ausgedehnter Anamnese und Status ein Basislabor (► Tab. 29.6) indiziert ist. Weitere Abklärungen ergeben sich im Kontext neu aufgetretener/entdeckter Aspekte (► Tab. 29.6).

► Abb. 29.2 zeigt die Abklärungsstrategie bei Müdigkeit mit Abgrenzung zu Beschwerden wie Tagesschlafigkeit, Dyspnoe und Muskelschwäche.

### Merke



Klar zu differenzieren ist die Müdigkeit von der Schlafigkeit, Dyspnoe oder einer echten Muskelschwäche, die in jedem Fall einer weiteren Abklärung bedürfen.

► Abb. 29.3 zeigt eine Synopse der Differenzialdiagnosen bei Müdigkeit.



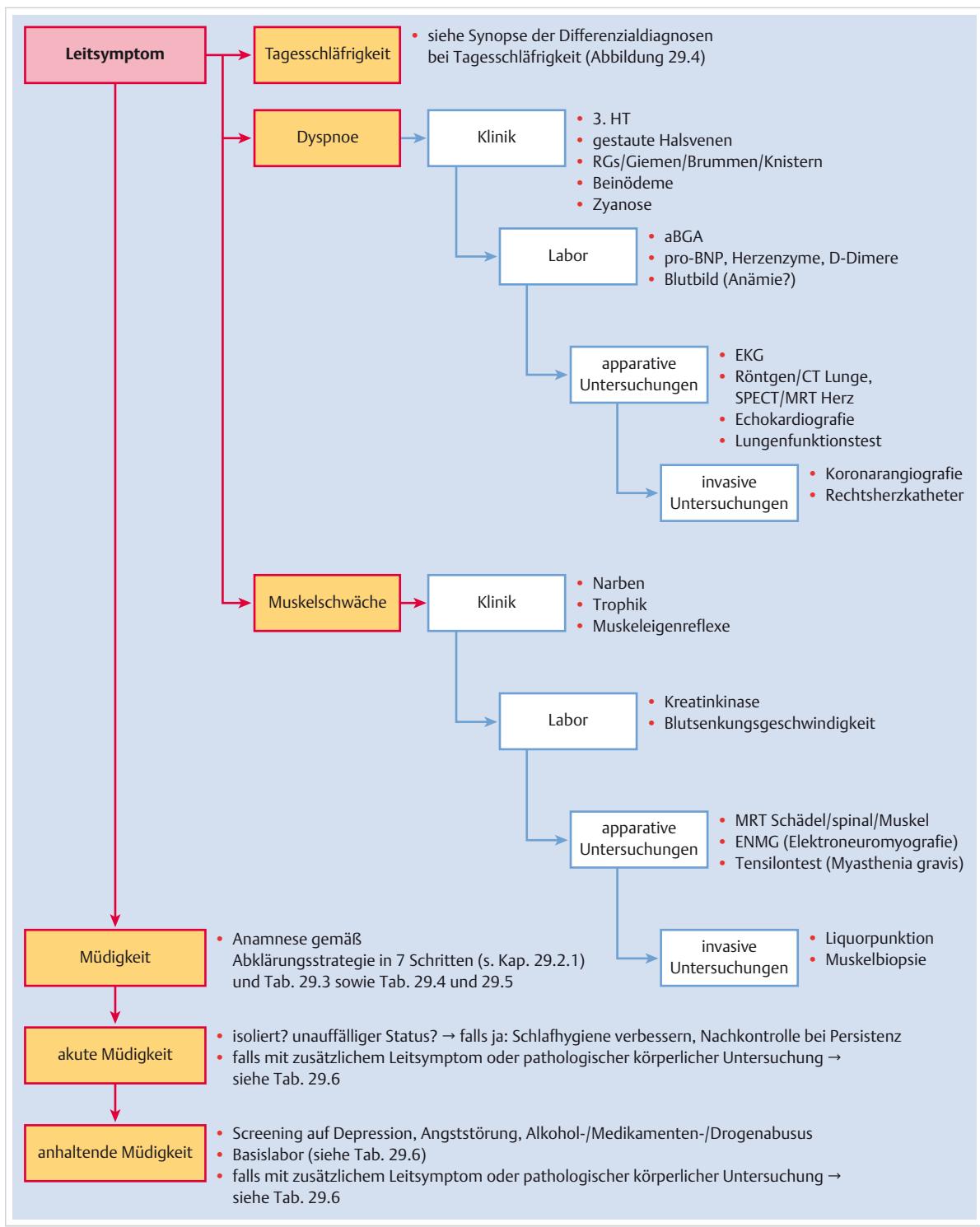


Abb. 29.2 Differenzialdiagnostisches Management (zeitliche Abfolge und unter klarer Separation der Müdigkeit von Tagesschläfrigkeit, Dyspnoe und Muskelschwäche). aBGA: arterielle Blutgasanalyse, CT: Computertomografie, EKG: Elektrokardiogramm, HT: Herzton, MRT: Magnetresonanztomografie, pro-BNP: Brain natriuretic Peptide, RGs: Rasselgeräusche, SPECT: Single Photon Emission computed Tomography

**Tab. 29.6** Diagnostik bei anhaltender Müdigkeit.

Maßnahme	Hinweise auf	Augenmerk auf/Red Flags
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essstörung</li> <li>• Depression/Angsterkrankung</li> <li>• Schizophrenie</li> </ul>	
körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depression/Essstörung bzw. chronische Infektion/Entzündung/Malignom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reduzierter AZ</li> <li>• depressiv wirkend</li> <li>• Fieber</li> <li>• Untergewicht (BMI)</li> <li>• Lymphknotenstatus</li> <li>• Abdomen: Druckdolenz, Hepato- oder Splenomegalie</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herzinsuffizienz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3. HT, RG, gestaute HV, Knöchelödeme</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chronische Lungenerkrankung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tachypnoe, Zyanose, chronischer Husten</li> <li>• Giemen, Brummen, Knistern</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neurologische Erkrankung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• muskuläre Atrophie, Muskeltonus, Sehnenreflexe</li> <li>• Hirnnervenstatus, Sensibilitätsstörungen</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• blasses Hautkolorit/Konjunktiven</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schilddrüsenerkrankung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Struma, Knoten</li> <li>• Exophthalmus</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• autoimmun-rheumatologische Erkrankung, Fibromyalgie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schmerzhafte Druckpunkte Bewegungsapparat</li> <li>• Gelenkstatus</li> <li>• Hautstatus (Petechien)</li> </ul>
Labor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Differenzialblutbild</li> <li>• CRP, Natrium, Kalium, Kalzium, Kreatinin, Transaminasen, Cholestaseparameter, Albumin, Blutzucker, TSH, Eisenstoffwechsel (Ferritin, Eisen, Transferrin)</li> <li>• Urinstatus</li> </ul>	
weiterführende Diagnostik abhängig von der sich hieraus ergebenden Verdachtsdiagnose		<p><b>Labor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV</li> <li>• HCV (speziell für 1945–1965 Geborene)</li> <li>• BSG (bei Älteren: DD PMR oder Riesenzellarteriitis)</li> <li>• CK (speziell bei Muskelschmerzen oder -schwäche)</li> <li>• Basalcortisol</li> </ul> <p><b>Bildgebung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sonografie/CT Abdomen</li> <li>• CT Thorax</li> </ul> <p><b>Endoskopien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastro- oder Koloskopie</li> <li>• Bronchoskopie</li> </ul> <p><b>Weiteres:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spirometrie, CO-Diffusionsmessung</li> <li>• Ruhe-EKG, Belastungsergometrie, transthorakale Echokardiografie</li> <li>• Elektroneuromyografie</li> <li>• Schlaflabor</li> </ul>

AZ: Allgemeinzustand, BMI: Body Mass Index, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CK: Kreatinkinase, CRP: C-reaktives Protein, CT: Computertomografie, DD: Differenzialdiagnose, EKG: Elektrokardiogramm, HCV: Hepatitis-C-Virus, HIV: humanes Immundefizienz-Virus, HT: Herztöne, HV: Halsvenen, PMR: Polymyalgia rheumatica, RG: Rasselgeräusche, TSH: thyreoideastimulierendes Hormon

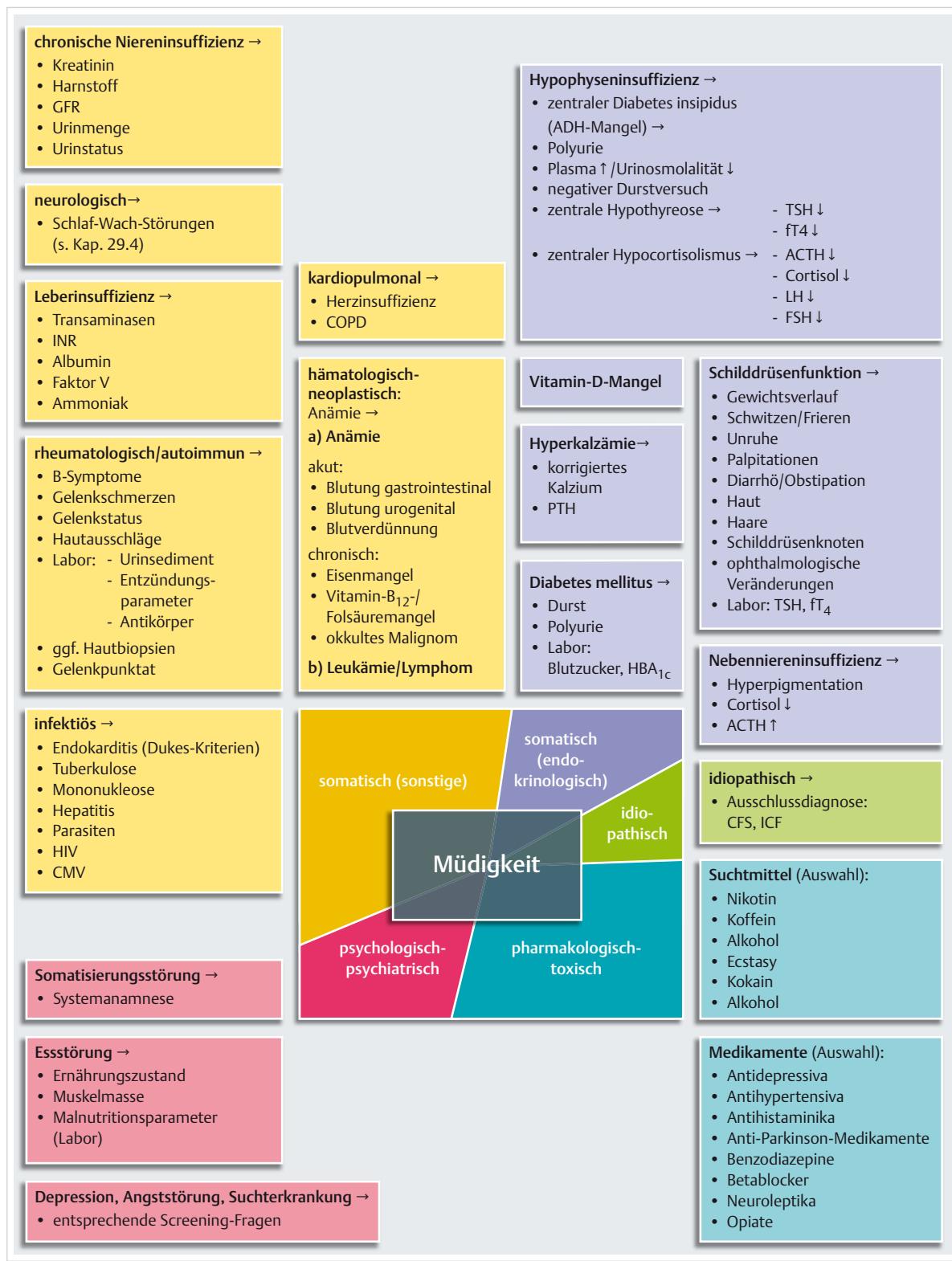


Abb. 29.3 Synopse der Differenzialdiagnosen bei Müdigkeit. ACTH: adrenokortikotropes Hormon, CFS: Chronic Fatigue Syndrome, CMV: Zytomegalievirus, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, FSH: follicelstimulierendes Hormon, fT<sub>4</sub>: freies Thyroxin, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, HIV: humanes Immunodefizienz-Virus, ICF: Idiopathic chronic Fatigue, INR: International normalized Ratio, LH: luteinisierendes Hormon, PTH: Parathormon, TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon.



## 29.2.2 Differenzialdiagnose von Schlaf-Wach-Störungen

Zunächst steht die Frage nach dem *Leitsymptom* im Raum. Handelt es sich um eine Ein- und Durchschlafstörung, also eine Insomnie, oder steht eine verminderte Tagesvitalität im Vordergrund? Da Insomnien sekundär zu Tagesschläfrigkeit führen können und einige Hypersomnien wie die Narkolepsie auch einen fragmentierten Nachtschlaf aufweisen, ist die Frage nicht immer ganz einfach zu beantworten. Meist hilft die detaillierte Anamneseerhebung: Insomnie-Patienten leiden ganz besonders unter ihrem schlechten Schlaf, während Narkolepsie-Patienten nachts zwar häufig aufwachen, dies aber zumeist als deutlich weniger störend empfinden als ihre verminderte Wachheit tagsüber.

► **Anamnese.** ► Tab. 29.7 listet entscheidende Fragen auf, die gestellt werden sollten, um das Leitsymptom zu definieren, weitere Beschwerden zu erfassen und somit mittels Anamnese eine erste differenzialdiagnostische Einschätzung zu erhalten.

### Merke

Zentraler Abklärungsschritt sowohl von Schlaf-Wach-Störungen als auch der Müdigkeit ist die Anamnese.

► **Weitere Diagnostik.** Wiewohl eine sorgsame Anamnese in der Schlafmedizin unabdingbar ist, kann aber auf weitere diagnostische Schritte häufig nicht verzichtet werden. ► Tab. 29.8 zeigt weitere Elemente der Diagnostik auf, die fallweise zum Einsatz kommen.

Je nach Verdachtsdiagnose muss dann eine weiterführende klinische, laborchemische und apparative Diagnostik eingeleitet werden.

► **Epworth-Schläfrigkeitsskala.** Bei der Epworth-Schläfrigkeitsskala [4] wird nach 8 Freizeitbeschäftigungen/Situations aus dem üblichen Leben der vergangenen Wochen gefragt, die vom Patienten jeweils mit 0–3 bewertet werden (dabei steht 0 für „nie“ und 3 für „mit großer Wahrscheinlichkeit“). Die Gesamtpunktzahl kann maximal 24 betragen, ab einer Punktzahl von 10 spricht man von exzessiver Tagesschläfrigkeit.

**Tab. 29.7** Triage-Fragen in der Schlaf-Wach-Medizin.

Fragen	mögliche Rückschlüsse
Haben Sie abends Mühe einzuschlafen, und/oder bereitet Ihnen das Durchschlafen Schwierigkeiten?	2 × ja: mögliche Insomnie
Haben Sie aufgrund Ihrer Schlafprobleme tagsüber Beschwerden wie Müdigkeit, Schläfrigkeit, Gereiztheit, verminderte Leistung?	
Haben Sie tagsüber Probleme wach zu bleiben?	mindestens 1 × ja: mögliche Tagesschläfrigkeit
Haben Sie manchmal unbeabsichtigte Sekunden-Schlafchen?	
Wie viel schlafen Sie im Durchschnitt pro 24 h?	mehr als 10 h und nein: mögliche idiopathische Hypersomnie
Wenn Sie am Morgen oder nach einem 20-min-Tagesschlafchen aufwachen, sind Sie dann erholt?	
Schlafen Sie am Wochenende und an freien Tagen mindestens 1–2 Stunden länger als an Arbeitstagen?	ja: mögliches insuffizientes Schlaf-Syndrom
Wenn Sie starken Emotionen wie Lachen ausgesetzt sind, beobachten Sie dann eine vorübergehende Muskelschwäche z. B. im Kopf- oder Halsbereich oder aber auch in den Beinen, ohne dass Sie das Bewusstsein verlieren?	ja: mögliche Kataplexie und somit mögliche Narkolepsie Typ 1
Ist Ihnen bekannt, dass Sie in der Nacht regelmäßig schnarchen und manchmal Atemaussetzer haben?	mindestens 1 × ja: mögliches obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
Erwachen Sie am Morgen mit Kopfschmerzen und trockenem Mund?	
Haben Sie einen Bewegungsdrang in den Beinen, der unter Umständen mit unangenehmen Gefühlen einhergeht?	4 × ja: mögliches Restless-Legs-Syndrom
Tritt dieser Bewegungsdrang vor allem abends und nachts auf?	
Tritt dieser Bewegungsdrang vor allem in Ruhe auf?	
Werden diese Beschwerden mit Bewegungsdrang und unangenehmem Gefühl besser, wenn Sie sich bewegen?	
Ist Ihnen bekannt, dass Sie während des Schlafs Träume ausleben, z. B. mittels Sprechen, Schreien oder Bewegungen im Schlaf (wie Boxen oder Renn-Bewegungen), besonders in der zweiten Nachhälfte?	ja: mögliche REM-Schlaf-Verhaltensstörung
Ist Ihnen bekannt, dass Sie nachts komplexere Handlungen durchführen wie beispielsweise Schlafwandeln oder abruptes Erwachen mit Angstgefühlen oder Verwirrtheit, besonders in der ersten Nachhälfte?	ja: mögliche NREM-Parasomnie
NREM: Non Rapid Eye Movements, REM: Rapid Eye Movements	



**Tab. 29.8** Instrumente in der Diagnostik der Schlaf-Wach-Medizin.

diagnostische Maßnahmen	
Fragebögen (kleine Auswahl)	
Insomnie	Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) [11]
Tagesschläfrigkeit	Epworth-Schlaftrigkeitsskala [4]
Müdigkeit/Fatigue	Fatigue-Schweregradskala [23]
Restless-Legs-Syndrom	4 Fragen (s. ▶ Tab. 29.7 und Kap. 29.4.3) [1]
körperliche und Laboruntersuchungen	
zum Ausschluss sekundärer Störungen	s. auch ▶ Tab. 29.6
elektrophysiologische Untersuchungen	
Ambulant	Aktigrafie (mehrwöchige Ruhe-Aktivitätsaufzeichnung)
Schlaflabor	Polysomnografie (Vollkanal-Nachttableitung), Polygrafie (EEG-Atmungs-Nachttableitung), Vigilanztests wie der Multiple-Schlaflatenz-Test, Melatonin-Profil-Bestimmung
EEG: Elektroenzephalografie	

Weitere Informationen zur Epworth-Schlaftrigkeitsskala finden sich im Internet unter [www.epworthsleepiness-scale.com](http://www.epworthsleepiness-scale.com).

► **Fatigue-Schweregradskala.** Bei der Fatigue-Schweregradskala [23] wird nach dem Zutreffen von 9 bestimmten Situationen im Zeitraum der vergangenen Woche gefragt, die der Patient von 1–7 bewerten soll (dabei steht 1 für „stimme gar nicht zu“ und 7 für „stimme vollkommen zu“). Beträgt der Mittelwert  $\geq 4$ , ist von einem Vorliegen von Fatigue auszugehen.

► **Synopse.** ► Abb. 29.4 zeigt die wichtigsten Differenzialdiagnosen bei Tagesschläfrigkeit.

## 29.3 Chronische Müdigkeit

Hält die Müdigkeit länger als 6 Monate an, so wird sie als chronische Müdigkeit klassifiziert. Diese wiederum kann – sollte trotz ausgedehnter Abklärungen keine Ursache eruiert werden können – unterteilt werden in das chronische Erschöpfungssyndrom (englisch: Chronic Fatigue Syndrome, CFS) und die idiopathische chronische Müdigkeit (ICF).

### 29.3.1 Chronisches Fatigue-Syndrom

Das CFS beschreibt einen Symptomenkomplex, in dem das Vorhandensein einer chronischen Müdigkeit zentral ist. Die Ursache bzw. Pathophysiologie des CFS ist unklar, diskutiert werden unter anderem immunologische, infektiöse und neuroendokrinologische Faktoren. Entsprechend kontrovers wird das Syndrom weiterhin diskutiert. Zwischen 0,006 % bis zu 3 % der Bevölkerung sind davon betroffen, Frauen bis zu 4-mal häufiger als Männer. Es existieren unterschiedliche Diagnosekriterien – je nachdem, welche Ätiopathogenese beleuchtet wird und zu

welchen Zwecken (Forschung, Implementation in den klinischen Alltag) diese dienen. Leider gibt es keinen diagnostischen Test, sodass die Diagnose auf klinischen Aspekten beruht und erst gestellt werden kann, *nachdem alternative medizinische und psychiatrische Gründe ausgeschlossen worden sind*.

► **CDC-Kriterien.** Die weltweit gebräuchlichsten Kriterien sind diejenigen, welche 1994 durch die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in einem Konsensusstatement erlassen wurden.

Gemäß den CDC kann von einem CFS ausgegangen werden, wenn folgende 3 Bedingungen vorliegen:

- Der Betroffene leidet unter einer schweren, chronischen (d.h. seit mindestens 6 aufeinander folgenden Monaten) Müdigkeit, die nicht Folge körperlicher Betätigung oder einer medizinischen Erkrankung ist (wobei diese ärztlich ausgeschlossen werden müssen).
- Die Müdigkeit beeinträchtigt die täglichen Aktivitäten und den beruflichen Alltag erheblich.
- Zeitgleiches Vorliegen von 4 oder mehr der folgenden Kriterien:
  - selbst bemerkte Einschränkung des Kurzzeitgedächtnisses oder Konzentrationsschwierigkeiten
  - Halsschmerzen
  - schmerzende zervikale oder axilläre Lymphknoten
  - Muskelschmerzen
  - multiple Gelenkschmerzen ohne Rötung oder Schwellung
  - neuartige oder in Intensität veränderte Kopfschmerzen
  - nichterholamer Schlaf
  - Unwohlsein ( $> 24$  h) nach körperlicher Aktivität

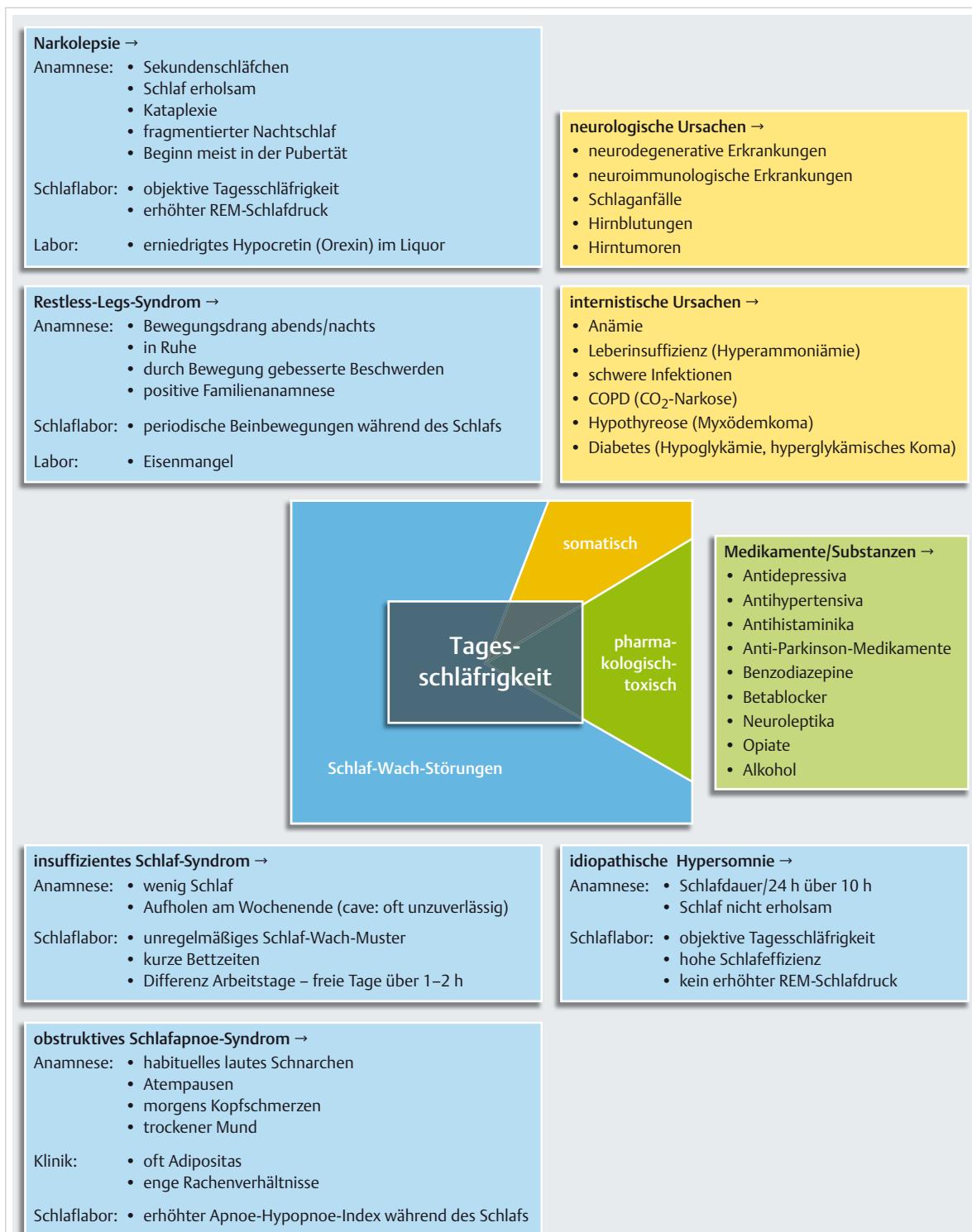


Abb. 29.4 Synopse der Differenzialdiagnosen bei Tagesschläfrigkeit. COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, REM-Schlaf: Rapid-Eye-Movement-Schlaf.



Tab. 29.9 Pathophysiologische Formen der Insomnie und ihre Ursachen [2].

pathophysiologische Form	Ursachen
psychophysiologische Insomnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• erhöhte Erweckbarkeit und erlernte schlafverhindernde Strategien</li> <li>• typischerweise nach einem den Schlaf beeinträchtigenden Stressmoment auftretend: auch nach Abklingen des auslösenden Stresses geht der Patient abends ins Bett mit der mittlerweile erlernten Vorahnung, dass der Schlaf wieder schlecht würde, was wiederum zu schlafverhindernder Erregung und Gedankenkreisen führt</li> </ul>
idiopathische Insomnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lang anhaltende Insomnie seit der frühen Kindheit, ohne ersichtlichen Grund, mit stabilem Verlauf</li> <li>• möglicherweise genetisch determiniert</li> </ul>
paradoxe Insomnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• subjektiv schwere Schlafstörung ohne objektive Evidenz hierfür, Patienten unterschätzen ihre Schlafdauer signifikant</li> <li>• Ursache unbekannt</li> </ul>
inadäquate Schlafhygiene	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tägliche Angewohnheiten wie Tagesschlafchen, Konsum von vigilanzsteigernden Substanzen wie Kaffee vor dem Zubettgehen oder emotionale Ereignisse vor der Bettzeit zählen zu möglichen Ursachen</li> </ul>
symptomatische Insomnien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• psychiatrische Erkrankungen, z.B. Depression, Angststörungen, psychotische Erkrankungen, Persönlichkeitsstörungen</li> <li>• internistische Erkrankungen, z.B. Schmerzerkrankungen, Atemstörungen, Hyperthyreose</li> <li>• Substanzgebrauch</li> </ul>

### 29.3.2 Idiopathische chronische Müdigkeit

Die Definition der idiopathischen chronischen Müdigkeit umfasst die folgenden 2 Punkte:

- klinisch evaluierte, nicht erklärbare, chronische Müdigkeit
- erfüllt nicht die oben genannten Kriterien für das CFS

#### Merke

Sowohl das chronische Müdigkeitssyndrom wie auch die idiopathische chronische Müdigkeit sind Ausschlussdiagnosen. Ihre Ursachen und auch die nosologische Einordnung sind in der Fachwelt umstritten.



haltensauffälligkeiten, Motivationslosigkeit, Fehleranfälligkeit oder übersteigerte Sorgen bezüglich des eigenen Schlafs. ► Tab. 29.9 listet pathophysiologische Insomnie-Varianten und ihre Ursachen auf.

► **Diagnostik.** Insomnien werden anamnestisch und mit Fragebögen diagnostiziert, außerdem sollten im Bedarfsfall zugrunde liegende Erkrankungen gesucht werden. Schlaflaboruntersuchungen sind in der Regel wenig zielführend, eine Ausnahme ist die Aktigrafie. Mit dieser Methode können Schlafhygiene und -gewohnheiten untersucht und zirkadiane Störungen identifiziert werden.

### Akute Insomnie

Bei Ein- und/oder Durchschlafstörungen mit entsprechenden Tagessymptomen, die weniger als 3 Monate anhalten, spricht man von einer akuten Insomnie. In dieser Kategorie werden keine Subtypen unterschieden, üblicherweise besteht ein akutes und identifizierbares Stressmoment.

#### Merke

Alle Formen der Insomnie definieren sich als gestörter Nachtschlaf mit erschwertem Ein- und/oder Durchschlafen mit Konsequenzen für die Tagesbefindlichkeit.



## 29.4 Schlaf-Wach-Störungen

### 29.4.1 Insomnie

#### Chronische Insomnie

► **Definition und Beschwerden.** Eine chronische Insomnie liegt nach der neuesten Klassifikation der Schlaf-Wach-Störungen dann vor, wenn die Ein- und Durchschlafstörungen über mindestens 3 Monate anhalten, mindestens 3-mal wöchentlich auftreten und nicht durch inadäquate Schlafgelegenheiten wie zu kurze Bettzeiten oder ungeeignete Umstände wie Lärm- oder Lichtexposition erklärt werden können. Die nächtlichen Beschwerden müssen zwingend von Tagessymptomen begleitet werden, ansonsten darf nicht von einer Insomnie gesprochen werden. Solche Tagesbeschwerden umfassen Fatigue, Malaise, kognitive Defizite, Beeinträchtigungen der Leistungsfähigkeit, Reizbarkeit, Tagesschläfrigkeit, Ver-

### 29.4.2 Tagesschläfrigkeit

Die Tagesschläfrigkeit ist ein unspezifisches Symptom (s. ► Abb. 29.4). Erkrankungen mit dem führenden Symptom Tagesschläfrigkeit werden in der Literatur in der Regel als Hypersomnien klassifiziert.

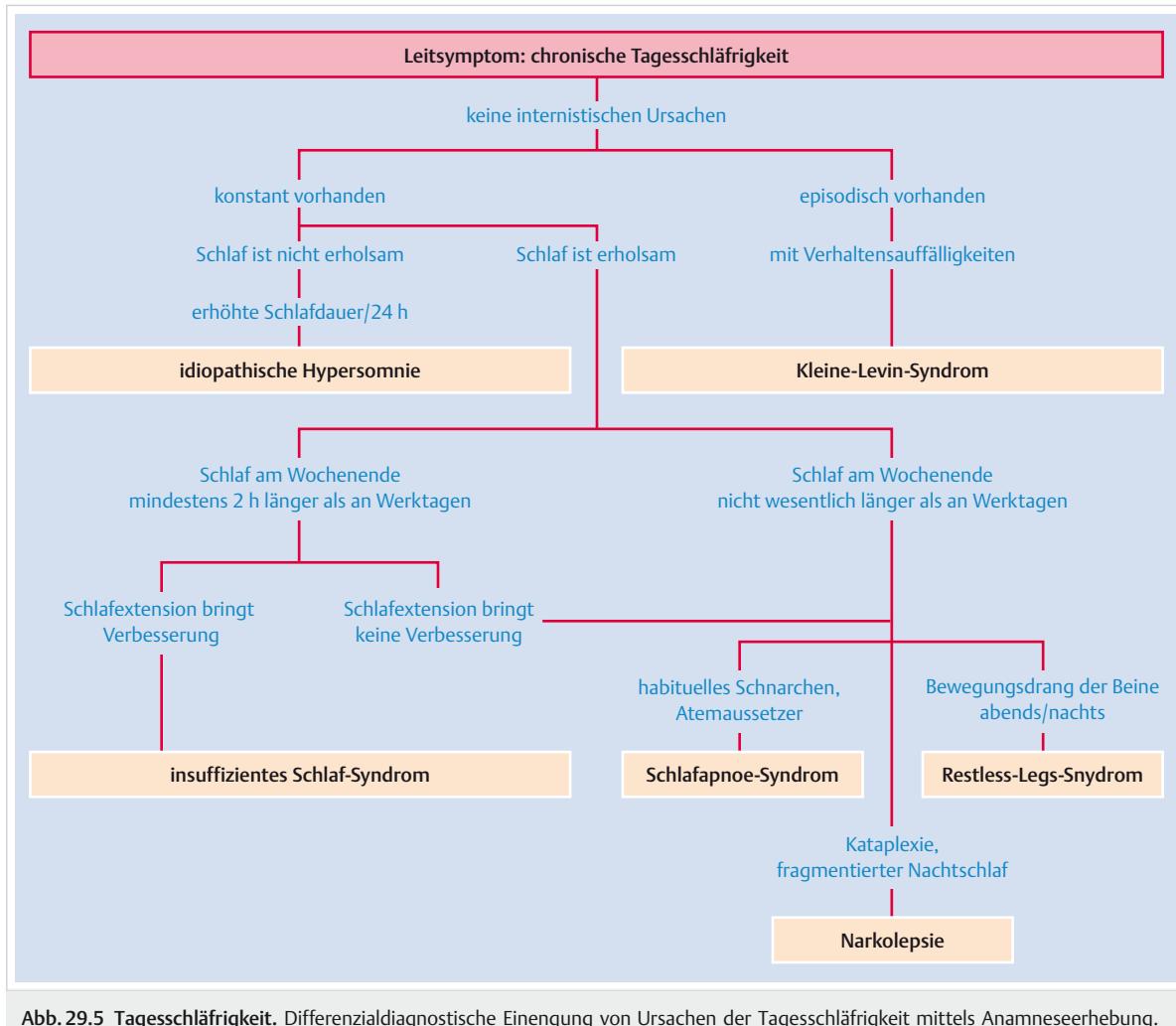


Abb. 29.5 Tagesschläfrigkeit. Differenzialdiagnostische Einengung von Ursachen der Tagesschläfrigkeit mittels Anamneseerhebung.

► Abb. 29.5 zeigt wie mittels der Anamnese auf mögliche Ursachen der Tagesschläfrigkeit geschlossen werden kann. Da die Tagesschläfrigkeit unvereinbar ist mit gewissen Berufen und mit dem Führen von Motorfahrzeugen, ist jedoch eine gewissenhafte Abklärung im Schlaflabor in der Regel unabdingbar.

## Narkolepsie Typ 1

Die Narkolepsie Typ 1 hat eine Prävalenz von ungefähr 0,01 % und zeichnet sich aus durch:

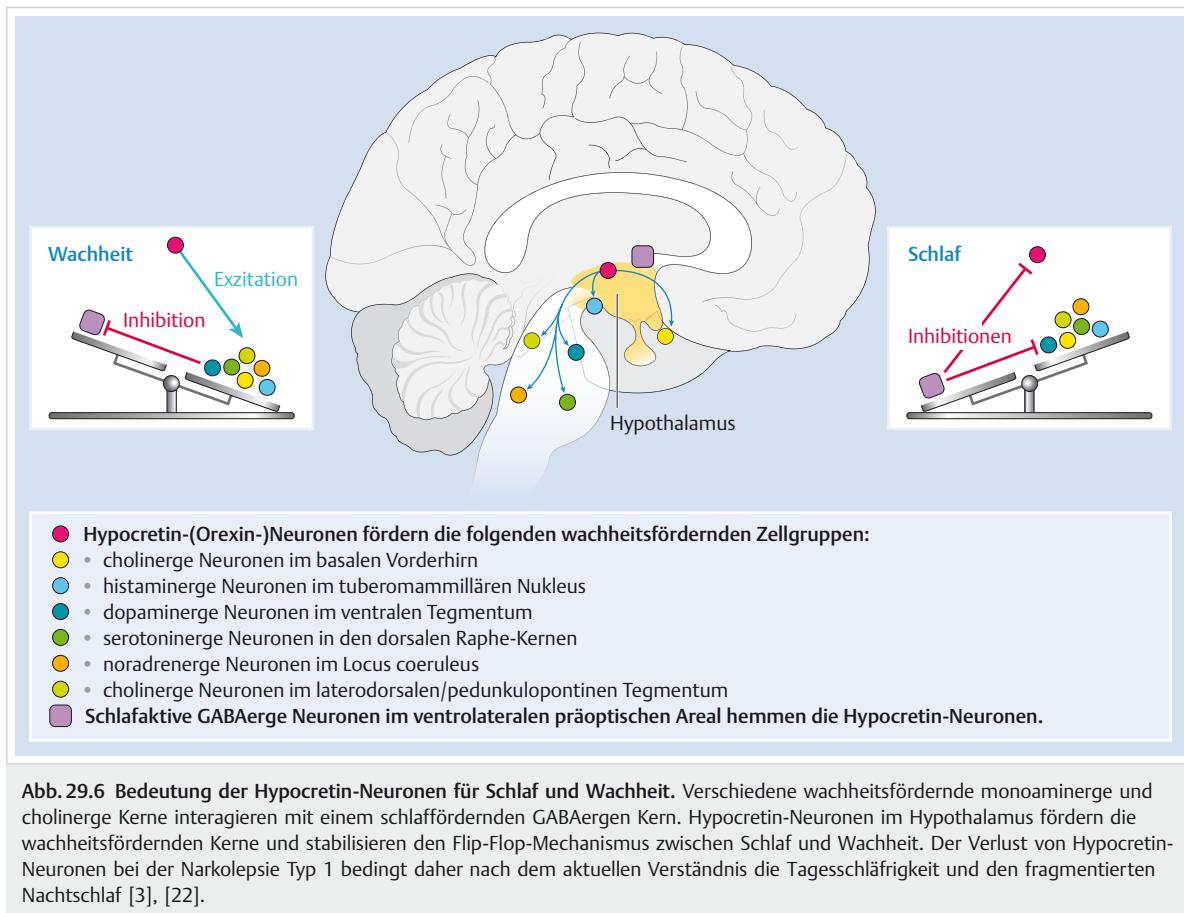
- chronische exzessive Tagesschläfrigkeit über mindestens 6 Monate und mindestens eine der beiden folgenden Eigenschaften:
- typische Kataplexie (Muskeltonusverlust bei starken Emotionen, ohne Bewusstseinsveränderung) und erhöhter REM-Schlaf-Druck in den Schlaflaboruntersuchungen
- Hypocretin-(Orexin-) Defizienz im Liquor (► Abb. 29.6)

Die Patienten berichten typischerweise, dass ihr Nachtschlaf fragmentiert ist, dass der Schlaf aber insgesamt erholsam ist. Viele Narkolepsie-Patienten leiden auch unter Halluzinationen beim Einschlafen oder Erwachen, oft assoziiert mit einem Lähmungsgefühl des ganzen Körpers (Schlafparalyse). Diese Symptome sind aber keinesfalls spezifisch für die Narkolepsie.

### Merke

Die Narkolepsie ist eine oftmals zu spät erkannte Erkrankung, die sich symptomatisch behandeln lässt. Bei schwerer Tagesschläfrigkeit, vielen kurzen Episoden mit Aufwachen während des Nachtschlafs und Muskeltonusverlust als Reaktion auf Emotionen (Kataplexie) sollte daran gedacht werden.

M!



## Narkolepsie Typ 2

Die Narkolepsie Typ 2 ist bezüglich ihrer Ursache unverstanden. Wie ihre Schwesterform ist die chronische Tagesschläfrigkeit meistens das Leitsymptom. Es besteht jedoch keine Kataplexie. Deswegen müssen im Schlaflabor zwingend eine rasche Einschlafneigung als Zeichen der Tagesschläfrigkeit und ein erhöhter REM-Schlafdruck nachgewiesen werden. Mittels Aktigrafie sollte außerdem ausgeschlossen werden, dass ein chronischer Schlafmangel vorliegt.

## Idiopathische Hypersomnie

Die idiopathische Hypersomnie ist ca. 10-mal seltener als die Narkolepsie Typ 1. Die *diagnostischen Richtlinien* gemäß ICSD-3 sind:

- chronische Tagesschläfrigkeit
- keine Kataplexie
- kein erhöhter REM-Schlafdruck in den Schlaflaboruntersuchungen
- verkürzte Einschlaflatzenzen und/oder mehr als 11 h Schlaf pro 24 h

Hilfreich ist überdies die Angabe der Patienten, dass Schlaf nicht erholsam ist. Typischerweise wachen die Patienten nach Nachtschlaf oder auch nach einem kurzen Tagesschlafkomplett unerholt auf. Die Pathophysiologie der Erkrankung ist unklar.

## Kleine-Levin-Syndrom

Dieses auch periodische Hypersomnie genannte Syndrom ist durch folgende *klinische Zeichen* charakterisiert (ICSD-3):

- Es treten mindestens 2 wiederkehrende Episoden von Tagesschläfrigkeit und vermehrtem Schlafbedürfnis pro 24 h auf; Dauer 2 Tage bis 5 Wochen.
- Die Episoden treten meistens mehrmals jährlich auf.
- Zwischen den Episoden ist der Patient normal wach, das Verhalten ist unauffällig.
- Während der Episoden treten Verhaltensauffälligkeiten wie kognitive Dysfunktion, Wahrnehmungsstörungen, Anorexie, Hyperphagie, Hypersexualität oder andere Formen der Enthemmung auf.

Die Ursache ist unbekannt, Labor, bildgebende und Schlaflaboruntersuchungen sind meistens nicht weiterführend.

## Chronischer Schlafmangel

Der chronische Schlafmangel, auch insuffizientes Schlaf-Syndrom genannt, ist eine sehr häufige Entität, wobei verlässliche epidemiologische Daten fehlen. Berufliche und soziale Verpflichtungen führen in der heutigen Leistungsgesellschaft bei vielen und insbesondere jungen Menschen zu einem unregelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus mit zu wenig Schlaf. Das individuelle Schlafbedürfnis ist unterschiedlich, wobei die Mehrheit der Menschen 7–9 h Schlaf pro 24 h benötigt.

Folgende *diagnostische Kriterien* werden aktuell vorgeschlagen:

- Es besteht eine chronische Tagesschläfrigkeit, u. U. mit Schlafattacken.
- Die tägliche Schlafzeit ist kürzer als erwartet werden dürfte.
- An Arbeitstagen wird weniger geschlafen als an freien Tagen.
- Schlafextension führt zu einer Remission der Tages-schläfrigkeit.
- Es bestehen keine Hinweise auf andere Ursachen.

► **Aktigrafie.** Da die Angaben zu den Schlafzeiten nicht selten unzuverlässig sind und im Einzelfall unklar ist, wie viel Schlaf ein individueller Patient benötigt, lohnt es sich im Zweifelsfalle, über 2 Wochen den Ruhe-Aktivitäts-Rhythmus der Patienten mit einer Aktigrafie-Untersuchung zu objektivieren. Diese in Schlaflaboren angebotene Untersuchung erfolgt mit einem armbanduhrrähnlichen Gerät, das über mehrere Wochen Bewegungen und Lichtexposition messen kann und Rückschlüsse auf das Schlafverhalten erlaubt. Kurze Schlafzeiten und Aufholen von Schlaf an freien Tagen sind starke Indizien für ein insuffizientes Schlaf-Syndrom.

### 29.4.3 Bewegungsstörungen während des Schlafs

#### Restless-Legs-Syndrom

Das Restless-Legs-Syndrom gehört mit einer Prävalenz von 1–5% zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen überhaupt und ist primär eine klinische Diagnose. Folgende *Kriterien* müssen nach ICSD-3 zwingend erfüllt sein:

- Bewegungsdrang der Beine, meistens mit unangenehmen Sensationen in den Beinen assoziiert, der
  - während Phasen der Ruhe oder Inaktivität beginnt oder sich verschlechtert,
  - gelindert wird durch Bewegung wie Umhergehen und
  - vor allem abends und nachts auftritt.

Da diese Symptome nur um 84% spezifisch sind und Verwechslungen mit anderen nächtlichen Bewegungsstörungen, rheumatologischen Erkrankungen oder Polyneuro-

pathien möglich sind, sollten im Zweifel die *supportiven* diagnostischen Kriterien berücksichtigt werden:

- positive Familienanamnese
- Ansprechen auf dopaminerige Substanzen (Levodopa oder Dopaminagonisten)
- periodische Beinbewegungen während des Schlafs in einer Polysomnografie-Untersuchung

► **Weitere Untersuchungen.** Weiter sollten immer auch Ursachen aktiv gesucht werden, zuerst ein Eisenmangel. Selbst tiefnormale Eisenwerte (Eisen, Ferritin, Transferrin bestimmen) sollten versuchsweise substituiert werden. Daneben muss in einer klinischen Untersuchung eine Polyneuropathie ausgeschlossen werden, die ihrerseits weiter abgeklärt und behandelt werden müsste.

Nicht zuletzt muss ein *iatrogenes* Restless Legs-Syndrom ausgeschlossen werden: Antidepressiva (außer Bupropion), Antihistaminergika und Antidopaminergika können ein Restless-Legs-Syndrom auslösen oder verstärken. Die Ursache des Restless-Legs-Syndroms ist unklar, es wird vermutet, dass sowohl das Eisen- als auch das Dopaminsystem in der Genese eine Rolle spielen.



#### Merke

Das Restless-Legs-Syndrom kann in der Regel anamnestisch und klinisch diagnostiziert werden. Bei Zweifeln an der Diagnose (beispielsweise bei fehlendem Ansprechen auf dopaminerige Medikation) sollte eine Untersuchung im Schlaflabor erfolgen.

### Weitere Bewegungsstörungen während des Schlafs

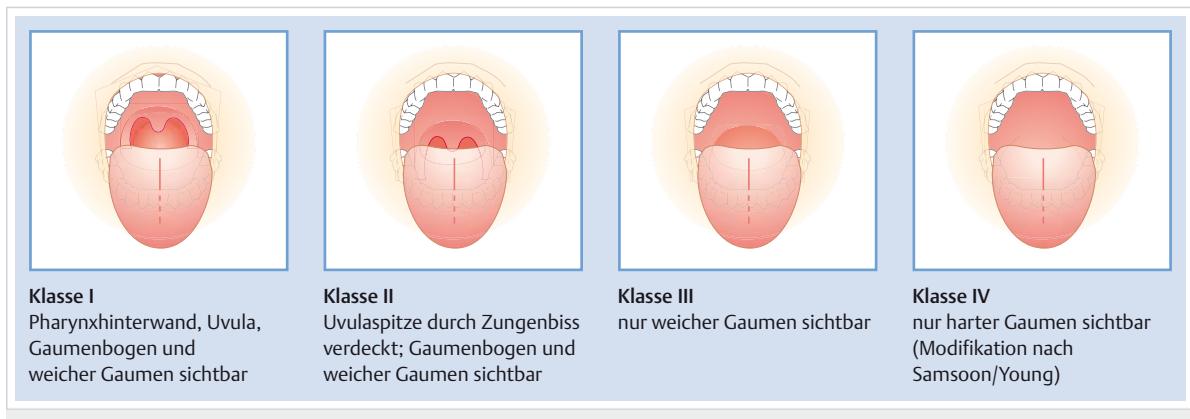
Periodische Beinbewegungen während des Schlafs ohne Restless-Legs-Beschwerden, schlafassoziierte Krämpfe, Bruxismus, schlafassoziierte rhythmische Bewegungsstörungen oder symptomatische Bewegungsstörungen im Schlaf sind weitere schlafassoziierte Bewegungsstörungen, auf die an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden kann.

### 29.4.4 Atemstörungen während des Schlafs

#### Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom ist aufgrund seiner Häufigkeit (Prävalenz 2–7 % bei Erwachsenen) und seiner erheblichen potenziellen kardio- und zerebrovaskulären Konsequenzen die bedeutendste Atemstörung während des Schlafs. Die *diagnostischen Kriterien* (ICSD-3) umfassen:

- Vorliegen von mindestens einem der folgenden anamnestischen Elemente:



**Abb. 29.7 Mallampati-Score.** Ursprünglich eingeführt zur Abschätzung des Schwierigkeitsgrades einer endotrachealen Intubation, ermöglicht der Test eine Abschätzung, ob die Rachenverhältnisse ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom begünstigen. Es wird die Sichtbarkeit von Rachenstrukturen bei geöffnetem Mund beurteilt (Quelle: [21]).

- Schläfrigkeit, Fatigue, Insomnie, nichterholsamer Schlaf
- Aufwachen mit Atempausen, Atemnot oder Erstickungsgefühlen
- habituelles Schnarchen und/oder Atempausen im Schlaf (vom Bettpartner berichtet)
- arterielle Hypertonie, Depression, kognitive Defizite, koronare Herzkrankung, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern oder Diabetes Typ 2
- Eine Polysomnografie oder Heimmessungen zeigen typische obstruktive Schlafapnoe-Muster.

► **Weitere Charakteristika.** Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom berichten überdies häufiger von Kopfschmerzen oder Mundtrockenheit nach dem Erwachen. Sie sind oft übergewichtig und haben einen vergrößerten Halsumfang mit engen Rachenverhältnissen, die inspiziert werden sollten. Der Mallampati-Score kann zur Quantifizierung der Rachenverhältnisse herangezogen werden (► Abb. 29.7).

### Merke

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom ist ein Risikofaktor für arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und erhöhte Mortalität. Daher und aufgrund der unmittelbaren Konsequenzen mit Tagesschläfrigkeit sollte eine Behandlung in der Regel erwogen werden.



► **Mit Cheyne-Stokes-Atmung.** Nach den *diagnostischen ICSD-3-Kriterien* wird ein zentrales Schlafapnoe-Syndrom mit Cheyne-Stokes-Atmung wie folgt diagnostiziert:

- Mindestens eine der folgenden Bedingungen trifft zu:
  - Tagesschläfrigkeit
  - Ein- oder Durchschlafprobleme oder nichterholsamer Schlaf
  - Erwachen mit Atemnot
  - Schnarchen
  - nächtliche Atempausen
- Vorhandensein von Vorhofflimmern oder -flattern, Herzinsuffizienz oder einer neurologischen Erkrankung wie Schlaganfall
- wegweisende polysomnografische Befunde mit zentralen Apnoen und/oder Hypopnoen sowie Cheyne-Stokes-Atmung

► **Weitere Formen.** Von dieser Störung abzugrenzen ist das zentrale Schlafapnoe-Syndrom *ohne* Cheyne-Stokes-Atmung, das dieselben diagnostischen Kriterien bis auf das Vorhandensein dieses typischen Crescendo-Decrescendo-Atemmusters erfüllen muss. Mögliche Ursachen umfassen Hirnstammläsionen verschiedenen Ursprungs.

Daneben existieren auch das zentrale Schlafapnoe-Syndrom bei Medikamenten- oder Substanzgebrauch, das zentrale Schlafapnoe-Syndrom in großer Höhe (i. d. R. über 2500 m über Meer) und primäre Formen des zentralen Schlafapnoe-Syndroms.

## 29.4.5 Parasomnien

Unter Parasomnien verstehen wir ungewollte körperliche Ereignisse oder Erlebnisse, die während des Schlafs oder beim Einschlafen oder Erwachen auftreten. Es werden grundsätzlich NREM-Parasomnien von solchen im REM-Schlaf unterschieden.

## Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Im Gegensatz zum obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom besteht bei zentraler Schlafapnoe ein verminderter zentraler Atemantrieb. Die Ursache liegt in einem instabilen Atemregulationssystem, u. a. mit verzögerten Chemozeptorenantworten.

**Tab. 29.10** Differenzialdiagnostische Abgrenzung von NREM-Parasomnien gegenüber Anfällen bei Patienten mit nächtlicher Frontallappenepilepsie. Da eine große Variabilität besteht, sollte bei geringsten Zweifeln eine Schlaflabor- oder telemetrische Untersuchung in entsprechend ausgestatteten Zentren veranlasst werden.

	NREM-Parasomnien	nächtliche Frontallappenepilepsie
Erkrankungsbeginn	meist um das 5.–10. Lebensjahr	variabel
Episoden pro Nacht	0–2	häufig viele
Dauer der Episoden	länger als 1 min	kürzer als 1 min
Semiologie der Episoden	komplex	stereotyp
Auftreten in der Nacht	erstes Schlafdrittel	irgendwann
Auftreten aus Schlafstadium	NREM3 (Tiefschlaf)	NREM2 (Non-REM-Schlaf)
Erinnerung	meist Amnesie	gewisse Erinnerung möglich

► **NREM-Parasomnien.** Sie werden auch als Störungen des Erwachens interpretiert, als ein Resultat inkompletten Erwachens aus dem Tiefschlaf. Entsprechend treten diese Parasomnien vorwiegend in der ersten Nachthälfte auf. Betroffene Patienten sind in der Regel neurologisch und psychiatrisch gesund, wobei Parasomnie-Ereignisse verstärkt nach Schlafentzug auftreten. Während der Episoden reagieren Patienten nur unzureichend auf Eingreifen von Drittpersonen, außerdem besteht eine partielle oder komplett Amnesie für die Ereignisse, die in der Regel nur kurz (Sekunden bis wenige Minuten) andauern. Es werden grundsätzlich 3 Formen von NREM-Parasomnien unterschieden:

- *Confusional Arousal* (im deutschen Sprachgebrauch etwas irreführend auch als Schlafrunkenheit bezeichnet): Verwirrtheit oder verwirrt wirkendes Agieren im Bett bzw. aus dem Tiefschlaf heraus.
- *Pavor nocturnus* (Sleep Terror): Sich abrupt manifestierende Episoden mit Schrecken und Panik aus dem Tiefschlaf heraus, häufig mit angstfülltem Schreien.
- *Schlafwandeln* (Somnambulismus): Aufstehen, Gehen und/oder komplexe Handlungen aus dem Tiefschlaf heraus.

Des Weiteren wird die schlafassoziierte Essstörung zu den NREM-Parasomnien gezählt. Betroffene Patienten weisen ein dysfunktionales Essen (seltsame Zusammenstellungen von Lebensmitteln bis hin zu toxischen Substanzen) nach Erwachen aus dem Nachtschlaf auf.

► **REM-Parasomnien.** Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung ist die bedeutendste REM-Parasomnie. Die Episoden treten vorwiegend in der zweiten Nachthälfte auf und manifestieren sich durch Vokalisation oder komplexe motorische Handlungen während des REM-Schlafs, die häufig von intensiven und negativ gefärbten Träumen begleitet werden. Die physiologische Muskelatonie während des REM-Schlafs ist gestört, was ein Ausleben der Träume begünstigt. Die Störung tritt meist erst in der zweiten Lebenshälfte auf und weist auf ein erhöhtes Risiko, an einer neurodegenerativen Erkrankung zu erkranken, hin.

► **Diagnostik.** Die Anamnese und die Fremdanamnese sind entscheidend für die Diagnose von Parasomnien, Schlaflaboruntersuchungen können die klinische Vermutung bestätigen. Entscheidend ist die Abgrenzung von epileptischen Anfällen (► Tab. 29.10).

### Merke



Eine gezielte Anamnese und Fremdanamnese ist für eine differenzialdiagnostische Eingrenzung von Parasomnien unerlässlich. Schlaflaboruntersuchungen können die Diagnose bestätigen und erlauben mittels entsprechender Ableitungen u. U. eine Abgrenzung von nächtlichen epileptischen Anfällen.

## 29.4.6 Schlaf-Wach-Störungen des zirkadianen Rhythmus

Diese chronobiologischen Störungen können extern verursacht (Schichtarbeit, Jetlag) oder eigentliche Erkrankungen der inneren Uhr sein. Patienten mit einer Erkrankung der verzögerten Schlaf-Wach-Phase gehen später als normal ins Bett und wachen später auf, bei Patienten mit einer Erkrankung der vorgezogenen Schlaf-Wach-Phase verhält es sich umgekehrt. Schlafqualität und Wohlbefinden sind bei diesen Patienten nur dann optimal, wenn sie ihren persönlichen Schlafrhythmen nachgehen können. Die Ursache dieser Störungen ist unbekannt.

Die *Nicht-24-Stunden-Rhythmus-Schlaf-Wach-Störung* betrifft in erster Linie sehbehinderte Patienten. Die intrinsische Periode des menschlichen zirkadianen Schrittmachers dauert meist etwas länger als 24 h, weswegen der Licht-Dunkel-Zyklus der Erde als Zeitgeber die innere Uhr mit der Erdrotation synchronisieren muss. Bei sehbehinderten Patienten fehlt dieser photische Input. Bei nicht sehbehinderten Patienten kann ein extrem verlängerter endogener zirkadianer Rhythmus ebenfalls eine Nicht-24-Stunden-Rhythmus-Schlaf-Wach-Störung auslösen. Die betroffenen Patienten gehen von Tag zu Tag etwas später ins Bett, was sich besonders in Aktigrafie-Messungen gut nachweisen lässt.

## Literatur

- [1] Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014; 15: 860–873
- [2] American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders – 3rd ed. (ICSD-3). Im Internet: <http://www.aasm-net.org/library/default.aspx>; Stand: 26.01.2016
- [3] Baumann CR, Bassetti CL. Hypocretins (orexins) and sleep-wake disorders. *Lancet Neurol* 2005; 4: 673–682
- [4] Bloch KE, Schoch OD, Zhang JN et al. German version of the Epworth Sleepiness Scale. *Respiration* 1999; 66: 440–447
- [5] BMJ Best Practice. Assessment of Fatigue. Im Internet: <http://best-practice.bmj.com/best-practice/monograph/571.html>; Stand: 26.01.2016
- [6] Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982; 1: 195–204
- [7] Centers for disease control and prevention. Chronic fatigue syndrome. Information for healthcare professionals. Continuing Education. Diagnosis and management of CFS. Chapter 1: Overview and Definition of CFS Page: 2 of 9 Introduction and Background; Im Internet: <http://www.cdc.gov/cfs/education/diagnosis/course.html>; Stand: 26.01.16
- [8] Centers for disease control and prevention. Hepatitis C testing for anyone born during 1945–1965: New CDC Recommendations. Im Internet: <http://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/guidelinesc.htm>; Stand 26.01.2016
- [9] Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004; 363: 978–988
- [10] DEGAM-Leitlinie Nr. 2: Müdigkeit – Update 2011. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin 2011. Im Internet: [http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-02\\_Muedigkeit\\_Langfassung\\_2011\\_2.pdf](http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-02_Muedigkeit_Langfassung_2011_2.pdf); Stand: 26.01.2016
- [11] Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin. Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) 2007. Im Internet: [http://www.dgsm.de/fachinformationen\\_frageboegen\\_psqi.php](http://www.dgsm.de/fachinformationen_frageboegen_psqi.php); Stand: 26.01.2016
- [12] Hardy SE, Studenski SA. Qualities of fatigue and associated chronic conditions among older adults. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 1033–1042
- [13] Hening WA, Allen RP, Washburn M et al. The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions ("mimics"). *Sleep Med*. 2009; 10: 976–981
- [14] Kroenke K, Arrington ME, Mangelsdorff AD. The prevalence of symptoms in medical outpatients and the adequacy of therapy. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1685–1689
- [15] Kuhne S, Brähler E. Tumorassozierte Fatigue. *Psychother Psych Med* 2010; 60: 402–411
- [16] Maisto SA, Saitz R. Alcohol use disorders: screening and diagnosis. *Am J Addict* 2003; 12: 12–25
- [17] Morelli V. Fatigue and chronic fatigue in the elderly: definitions, diagnoses, and treatments. *Clin Geriatr Med* 2011; 27: 673–686
- [18] Postuma RB, Arnulf I, Hogl B et al. A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter validation study. *Mov Disord* 2012; 27: 913–916
- [19] Prins JB, van der Meer JWM, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2006; 367: 346–355
- [20] Reid S, Chalder T, Cleare A et al. Chronic fatigue syndrome. *BMJ Clin Evid* 2011; 26: pii1101
- [21] Roewer N, Thiel H, Hrsg. Taschenatlas Anästhesie. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013
- [22] Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005; 437: 1257–1263
- [23] Valko PO, Bassetti CL, Bloch KE et al. Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. *Sleep* 2008; 31: 1601–1607
- [24] Watson NF, Badr MS, Belenky G et al., Consensus Conference Panel. Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society on the Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: Methodology and Discussion. *Sleep* 2015; 11: 931–952

# Kapitel 30

## Angst und affektive Störungen

30.1	Überblick und Einteilung	940
30.2	Differenzialdiagnostisches Management	947
30.3	Primär psychische Erkrankungen mit Angst und Stimmungsstörungen	954
30.4	Angst und Stimmungsstörungen bei anderen psychischen Störungen	954
30.5	Angst und Stimmungsstörungen wegen eines medizinischen Krankheitsfaktors	957
30.6	Angst und Stimmungsstörungen aufgrund von Substanzen	957
30.7	Angst und Stimmungsstörungen als Komorbiditäten	957



# 30 Angst und affektive Störungen

R. von Känel

## 30.1 Überblick und Einteilung



### Kernpunkte

- In der allgemeinen und spezialisierten Inneren Medizin liegen Angststörungen und depressive Störungen als eigenständige (oft auch kombiniert vorkommende) Syndrome oder als Komorbidität einer internistischen Krankheit bei mindestens 20 % aller Patienten vor.
- Angstsyndrome und Depressionen werden als solche oft nicht erkannt. Die Diagnose erfolgt bei der Erstkonultation selten und bei chronischen Verläufen im Mittel erst nach Jahren vieler einseitig somatisch ausgerichteter unergiebiger Abklärungen.
- Angst und depressive Verstimmungen präsentieren sich oft als unspezifische, mitunter intensiv erlebte (Panikattacke!) somatische Symptome ohne bewusstes Erleben dieser Gefühlszustände. Bei somatischen Symptomen müssen Angst- und Stimmungsstörungen daher gezielt gesucht werden.
- Die Diagnostik beruht auf gezielten Fragen hinsichtlich der somatischen und psychiatrischen Vorgesichte (einschließlich Medikamente und Substanzen) und der Psychopathologie, einer körperlich-neurologischen Untersuchung bei Erstkontakt und klinikgeleiteten Labor- und Zusatzuntersuchungen.
- Angst- und depressionsassoziierte somatische Symptome sind keine Ausschlussdiagnose wegen fehlender organmedizinischer Befunde. Die Bezeichnung eines Symptomenkomplexes als „psychogen“ ist nicht zielführend, ebenso wenig die Beruhigung, dass dem Patienten „nichts fehle“.
- Evidenzbasierte Therapien der Störungen müssen eingeleitet werden.
- Bei Angst und depressiver Verstimmung ist differenzialdiagnostisch auch an eine spezifische, gewöhnlich chronische medizinische Krankheit zu denken (neurophysiologischer Wirkmechanismus oder Medikamente, z. B. psychotrope Substanzen).
- Bei depressiver Stimmung ist eine Störung aus dem bipolaren Formenkreis zu erwägen und (fremd)anamnestisch nach Phasen von hypomanischer und manischer Stimmung zu suchen.
- Verschiedene Ursachen für Angst und depressive Stimmung können die somatischen Symptome und das klinische Gesamtbild prägen und komplizieren (z. B. „Mischbild“ aus generalisierter Angstkrankheit, vaskulärer Depression, Absetzen von Benzodiazepinen und krankheitsbezogenen Ängsten).
- In komplexen klinischen Situationen ist zur Beurteilung der differenzialdiagnostischen Wertigkeit von angst- und depressionsassoziierten körperlichen Symptomen

das Hinzuziehen eines allgemeinmedizinisch erfahrenen psychosomatischen Konsiliardienstes zu erwägen.

- **Wichtig:** Das Hauptziel dieses Kapitels ist die komprimierte Darstellung der Bedeutung von Angst und Störungen der Stimmung (vor allem der Depression) für die Differenzialdiagnostik in der allgemeinen Inneren Medizin und psychosomatischen Grundversorgung. Entsprechend werden Lehrbuchwissen und Leitlinien aus der Psychiatrie zu Angststörungen und affektiven Störungen nur selektiv berücksichtigt.

### 30.1.1 Definitionen

#### Angst und Angststörungen

##### Angst

Angst ist ein Gefühlszustand, der durch die Wahrnehmung von Gefahr oder Bedrohung in der Umwelt oder im Individuum selber (z. B. durch Körpersymptome) ausgelöst wird. Der Auslöser kann nicht immer benannt werden („frei flottierende Angst“). Bei der Furcht ist die Bedrohung deutlich erkennbar. Die Angst ohne Angst manifestiert sich ausschließlich mit Körpersymptomen. Angstsensitivität bezeichnet eine Sonderform der Angst vor der Angst, die sich auf die Angst vor vegetativen Symptomen bezieht, wie sie durch Angst (aber auch andere Stimuli) und im Rahmen der physiologischen Stressantwort ausgelöst werden.

Ängste erhalten Krankheitswert (sog. Angststörungen), wenn sie einer Situation nicht angemessen sind und zu lange andauern. Dies gilt insbesondere auch für Ängste, die eine reale Basis haben, wie z. B. für die Progredienzangst von Krebspatienten. Panik ist als plötzlich einsetzendes intensives Angstgefühl definiert, das mit vielfältigen vegetativen und körperlichen Symptomen einhergeht. Eine Phobie bezeichnet die irrationale Furcht vor bestimmten Situationen, Orten und Gegenständen (z. B. soziale Angststörung, Agoraphobie, Spritzenphobie). Für den klinischen Alltag von Bedeutung sind krankheitsbezogene Ängste, einschließlich Ängsten vor (belastenden) diagnostischen Abklärungen und Therapien, aber auch ängstliche Reaktionen als Konsequenz von medizinischer Diagnostik und Therapie.

#### Angststörungen

- **Panikstörung.** Die Panikstörung ist durch wiederkehrende, unvorhersehbare, anfallsweise Zustände von heftiger Angst („wie aus heiterem Himmel“) charakterisiert, die Betroffene nicht mit externen Stimuli in Verbindung bringen können. Panikattacken (Synonyme: Panikanfälle,



Angstanfälle) können auch vereinzelt und bei jeder anderen Angststörung auftreten und dann auch situationsbegünstigt oder situationsgebunden sein. Häufig ist die Panikstörung mit Agoraphobie kombiniert. Eine Panikattacke erreicht innerhalb von 1–3 min ihr Maximum und klingt in der Regel innerhalb von 10–30 min wieder ab. Gelegentlich kann sie auch mehrere Stunden andauern. Panikattacken sind von teils heftigsten und vielfältigen somatischen Symptomen („von Kopf bis Fuß“) und physiologischen Veränderungen begleitet, die durch die Aktivierung des vegetativen Nervensystems verursacht sind (Kampf-Flucht-Reaktion).

► **Generalisierte Angststörung.** Im Gegensatz zur Panikstörung und den Phobien besteht bei der generalisierten Angststörung eine andauernde Angstsymptomatik über mindestens mehrere Wochen bis Monate. Es liegen übertriebene, quälende „frei flottierende“ Befürchtungen und Sorgen vor, die sich auf alles beziehen können, z.B. die Zukunft oder, dass Angehörigen etwas Schlimmes passieren könnte. Die Sorgen können selbst zum Gegenstand der Befürchtungen werden. Das übertriebene Ausmaß der Ängste und Befürchtungen ist den Betroffenen durchaus bewusst. Die anhaltenden Ängste und Befürchtungen verhindern eine Entspannung und führen dadurch zu einer allgemeinen Nervosität und vielfältigen somatischen Symptomen.

► **Soziale Phobie.** Die Sozialphobie oder soziale Angststörung zeichnet sich dadurch aus, dass die Betroffenen sich vor Situationen fürchten, in denen sie im Mittelpunkt des sozialen Geschehens stehen. Sie fürchten sich davor, etwas zu sagen oder zu tun, was demütigend oder peinlich sein könnte. Andere könnten sie dann als inkompotent beurteilen oder etwaige Angstsymptome wie eine zitternde Stimme und Erröten negativ bewerten. Allein der Gedanke an den phobischen Stimulus (z.B. Sprechen in der Öffentlichkeit, Kontakt mit dem anderen Geschlecht) kann massive Angst und damit verbunden körperliche Symptome auslösen. Die Vermeidung von angstauslösenden Situationen kann in die soziale Isolierung führen. Regelmäßig anzutreffen sind ein niedriges Selbstwertgefühl, Schüchternheit und Furcht vor Kritik.

► **Spezifische Phobien.** Die Angst wird durch ein bestimmtes Objekt oder eine bestimmte Situation ausgelöst. Unterschieden werden spezifische Phobien vom Tierotypus (z.B. Spinnen, Schlangen), vom Umwelttypus (z.B. Höhen, Gewitter), vom Verletzungstypus (z.B. Zahnarzt, Injektionen) und vom situativen Typ (z.B. Tunnel, Fliegen). Der Krankheitswert ist meist gering, weil der spezifische Stimulus leicht vermieden werden kann.

## Stimmungen und affektive Störungen

### Stimmungen

Stimmungen sind länger andauernde Gefühlslagen von angenehmer oder unangenehmer Qualität. Hier von abzu-

grenzen sind zumeist intensiver erlebte „Gefühlswallungen“ (Affekte) von kürzerer Dauer wie Wut, Ärger und Panik. Verschiedene Stimmungen bestimmen die aktuelle Gemütslage und das Wohlbefinden. Somit sind Stimmungen und Stimmungsschwankungen zuerst einmal Normvarianten des menschlichen Fühlens und Erlebens.

Krankheitswert haben Stimmungszustände, -schwankungen und -instabilität, die hinsichtlich Ausmaß und Dauer „Störungsstatus“ erlangen und zu Definitionskriterien von affektiven Störungen werden (z.B. depressive Störungen oder bipolare Störungen). Beispiele sind eine „zu Tode betrübte“ Stimmung bei der melancholischen Depression, Empfindsamkeit bei der atypischen Depression, anhaltende Hoffnungslosigkeit und Traurigkeit begleitet von Leere- und Verlustgefühlen nach dem Tod eines lieben Menschen. Ebenso eine „himmlischhauchzende“ Stimmung bei der Manie und ausgeprägte Euphorie bei der Hypomanie oder eine starke Abnahme des Vitalitätsgefühls (körperliche und seelische Frische, Tatendrang) durch Übertraining im Sport. Bei einer wahnhaften Störung bezeichnet die Wahnstimmung das Gefühl, dass etwas Unheilvolles und nicht klar Benennbares in der Luft liegt. Bei den affektiven Störungen ist der Stimmungswechsel meist von einer Veränderung des allgemeinen Aktivitätsniveaus begleitet. Die weiteren Symptome beruhen hierauf oder stehen im Zusammenhang mit dem Stimmungs- und Aktivitätswechsel.

### Depressive Störungen

► **Unipolare Depression.** Bei der typischen depressiven Episode leiden die Betroffenen gemäß der ICD-10 über mindestens 2 Wochen unter den *Hauptsymptomen* depressive Verstimmung, Anhedonie und Antriebsmangel:

- gedrückte, depressive Grundstimmung, Gefühle der Verzweiflung und inneren Leere
- Interessenverlust und Verlust von Freude an wichtigen Dingen und Aktivitäten des Alltags
- Verminderung des Antriebs, erhöhte Müdigkeit und Energilosigkeit

Depressive *Zusatzsymptome* sind:

- verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
- Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit
- verminderter Appetit, ungewollter Gewichtsverlust
- Schlafstörungen: Ein- und Durchschlafstörungen, Schlaf nicht erholsam, frühmorgendliches Erwachen
- Suizidgeuden oder -handlungen
- negative Zukunftsperspektiven

Je nach Anzahl und Schwere der Symptome werden leichte (2 Hauptsymptome + 2 Zusatzsymptome), mittelgradige (2 Hauptsymptome + 3–4 Zusatzsymptome) und schwere (3 Hauptsymptome + mindestens 4 Zusatzsymptome) depressive Episoden unterschieden. Bei der mittelgradigen Episode treten bereits größere Schwierigkeiten



auf Alltagsaktivitäten fortzusetzen. Rezidive können auftreten, ebenso psychotische Symptome wie Wahnideen (z. B. Versündigungs-, Verarmungswahn) und Halluzinationen (z. B. das Hören vorwurfsvoller Stimmen) bei schweren depressiven Störungen. Somatische Symptome sind häufig.

► **Atypische Depression.** Im Gegensatz zur „typischen“ Depression ist die Wahrscheinlichkeit für somatische Symptome bei der atypischen Depression besonders hoch und die affektive Schwingungsfähigkeit relativ gut erhalten. Der Appetit (Hyperphagie) und das Schlafbedürfnis (Hypersomnie) sind vermehrt. Es kommt zur Gewichtszunahme mit erhöhtem Risiko für Diabetes, metabolischem Syndrom und kardiovaskulären Erkrankungen. Die Betroffenen klagen über eine ausgeprägte Müdigkeit und bleierne Schwere in den Extremitäten. Es besteht eine erhöhte Kränkbarkeit als Reaktion auf Zurückweisung.

► **Dysthymie.** Es handelt sich um eine chronische, wenigstens 2 Jahre andauernde depressive Verstimmung, die weder schwer noch hinsichtlich einzelner Episoden anhaltend genug ist, um die Kriterien einer rezidivierenden depressiven Störung zu erfüllen.

### Bipolare affektive Störungen

► **Hypomanie.** Die Stimmung ist leicht gehoben, Antrieb und Aktivität sind gesteigert. Es besteht ein auffallendes Gefühl von Wohlbefinden und gesteigerter Leistungsfähigkeit. Häufig sind eine gesteigerte Geselligkeit, Gesprächigkeit, übermäßige Vertraulichkeit, gesteigerte Libido und vermindertes Schlafbedürfnis.

► **Manie.** Die Stimmung ist situationsunangemessen gehoben und kann zwischen sorgloser Heiterkeit und fast unkontrollierbarer Erregung schwanken. Der Antrieb ist gesteigert, was sich in Überaktivität, Rededrang und vermindertem Schlafbedürfnis zeigt. Die Betroffenen sind stark ablenkbar und überschätzen sich maßlos. Soziale Enthemmung und Rücksichtslosigkeit führen zu unpassendem und persönlichkeitsfremdem Verhalten. Rezidive

können auftreten. Mögliche psychotische Symptome sind Größenwahn und Stimmen, die zum Betroffenen sprechen.

► **Bipolar-I-Störung.** Die Betroffenen hatten mindestens eine über 14 Tage andauernde manische Episode. Eine depressive Episode kann aufgetreten sein oder auch nicht; Letzteres aufgrund der Erkenntnis, dass im weiteren Verlauf bisher ausschließlich manischer Phasen auch depressive Phasen auftreten werden.

► **Bipolar-II-Störung.** Die Betroffenen hatten mindestens eine über 14 Tage andauernde depressive Episode und mindestens eine hypomane Episode.

► **Bipolare Mischzustände.** Krankheitszeichen der Hypomanie, Manie und der Depression treten gleichzeitig oder in sehr schnellem Wechsel als besonders einschränkend empfundene Mischformen auf, z. B. eine starke Unruhe bei gleichzeitiger gedrückter Stimmung.

► **Zyklothyme Störung.** Die Betroffenen hatten während wenigstens 2 Jahren eine anhaltende ständige Instabilität der Stimmung mit vielen Perioden leichter Depression und leicht gehobener Stimmung. Keine dieser Episoden erfüllt die Kriterien für eine volle depressive und/oder manische Episode in Schwere und Dauer.



### Merke

Eine depressive Episode kann ein erstes Anzeichen einer bipolaren affektiven Störung sein. Die Behandlung einer solchen Episode mit einem Antidepressivum in Monotherapie scheint die Wahrscheinlichkeit von gemischten/manischen Episoden bei Patienten mit einem Risiko für bipolare Störungen zu erhöhen.

## 30.1.2 Einteilung und Ursachen

► Tab. 30.1 gibt einen Überblick über die Differenzialdiagnose von Angst- und affektiven Störungen.

**Tab. 30.1** Differenzialdiagnose von Angst und Störungen der Stimmung.

Vorkommen/Ätiologie	Angst	depressive Stimmung
als primäre psychische Störung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Panikstörung/Panikattacke</li> <li>• generalisierte Angststörung</li> <li>• Phobien: Agoraphobie, soziale Angststörung, spezifische Phobien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Major Depression (leichte, mittelgradige, schwere Episode; erstmalige, rezidivierende Episode)</li> <li>• atypische Depression</li> <li>• Dysthymie</li> <li>• bipolare Störungen</li> </ul>
im Zusammenhang mit anderer psychischer Störung (s. Kap. 30.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaktionen auf schwere Belastungen (Stressoren): <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ akute Belastungsreaktion</li> <li>◦ posttraumatische Belastungsstörung</li> <li>◦ Anpassungsstörung mit ängstlicher Reaktion</li> </ul> </li> <li>• somatische Belastungsstörung, Krankheitsangststörung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anpassungsstörung mit depressiver Reaktion</li> </ul>



Tab. 30.1 Fortsetzung

Vorkommen/Ätiologie	Angst	depressive Stimmung
Aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors (s. Kap. 30.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lungenkrankheiten (Asthma bronchiale, COPD, Lungenembolie, Pneumothorax, Lungenödem)</li> <li>Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Angina pectoris, akutes Koronarsyndrom, Synkopen, Arrhythmien, Mitralklappenprolaps)</li> <li>neurologische Erkrankungen (komplex-partielle Anfälle, Temporallappenepilepsie, Migräne, multiple Sklerose, Hirntumoren, Enzephalitis, TIA, zerebrale Manifestation infektiöser, paraneoplastischer und autoimmuner Genese, z. B. HIV, Lupus)</li> <li>endokrine Störungen (Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Phäochromozytom, Hypoglykämie, Hyperadrenokortisolismus, Nebenniereninsuffizienz, Insulinom, Karzinoid, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie)</li> <li>Weitere (vestibuläre Dysfunktionen, Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel, akute intermittierende Porphyrie, benigner paroxysmaler Lagerungsswindel)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>neurologische Erkrankungen (Schlaganfall/Mikroinfarkte, multiple Sklerose, Morbus Parkinson, Chorea Huntington, traumatische Gehirnverletzungen, Gehirntumoren, Temporallappenepilepsie, Demenz)</li> <li>endokrine Krankheiten (Hypo-/Hyperthyreose, Morbus Cushing/Morbus Addison, Hypo-/Hyperparathyreoidismus, prämenstruell)</li> <li>chronisch entzündliche Krankheiten (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, rheumatoide Arthritis)</li> <li>Allergien, Infektionskrankheiten</li> <li>Weitere (Vitaminmangel [B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, Folsäure], Porphyrie, Urämie, Schlafapnoe-Syndrom)</li> </ul>
induziert durch psychotrope Substanzen, Medikamente oder Toxine (s. Kap. 30.6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ZNS-Stimulanzien: Amphetamine, Kokain, Cannabis, Designer-Drogen (Ecstasy, Phencyclidin)</li> <li>Anästhetika</li> <li>Anticholinergika</li> <li>Antihypertensiva</li> <li>Antiparkinsonmittel (Levodopa)</li> <li>H<sub>1</sub>-Antihistaminika</li> <li>Hormone: Schilddrüsenpräparate, orale Kontrazeptiva, Kortikosteroide</li> <li>Psychopharmaka: Antipsychotika (Sulpirid), Anti-depressiva (SSRI: Escitalopram, Fluoxetin, Sertralin; Bupropion; SNRI, Lithiumsalze, Agomelatin), Methylphenidat, Modafinil</li> <li>Sympathomimetika (Bronchodilatanzien)</li> <li>Toxine: Insektizide, Kohlenmonoxid, Kohlendioxid, Benzin, Nervengase</li> <li>Entzug von Stimulanzien und zentralnervös dämpfenden Substanzen und Medikamenten: Barbiturate, Benzodiazepine, Z-Drugs (Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon), Alkohol, Opioide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chronischer Gebrauch von Alkohol, Amphetamine, Ecstasy (MDMA)</li> <li>Antibiotika (Ciprofloxacin)</li> <li>Antihistaminkine (H<sub>1</sub>: Cetirizin, H<sub>2</sub>: Ranitidin)</li> <li>Antihypertensiva (<math>\alpha</math>-Methylopa, Reserpin, ACE-Hemmer, Betablocker)</li> <li>Chemotherapeutika (Vinblastin)</li> <li>Digitalis</li> <li>Hormone: anabole Steroide, Östrogene (Kontrazeptiva), Kortikosteroide</li> <li>Interferone (<math>\alpha</math>, <math>\beta</math>, <math>\gamma</math>)</li> <li>Retinoide</li> <li>Entzug von psychotropen Substanzen (Kokain, Benzodiazepine, Alkohol, Nikotin)</li> </ul>
als häufige Komorbidität bei anderen psychischen Störungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>generalisierte Angstsymptome bei depressiven Störungen</li> <li>bipolare Störungen</li> <li>psychotische Störungen</li> <li>Essstörungen</li> <li>Abhängigkeitserkrankungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Angststörungen (Panikstörungen, generalisierte Angststörung)</li> <li>somatische Belastungsstörung</li> <li>posttraumatische Belastungsstörung</li> <li>Zwangsstörung</li> <li>Essstörungen</li> <li>Abhängigkeitserkrankungen</li> <li>Borderline-Persönlichkeitsstörung</li> <li>Insomnie</li> </ul>
als häufige Komorbidität bei körperlichen Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>kardiovaskuläre Erkrankungen</li> <li>Hypertonie</li> <li>COPD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kardiovaskuläre Erkrankungen</li> <li>Diabetes</li> <li>COPD</li> <li>onkologische Erkrankungen</li> </ul>
als häufige Komorbidität bei funktionellen somatischen Syndromen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fibromyalgie</li> <li>Chronic Fatigue Syndrome</li> <li>Reizdarm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fibromyalgie</li> <li>Chronic Fatigue Syndrome</li> <li>Reizdarm</li> </ul>

ACE: Angiotensin Converting Enzyme, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, HIV: humanes Immundefizienz-Virus, MDMA: 3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin, SNRI: selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TIA: transitorische ischämische Attacke, ZNS: Zentralnervensystem



### 30.1.3 Differenzialdiagnostisch relevante Pathophysiologie

#### Neurobiologische Grundlagen

Besonders in der Notfallsituation stehen bei einer Panikattacke die somatischen Symptome gegenüber dem Affekt „Angst“ im Vordergrund, sowohl für die Betroffenen als auch für die Kliniker. Desgleichen präsentiert sich eine depressive Störung häufig mit körperlichen Symptomen.

Ängste und Stimmungen beeinflussen über vielfältige neurobiologische, neuroendokrine, neuroimmunologische und autonome Mechanismen körperliche Funktionen und Empfindungen. Beispielsweise zeigen Personen mit ausgeprägter Kardiosensibilität (gute Wahrnehmung des eigenen Herzschlags) eine verstärkte Aktivierung in der Insula, dem Präfrontalkortex und dem anterioren Zingulum. Funktionell beteiligte limbische Hirnstrukturen mit der Hauptaufgabe, Emotionen zu verarbeiten, und weitere in die Stressantwort involvierte biologische Systeme sind:

- der präfrontale Kortex (bewusste emotionale Bewertung und Integration von Gedächtnisinhalten)
- der somatosensorische Kortex (Wahrnehmung von Umweltreizen und Reizen aus dem Körperinneren; verarbeitet die Sinnesmodalitäten Berührung, Druck, Schmerz, Vibration und Temperatur)
- die Amygdala (Gedächtnis für unbewusste Emotionen, „Alarmzentrum“, in dem Angst entsteht und körperliche Reaktionen eingeleitet werden)
- das anteriore Zingulum (Regulation autonomer Funktionen wie Blutdruck und Puls, affektive Tönung von Schmerzreizen)
- die Insula (Wahrnehmung und affektive Tönung innerer Körpersignale und -zustände)
- der Hippocampus (Gedächtniskonsolidierung und Abruf von Gedächtnisinhalten)
- der Locus coeruleus (noradrenerge Stressantwort)
- die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Cortisol-Stressantwort)
- die sympathoadrenomedulläre Achse (adrenerge Stressantwort)
- das autonome Nervensystem (sympathische/parasympathische Aktivierung/Hemmung von Organen)
- das angeborene Immunsystem (Produktion/Sekretion proinflammatorischer Zytokine durch aktivierte Makrophagen)

Umgekehrt können körperliche und psychoreaktive Vorgänge (psychosoziale Stressoren und Belastungen), Medikamente und Substanzen – unter Vermittlung der genannten Strukturen und Mechanismen – Angst auslösen und Einfluss auf die Stimmungslage nehmen.

#### Merke

Vielfältige und komplexe limbische, autonome, hormonelle und immunologische Abläufe und Interaktionen sind an der klinischen Manifestation von somatischen Symptomen bei Ängsten und Stimmungen beteiligt.



#### Merke

Eine niederschwellige systemische, meist chronische Entzündungsreaktion unterschiedlicher Ursache (biologisch, psychosozial, medikamentös) ist ein wichtiger Mechanismus in der Pathogenese von depressiven Verstimmungszuständen und Ängstlichkeit.

## Zentrale Hypersensitivität

Die zentrale Hypersensitivität beschreibt eine Überempfindlichkeit des ZNS gegenüber somatosensorischen und viszeralen Reizen. Aufgrund genetischer, biografischer und früherer Körpererfahrungen (z.B. Schmerz, Müdigkeit) liegt ein Ungleichgewicht zwischen erregenden und hemmenden neuronalen Zentren und Bahnen der Reizverarbeitung vor. So führt eine Reizung von Nozizeptoren zu Schmerzempfindungen, wo dies normalerweise nicht zu erwarten wäre, oder eine natürliche Müdigkeit nach körperlicher Anstrengung wird als unangenehme verlängerte Erschöpfung wahrgenommen.

Eine zentrale Hypersensitivität wird heute als gemeinsame pathophysiologische Grundlage von sog. *funktionellen somatischen Symptomen* und Syndromen (z.B. Fibromyalgie, Reizdarmsyndrom, Chronic Fatigue Syndrome) postuliert. Funktionelle somatische Syndrome zeigen mit 30–50% eine große Überlappung untereinander und sind in bis zu 50% auch mit einer Angststörung oder depressiven Störung assoziiert (Cluster von Diagnosen). Psycho-soziale Belastungssituationen (Stressoren) spielen auch hier eine wichtige Rolle, u.a. wiederum vermittelt über proinflammatorische Zytokine. Angst, Depression und die Stressantwort werden zudem in den gleichen Hirnregionen wie die zentrale Hypersensitivität prozessiert, weshalb Ängste, Stimmungen und Stressoren eine hohe Assoziation mit somatischen Symptomen wie Schmerz, Atemnot, Übelkeit, Schwindel und Müdigkeit zeigen und diese auch besonders leicht auslösen und verstärken können. Dabei muss keine strukturelle Organpathologie, ein Gewebebeschaden oder ein lokal entzündlicher Prozess vorliegen; ein lokaler Schaden könnte jedoch vergleichbare Symptome auslösen. Angst- und depressionsbedingte körperliche Symptome haben also eine – auch mit funktioneller Bildgebung nachgewiesene – neurobiologische Grundlage.

Einschätzungen von Klinikern, ob Körpersymptome somatisch erklärbar sind oder nicht, sind unzuverlässig. Der Leidensdruck, die funktionellen Einschränkungen und das Chronifizierungsrisiko steigen unabhängig von diesen Einschätzungen mit zunehmender Anzahl somatischer Symptome (s. Kap. 30.4.2). Obsolet ist es, somatisch nicht objektivierbare Symptome als „funktionell“ zu bezeichnen, wenn funktionell mit „psychogen“ gleichgesetzt wird. Die Bezeichnung „medizinisch nicht erklärbare körperliche Symptome“ oder „psychogen verursachte somatische Symptome“ soll als klinisch-diagnostische Entität aufgegeben werden („*forget about medically unexplained physical symptoms*“).



### Merke

Ängste und Stimmungen führen über neurobiologische Mechanismen zu somatischen Symptomen. Diese sollen nicht simplifizierend als „psychogen“ bezeichnet werden.

## Wissenswertes

### Körperbeschwerden

Körperbeschwerden sind häufig. Mindestens 80 % aller Personen berichten über selbstlimitierte, „normale“ Körperbeschwerden in der vergangenen Woche. Diese können im Zusammenhang stehen mit einem psychischen Faktor (z. B. Kopfschmerzen bei Ärger), einem körperlichen Faktor (Rückenschmerzen nach langer Autofahrt) oder die Zuordnung bleibt unklar. In der medizinischen Grundversorgung präsentieren 20–40 % der Patienten körperliche Beschwerden, für die sich keine organische Ursache finden lässt. Bei Fachärzten sind es 5–50 %, besonders häufig Bauchschmerzen Thoraxschmerzen, Kopfschmerzen und Rückenschmerzen.

## Direkte und indirekte strukturelle Schädigungen

Ängste und Depressionen schädigen über pathophysiologische Mechanismen zudem Organe und Gewebe und tragen damit zu somatischen Krankheiten und Symptomen bei. Panik und akute depressive Verstimmungszustände sind wichtige emotionale Trigger für ein akutes Koronarsyndrom. Hieran beteiligte Mechanismen sind u.a. Blutdruck- und Pulsanstieg mit erhöhten Scherkräften auf eine vulnerable atherosklerotische Plaque mit Einreißen derselben und Thrombusbildung. Entzündungsmechanismen, aktivierte Blutplättchen und eine Abnahme der vagalen Aktivität vermitteln u.a. die schlechte kardiale Prognose nach Herzinfarkt beim gleichzeitigen Vorliegen einer Depression (z. B. Zunahme pektanginöser Beschwerden und Dyspnoe bei progressiver koronarer Herzkrankheit). Weitere Beispiele sind ein Hyperkortisolismus bei der Depression mit dadurch (mit)verursachter Osteoporose oder verstärkter Hyperglykämie beim Typ-2-Diabetes mit Endorganschäden. Ebenso wichtig sind indirekte Organ- und Gewebeschäden durch ungesundes Verhalten in Form von Rauchen, Bewegungsmangel, Übergewicht, ungesunder Ernährung, übermäßigem Alkoholkonsum und schlechter Schlafhygiene wegen Angst, Depression und bipolarer Störungen.

Die ► Abb. 30.1 fasst die mit Angst und Stimmung in Zusammenhang stehenden Einflussfaktoren für die klinische Manifestation von somatischen Symptomen zusammen. Die jeweiligen Einflussfaktoren und ihre Interaktionen sind der Übersichtlichkeit halber nur schematisch dargestellt.



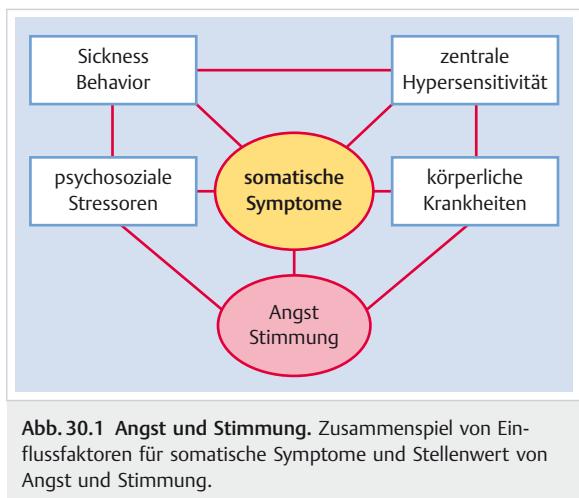


Abb. 30.1 Angst und Stimmung. Zusammenspiel von Einflussfaktoren für somatische Symptome und Stellenwert von Angst und Stimmung.

## Möglicheres Zusammenspiel von Angst und Depression mit Körperkrankheiten

- Angst und depressive Symptome werden auf der biologischen bzw. physiologischen Ebene durch die körperliche Erkrankung oder die zur Behandlung eingesetzten Medikamente ausgelöst.
- Angst und depressive Symptome können als Reaktion „psychoreaktiv“ auf eine körperliche Erkrankung und ihre Behandlung auftreten.
- Angststörungen und depressive Störungen können dem Beginn körperlicher Krankheiten vorausgehen und diese ungünstig beeinflussen.
- Eine körperliche Krankheit und eine Angststörung bzw. depressive Störung können zeitlich koinzident, aber nicht kausal miteinander verbunden sein.
- Eine Angststörung/depressive Störung und eine körperliche Krankheit entwickeln sich aufgrund eines gemeinsamen Risikofaktors oder einer gemeinsamen pathophysiologischen Veränderung.

### 30.1.4 Epidemiologie

#### Angststörungen

Die Lebenszeitprävalenz von Angststörungen beträgt um die 25 %, die der Panikstörung 3 %, die der generalisierten Angststörung bis zu 8 % und die der Agoraphobie 5 %. Die 12-Monats-Prävalenz von Angststörungen in der Bevölkerung liegt bei 15 % (Panikstörung mit/ohne Agoraphobie 2 %, generalisierte Angststörung 2 %, soziale Phobie 3 %, Agoraphobie 4 % und spezifische Phobien 10 %). Frauen erkranken doppelt so häufig wie Männer an einer Angststörung; lediglich die soziale Phobie kommt bei beiden Geschlechtern gleich häufig vor. Das mediane Alter für den Beginn einer Panikstörung beträgt 24 Jahre, für die generalisierte Angststörung 30 Jahre, wobei beide einen phasenhaften Verlauf zeigen. Die soziale Phobie kann sich schon in der Kindheit abzeichnen und manifestiert

sich meist in der Pubertät. Ebenso beginnen spezifische Phobien vorwiegend im Kindesalter oder im jüngeren Erwachsenenalter. Die 12-Monats-Prävalenz für eine komorbide depressive Störung beträgt 60 % für die Panikstörung und 80 % für die generalisierte Angststörung.

In der ambulanten und stationären internistischen Grundversorgung sind zwischen 10 und 20 % der Patienten von einer oder mehreren Angststörungen betroffen, wobei die Panikstörung, die generalisierte Angststörung und die soziale Phobie in je 5–10 % vorkommen. Die Prävalenz einer klinisch-relevanten Angststörung als Komorbidität einer chronischen körperlichen Erkrankung ist noch höher: 20–40 % bei Patienten nach Myokardinfarkt, 10–50 % bei Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenkrankheit (einschließlich Asthma) und mindestens 20 % bei Patienten mit chronischen Schmerzen (Arthritis, Migräne, chronische Lumbago). Arterielle Hypertonie und Ulkuskrankheiten zeigen ebenfalls eine hohe Komorbidität mit Angststörungen. Maximal 30 % der Patienten mit einer Angststörung werden in der medizinischen Grundversorgung erkannt. Die Diagnose einer Panikstörung erfolgt im Mittel erst nach 7 Jahren.

#### Depressive Störungen

Die Lebenszeitprävalenz der unipolaren Depression (depressive Episode, rezidivierende depressive Episode und Dysthymie) beträgt 17 % und ist bei Frauen doppelt so hoch als bei Männern. Depressionen treten in jedem Lebensalter auf, die Hälfte vor dem 30. Lebensjahr. Die 12-Monats-Prävalenz der unipolaren Depression beträgt 11 % (8 % depressive Episoden, 3 % Dysthymie), in Heimen und anderen Institutionen 15–25 %. Unter ambulanten depressiven Patienten beträgt die Prävalenz der atypischen Depression mindestens 20 % mit einem Überwiegen von Frauen gegenüber Männern.

Die Komorbidität von Depressionen mit anderen psychischen und chronischen körperlichen Krankheiten ist hoch. Beinahe 50 % derjenigen, die bezogen auf die Lebenszeit die Kriterien für eine depressive Störung erfüllen, erfüllen auch die Kriterien für die Diagnose einer Angststörung. Die Lebenszeitprävalenz einer depressiven Störung liegt bei Patienten mit körperlichen Erkrankungen bei 42 %. Die Punktprävalenz für depressive Störungen bei Patienten mit einer chronischen medizinischen Krankheit beträgt 10–20 %, kann je nach Krankheit aber beträchtlich höher sein. Eine klinisch relevante depressive Störung findet sich beispielsweise bei 20–40 % der Patienten mit Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz. Nur bei jedem 4. Herzpatienten wird die Diagnose einer depressiven Störung gestellt. In der medizinischen Grundversorgung haben 10 % der Patienten eine Major Depression, die nur in 20 % der Fälle diagnostiziert wird.



## Bipolare affektive Störungen

Die Lebenszeitprävalenz beträgt für die Bipolar-I-Störung 1 %, für die Bipolarspektrumserkrankungen 3–6 % (einschließlich Bipolar-II-Störung). Der Krankheitsbeginn ist im frühen Erwachsenenalter; Frauen und Männer erkranken gleich häufig. Bei knapp einem Drittel der depressiven Störungen liegt in Wirklichkeit eine bipolare Erkrankung vor. Die Patienten gehen – wenn überhaupt – überwiegend während der depressiven Phasen zum Arzt, weil sie die Stimmungsschwankungen als nicht ungewöhnlich oder krankhaft empfinden. Eine bipolare Störung wird in nur 30 % der Fälle diagnostiziert. Eine hohe Komorbidität besteht wiederum mit Angststörungen und körperlichen Krankheiten mit einer Lebenszeitprävalenz zwischen 10 und 25 % für Asthma, Migräne, Arthrose, Schilddrüsenkrankheiten Ulkuskrankheit, Hyperlipidämie und Hypertonie.

### Wissenswertes

#### Prodromalsymptome

Depressive Symptome werden relativ häufig (in 10–70 %) und konsistent als Prodromalsymptome bei einigen medizinischen Erkrankungen beobachtet, so bei endokrinen Störungen (Cushing-Syndrom, Hypothyreoidismus, primärer Hyperparathyreoidismus), neurologischen Erkrankungen (multiple Sklerose, Meningoem, Morbus Parkinson) und Malignomen (Pankreaskarzinom, Bronchuskarzinom). Angstsymptome (inkl. Angstattacken) scheinen bei einigen körperlichen Krankheiten in der Prodromalphase ebenfalls vermehrt aufzutreten, die Literatur hierzu ist jedoch weniger umfangreich (Pankreas- und Bronchuskarzinom, Morbus Parkinson, Morbus Wilson). Manische Symptome werden früh im Verlauf eines Morbus Wilson gesehen.

#### Merke

Angststörungen und depressive Störungen sind häufige Erkrankungen mit einer Lebenszeitprävalenz um 20 % und mit Erstmanifestation im jungen Lebensalter. Die Komorbidität von Angst- und depressiven Störungen untereinander beträgt mindestens 50 % und diejenige mit häufigen chronischen körperlichen Krankheiten bis zu 40 %. Die Diagnose von Angst- und affektiven Störungen erfolgt in der somatischen Medizin, insbesondere in der medizinischen Grundversorgung, in weniger als 50 % der Fälle.



## 30.2 Differenzialdiagnostisches Management

### 30.2.1 Angst und Depression verstecken sich hinter somatischen Symptomen

In der ambulanten und stationären Inneren Medizin klagen Patienten viel häufiger über Schmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Schlafstörungen und andere somatische Beschwerden als über die Leitsymptome Angst, depressive Verstimmung oder ungewöhnliche Stimmungsschwankungen. Um angst- und depressionsassoziierte somatische Symptome nicht zu übersehen, muss man sich deren Häufigkeit stets vor Augen halten. Der Kliniker sollte auch als Nichtpsychiater daran denken, dass

- die Wahrscheinlichkeit für klinisch relevante Ängste und Depressionen bei körperlichen Krankheiten mit 20 % bemerkenswert hoch ist (s. Kap. 30.1.4),
- mit jedem zusätzlichen somatischen Symptom, und zwar unabhängig davon, ob dieses medizinisch erklärt werden kann oder nicht, das Risiko für das gleichzeitige Vorliegen einer Angst- oder depressiven Störung ansteigt (s. Kap. 30.4.2),
- Angst- und depressive Störungen in 50 % der Fälle zusammen vorkommen (s. Kap. 30.1.4).

#### Anamnese

► **Angst- oder affektive Störung.** Zur differenzialdiagnostischen Aufarbeitung von somatischen Symptomen bei Verdacht auf eine Angststörung oder affektive Störung eignen sich kurze Fragen (► Tab. 30.2). Ein standardisiertes psychiatrisches Interview (z. B. SKID, Standardisiertes Klinisches Interview für DSM-IV) bleibt der Goldstandard für die Diagnosestellung einer psychischen Störung, ist für den klinischen Alltag aber zu zeitaufwendig und muss gelernt werden.

#### Merke

Die Sensitivität gezielter Fragen zum Erkennen von Angststörungen und depressiven Störung beträgt um die 90 %, die Spezifität ist weniger hoch. Die akkurate Diagnostik erfordert eine psychiatrische Exploration.



► **Depression.** Für das Depressions-Screening in der medizinischen Grundversorgung wird mit dem Depressionsmodul des im Internet frei zugänglichen *Gesundheitsfragebogens für Patienten* (PHQ-D; Patient Health Questionnaire, deutsche Validierung [12]) eine deutlich höhere Spezifität erreicht (► Tab. 30.3). In wenigen Minuten können die Fragen vom Patienten beantwortet und vom Kliniker ausgewertet werden. Sie beziehen sich auf die Häu-



**Tab. 30.2** Beispiele für Anamnesefragen (Screening) bei Verdacht auf das Vorliegen einer Angst- oder affektiven Störung in der allgemein-medizinischen Grundversorgung.

Verdacht auf	Fragen	Sensitivität/Spezifität
Panikstörung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hatten Sie im letzten Monat einen Angstanfall – ich meine damit plötzlich auftretende Furcht oder Panik?</li> </ul> <p>Bei geringem Zugang zum Affekt Angst, zusätzlich nach somatischen Symptomen fragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Haben Sie plötzliche Anfälle, bei denen Sie in Angst und Schrecken versetzt werden und bei denen Sie unter Beschwerden wie Herzrasen, Atemnot, Zittern und Schwitzen leiden?</li> </ul>	bei „ja“ auf erste Frage: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitivität: 93 % (95 %-CI 81–99)</li> <li>Spezifität: 78 % (95 %-CI 74–82)</li> </ul>
generalisierte Angststörung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt (0 = überhaupt nicht, 1 = an einzelnen Tagen, 2 = an mehr als der Hälfte der Tage, 3 = beinahe jeden Tag):           <ul style="list-style-type: none"> <li>Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung?</li> <li>nicht in der Lage sein, Sorgen zu stoppen oder zu kontrollieren?</li> </ul> </li> </ul>	totaler Skalenwert ≥ 3: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitivität: 86 % (95 %-CI 76–93)</li> <li>Spezifität: 83 % (95 %-CI 80–85)</li> </ul>
soziale Phobie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Haben Sie Angst in Situationen, in denen Sie befürchten, dass andere Leute negativ über Sie urteilen könnten, Ihr Aussehen kritisieren könnten oder Ihr Verhalten als dumm, peinlich oder ungeschickt ansehen könnten?</li> </ul>	
spezifische Phobien	<ul style="list-style-type: none"> <li>Haben Sie starke Angst vor bestimmten Dingen oder Situationen, wie Insekten, Hunden, Naturgewalten, Höhen, Blut, Verletzungen, Spritzen oder eine Krankheit zu bekommen?</li> </ul>	
Agoraphobie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Haben Sie in den folgenden Situationen Angst oder Beklemmungsgefühle: enge Räume (Lift), Menschenmengen, öffentliche Verkehrsmittel?</li> <li>Vermeiden Sie solche Situationen aus Angst?</li> </ul>	
depressive Störung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hatten Sie innerhalb des letzten Monats wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten?</li> <li>Verspürten Sie Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit?</li> </ul>	bei zweimal „ja“: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitivität: 96 % (95 %-CI 90–99)</li> <li>Spezifität: 57 % (95 %-CI 53–62)</li> </ul>
bipolare Störung II (Hypomanie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sind Sie euphorischer oder reizbarer als sonst?</li> <li>Fühlen Sie sich ungewohnt aktiv, voller Tatendrang und brauchen Sie deutlich weniger Schlaf?</li> <li>Machten sich Freunde oder Angehörige Sorgen darüber?</li> <li>Sind Sie redseliger, selbstbewusster oder kontaktfreudiger als üblich?</li> <li>Gehen Ihnen deutlich mehr Gedanken durch den Kopf?</li> </ul>	
bipolare Störung I (Manie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gab es Phasen, in denen es Ihnen von der Stimmung her viel zu gut ging, sie nicht mehr schlafen mussten, sie viel zu viel Geld ausgaben und in denen Sie sich für jemanden ganz Besonderen hielten?</li> </ul>	
95 %-CI: 95 %-Konfidenzintervall		

**Tab. 30.3** Depressionsmodul des Gesundheitsfragebogens für Patienten (PHQ-9).

Fragen		Punkte
1	Wenig Interesse oder Freude an Tätigkeiten?	
2	Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit?	
3	Schwierigkeiten ein- oder durchzuschlafen oder vermehrter Schlaf?	
4	Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben?	
5	Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen?	
6	Schlechte Meinung von sich selbst: Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben?	
7	Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitunglesen oder beim Fernsehen?	
8	Verlangsame Bewegungen oder Sprache, die den anderen auffallen würde, oder – im Gegenteil – „Zappeligkeit“ oder Ruhelosigkeit und dadurch mehr Bewegungsdrang als sonst?	
9	Gedanken, lieber tot zu sein oder sich Leid zufügen zu wollen? Gesamtwert	

**Antwortkategorien:** überhaupt nicht (0), an einzelnen Tagen (1), an mehr als der Hälfte der Tage (2), beinahe jeden Tag (3)  
**Schweregrad** der depressiven Symptomatik (Skalensummenwert): minimal (0–4), mild (5–9), mittelgradig (10–14), schwer (15–27)  
 Beim Cut-Off-Wert 10 + betragen **Sensitivität** und **Spezifität** für Major Depression je 88 %.

figkeit der Beeinträchtigung durch 9 Beschwerden (PHQ-9) in den letzten 2 Wochen anhand von 4 Antwortkategorien. Der Skalensummenwert gibt Auskunft über den Schweregrad der depressiven Symptomatik. Beim Cut-Off-Wert von 10+ betragen die Sensitivität und die Spezifität für Major Depression je 88 %.

### Wissenswertes

#### Vorgehen bei Risikopatienten

Bisher konnte nicht gezeigt werden, dass ein Routine-Screening für eine depressive Störung mithilfe von Depressionsfragebögen in der medizinischen Grundversorgung auch zu einem besseren Verlauf der Depression führt. Die Diagnosestellung sollte daher bei Risikopatienten für eine depressive Störung klinikgeleitet erfolgen. Wichtige Hinweise sind (viele) unklare somatische Symptome wie Müdigkeit, Schlafstörungen und chronische Schmerzen, häufige Arztbesuche, das Vorliegen chronischer medizinischer Krankheiten, eine Suchtanamnese, eine positive persönliche und Familienanamnese für eine Depression und traumatische Lebensereignisse.

### Diagnostik Suizidalität

Wegen des erhöhten Risikos für Suizid (in 10–15 %) und Suizidversuche (in bis zu einem Drittel bei bipolaren Störungen) sollen Patienten mit einer Angststörung (unabhängig vom Vorliegen einer depressiven Störung) oder affektiven Störung im Rahmen der Erstdiagnostik aktiv und empathisch zur Suizidalität exploriert werden. Der aktuelle Handlungsdruck soll anhand von passiven Todeswünschen, früheren Suizidversuchen und konkreten Gedanken und Impulsen, sich selbst zu schädigen (Suizidabsichten und -pläne) abgeschätzt werden. Bei akuter Suizidalität und fehlender Absprachefähigkeit bis zum nächsten vereinbarten Termin sowie psychotischen Symptomen (Gefahr des raptusartigen Suizids) soll unter Berücksichtigung der individuell erforderlichen Sicherheitskautullen eine Überweisung in psychiatrische Behandlung erfolgen. Die Suizidalität soll bei jedem weiteren Kontakt zumindest klinisch eingeschätzt werden.

## 30.2.2 Somatische Symptome und Untersuchungsbefunde bei Angst und Depression

Somatische Symptome im Zusammenhang mit Angststörungen und depressiven Störungen werden als Teil der Systemanamnese erhoben. Sie lassen sich konsistent in 4 Symptom-Cluster einteilen (► Tab. 30.4). Einzelne Symptome können durch die körperliche Untersuchung und zusätzliche nicht invasive apparative Messungen objektiviert werden. Im Vergleich zu psychischer Gesundheit zeigt die Major Depression die stärkste Assoziation mit allen 4 Symptom-Clustern (2- bis 3-fach erhöhtes relatives Risiko), gefolgt von der generalisierten Angststörung, der Panikstörung und der sozialen Phobie (alle 1,5- bis 2-fach erhöhtes relatives Risiko). Kein relevant erhöhtes Risiko zeigen die Agoraphobie und die Dysthymie. Eine Spritzen-Verletzungs-Blut-Phobie ist psychobiologisch dadurch gekennzeichnet, dass es nach einem initialen angstbedingten Anstieg von Blutdruck und Puls zu einem raschen Abfall derselben kommt, mit einem Blutpooling in den unteren Extremitäten, gefolgt von zerebraler Minderdurchblutung. Darum neigen die Betroffenen allgemein in Angstsituationen dazu, eine Synkope und auch Krampfanfälle zu erleiden. Genetische Faktoren spielen dabei eine wichtige Rolle.

## 30.2.3 Panikattacke als „Herznotfall“

Die in ► Tab. 30.4 aufgeführten Symptome werden am intensivsten bei der Panikstörung bzw. einer Panikattacke erlebt. Besonders häufig berichtet werden Herzklopfen, Atemnot und Schwindel. Zusätzliche kognitive Symptome, wie die Angst zu sterben, die Kontrolle zu verlieren oder verrückt zu werden, beziehen sich auf die katastrophisierende Bewertung der somatischen Angstsymptome. Mögliche Ursachen für den Thoraxschmerz bei einer Panikattacke sind neben der Myokardischämie wegen Koronarspasmus und erhöhtem Sauerstoffbedarf durch die häodynamische Aktivierung Spasmen der Interkostal- und der Ösophagussmuskulatur sowie ein „Angstschmerz“, bei dem der Affekt Panik wegen mangelnder

**Tab. 30.4** Somatische Symptome und Befunde bei Angst- und depressiven Störungen.

Symptom-Cluster	einzelne Symptome	Befunde (Signs)
kardiorespiratorisch	Thoraxschmerzen, Enge oder Druck auf der Brust, Herzklopfen, Atemnot, Erstickungsgefühl, Hitze- und Kälteschauer, Beben, Mundtrocknenheit	beschleunigter Puls, unregelmäßiger Puls, erhöhter Blutdruck, Tachypnoe, Hyperventilation, Schwitzen, blasses/kühles Haut, Erröten, Zittern
muskuloskeletal	Schmerzen (Rücken, Gelenke, Extremitäten, Nacken, Muskeln), wandernde Schmerzen, Muskelschwäche, Kribbel- und Taubheitssensationen	muskulärer Hartspann, Hyperalgesie in der Algotomie
gastrointestinal	Aufstoßen, Kloß im Hals, Blähungen, Übelkeit, Magenschmerzen, Durchfall, Obstipation, Brennen im Epigastrium, Harndrang, schmerhaftes Wasserlassen	aufgetriebenes Abdomen, sehr rege Darmgeräusche, Stuhlfrequenz, Stuhlkonstanz, Erbrechen, Pollakisurie
allgemein	Müdigkeit, Schwindel, Benommenheitsgefühl, Gefühl, Bewusstsein zu verlieren, Kopfschmerzen	verminderte Merkfähigkeit, Konzentration und Aufmerksamkeit, Taumeln, (Prä)Synkope



Differenzierungsfähigkeit als schmerhaft erlebt wird. Es besteht eine Assoziation zur Alexithymie, d. h. dem Unvermögen, eigene Gefühle zu „lesen“ bzw. wahrzunehmen, zu benennen und auszudrücken.

### Wissenswertes

#### Angstspirale

Die Angstspirale beschreibt das wichtige klinische Phänomen, wonach eine normale Thoraxsensation (z. B. ein geringes Jucken oder leichtes Stechen) katastrophisierend als Vorbote eines Herzinfarkts interpretiert wird. Dadurch steigt der Angstpegel. Es kommt zur Hyperventilation, die pathophysiologisch den Thoraxschmerz verstärkt. Der Patient erlebt sich in seinem Katastrophisieren bestätigt und reagiert mit noch mehr Angst.

### Diagnostische Abgrenzung gegenüber dem akuten Koronarsyndrom

Die Abgrenzung der durch eine Panikattacke getriggerten somatischen Symptome vom akuten Koronarsyndrom bietet diagnostische Schwierigkeiten, insbesondere da es durch die panikassoziierte Hyperventilation mit beschleunigter und vertiefter Atmung (respiratorische Alkalose in der arteriellen Blutgasanalyse!) innerhalb weniger Minuten zu einer 30 %igen Abnahme des koronaren Blutflusses mit Ischämiezeichen im EKG kommen kann. Bis zu 25 % der notfallmäßig eingewiesenen Patienten mit akutem Thoraxschmerz haben eine Panikstörung, diese wird aber in weniger als 5 % der Fälle diagnostiziert. Erschwert wird die klinische Situation dadurch, dass Patienten mit panikinduziertem Thoraxschmerz in bis zur Hälfte der Fälle auch eine Anamnese für eine koronare Herzkrankheit haben und intensivere Thoraxschmerzen angeben als Nicht-Panik-Patienten. Außerdem erleben 20 % der Infarktpatienten intensiven Stress und Todesangst während des Infarkts und können deshalb ebenfalls hyperventilieren. Von den Patienten mit Thoraxschmerzen im Rahmen von Panikattacken verspüren 30 % keine Panik (sog. *non-fearful panic disorder*). Hinweisende somatische Symptome, die helfen, eine Panikattacke von einem akuten Koronarsyndrom abzugrenzen, sind:

- Schwindel und leichte Kopfschmerzen
- Kloß im Hals, trockener Mund
- Schüttelfrost
- Durchfall und Harndrang
- Zittern oder Beben
- Benommenheitsgefühl

Sowohl bei der Panikattacke als auch beim akuten Koronarsyndrom vorkommende somatische Symptome sind:

- Atemnot, Erstickungs- und Beklemmungsgefühl
- Schmerzen oder Unwohlsein in der Brust
- Herzklopfen und schneller Puls

- Schwitzen
- Übelkeit und abdominale Beschwerden



#### Merke

Die Panikstörung wird in der somatischen Medizin – und besonders in der Notfallsituation – viel zu selten diagnostiziert. Dies führt zu einer Vielzahl von wiederholten, nicht indizierten und entsprechend unergiebigen Laboruntersuchungen, apparativ-technischen und invasiven diagnostischen Abklärungen mit dem Potenzial, die Störung zu chronifizieren. Eine Panikstörung wird im Mittel nach 7 Jahren korrekt diagnostiziert.

### 30.2.4 Differenzialdiagnostische Abgrenzung und Integration verschiedener Ätiologien

#### Das Dilemma psychiatrischer Diagnose-manuale

Die Überlappung somatischer Symptome bei der Panikattacke und dem akuten Koronarsyndrom zeigt exemplarisch, wie schwierig es ist, somatische Symptome differenzialdiagnostisch eindeutig einer organischen oder psychischen Ursache zuzuordnen. Dies erstaunt allerdings wenig, da sich klinisch voneinander abgrenzbare Ursachen in ihrer Pathophysiologie eng überlappen können (s. Kap. 30.1.3). Dass die aktuellen psychiatrischen Manuale ICD-10 und DSM-5 die Kriterien für Angst- und affektive Störungen bewusst ätiologiefrei konstruieren und sich damit ausschließlich auf der Symptomebene bewegen, ist differenzialdiagnostisch wenig hilfreich. Auch nach der korrekten Diagnose einer primären Angststörung oder affektiven Störung sollen biografische, kognitive, verhaltensrelevante und psychosoziale Faktoren identifiziert werden, um einen evidenzbasierten Therapieplan zu begründen. So wirkt bei Patienten mit einer Depression und negativen Kindheitserlebnissen eine Psychotherapie besser als Antidepressiva.

#### Vorgehen im klinischen Alltag

Im klinischen Alltag ist es differenzialdiagnostisch und therapeutisch wichtig, Ängste und Störungen der Stimmung im Rahmen von *psychischen Störungen i. e.S.* abzgrenzen von Störungen, die auf eine *organische Ursache* (medizinischer Krankheitsfaktor, Medikamente, psychotrope Substanzen) zurückzuführen sind (s. ▶ Tab. 30.1). Ebenso wichtig ist es, klinisch relevante Ängste und Stimmungsstörungen als *Komorbidität* bei körperlichen Krankheiten und anderen psychischen Störungen zu erkennen (s. ▶ Tab. 30.1), da sich deren Verläufe und Therapien oft gegenseitig beeinflussen. Im Einzelfall kann dies beim Vorliegen mehrerer potenziell angst- und stim-

mungsrelevanter Faktoren schwierig sein, und es muss klinisch beurteilt werden, inwieweit z. B. eine gleichzeitig vorhandene Angststörung, körperliche Krankheit, Medikation und Krankheitsängste zum Gesamtbild der Körperschmerzen beitragen.

### Merke

M!

In komplexen klinischen Situationen soll erwogen werden, zur Beurteilung der differenzialdiagnostischen Wertigkeit der Ursachen von gemeinsam auftretenden Ängsten, Stimmungsstörungen und somatischen Symptomen einen allgemeinmedizinisch erfahrenen psychosomatischen Konsiliarius hinzuzuziehen.

4. Erfassung der Psychopathologie bestimmter primärer Angststörungen mit Fragen zum bisherigen Verlauf, zur Familienanamnese und zu belastenden Faktoren (s. ▶ Tab. 30.2).

5. Angst als Reaktion auf eine psychische Belastung (Anpassungsstörung mit Angst), auf ein schweres traumatisches Ereignis (akute Belastungsreaktion, posttraumatische Belastungsstörung) oder im Zusammenhang mit Belastung durch somatische Symptome (somatische Belastungsstörung)?

6. Klinisch bedeutsame Angstsymptome (einschließlich somatischer Symptome!), welche die Kriterien für eine bestimmte Angststörung nicht erfüllen?

► **Ausschluss organischer Ursachen.** Zum Ausschluss organischer Ursachen von Angstsymptomen (einschließlich somatischer Symptome) sollten wenigstens folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- ausführliche Anamnese (körperliche und psychische Vorerkrankungen und Behandlungen, Familienanamnese, Medikamenten- und Drogenanamnese)
- körperliche Untersuchung (einschließlich Neurostatus)
- Blutbild, Blutzucker, Elektrolyte (Kalium, Kalzium), Schilddrüsenstatus (TSH)
- EKG mit Rhythmusstreifen
- ggf. Drogen-Screening, Lungenfunktion, kranielle Bildgebung (MRT, CT) und EEG

► **Screening nach Substanzen.** Diese Fragen können zum Screening nach Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch bzw. -abhängigkeit gestellt werden:

- Haben Sie bei einer Gelegenheit schon einmal 5 oder mehr Gläser Alkohol getrunken?
- Haben Sie schon mehrmals Drogen, wie z. B. Haschisch, Ecstasy, Kokain oder Heroin eingenommen?
- Haben Sie schon mehrmals Anregungs-, Beruhigungs-, Schlaf- oder Schmerzmittel ohne ärztliche Verschreibung oder in höherer Dosierung als verschrieben eingenommen?

## 30.2.5 Stufenplan der Diagnostik

In den folgenden Abschnitten ist das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf Angstsymptome und -störungen bzw. affektive Störungen zusammengefasst, das zur richtigen Triage mit ambulanten bzw. stationären Management führt (▶ Tab. 30.5). ▶ Abb. 30.2 zeigt abschließend eine Synopse der Differenzialdiagnosen bei Angst- und affektiven Störungen.

### Angstsymptome und Angststörungen

- **Zu klärende Fragen.** Die differenzialdiagnostische Abgrenzung der Angst erfolgt mit 6 Fragen. Bei Verdachtsymptomen (Frage 1) sollen die Fragen 2–6 schrittweise durchgegangen werden. Wird eine Frage verneint, geht man zur nächsten Frage. Wird auch Frage 6 verneint, so liegt wahrscheinlich *keine* klinisch bedeutsame Angststörung vor.
1. Symptome von Angst, Vermeidung oder Übererregtheit?
  2. Hinweis auf organische Ursache: aufgrund der direkten Wirkung eines medizinischen Krankheitsfaktors?
  3. Hinweis auf Drogen, Medikament, Toxin als Ursache: aufgrund der direkten körperlichen Einwirkung einer Substanz?

**Tab. 30.5** Triage von Angst- und affektiven Störungen.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
notfallmäßige Aufnahme in geschlossener psychiatrischer Station	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute Suizidalität</li> <li>• Fremdgefährdung</li> <li>• floride psychotische Symptome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Major Depression ohne Absprachefähigkeit</li> <li>• Angststörung bei psychotischer Störung</li> <li>• Manie</li> </ul>
Hospitalisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• körperlich und/oder psychisch stark beeinträchtigter Patient, bei dem eine i. v. Therapie körperlicher Symptome oder eine kontinuierliche Überwachung erforderlich ist</li> <li>• Versagen ambulanter Maßnahmen</li> <li>• drohende Invalidisierung und Arbeitsunfähigkeit von längere Dauer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ausgeprägte Entzugssymptomatik bei Entzug von Drogen oder Medikamenten</li> <li>• Therapie und medikamentöse Einstellung einer Major Depression und schwerer Angststörung</li> <li>• Psychotherapie unter stationären Bedingungen (meist multimodaler Ansatz)</li> </ul>
ambulante Klärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stabiler Patient mit geringer ausgeprägter Symptomatik</li> <li>• keine akute Gefährdung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysthymie</li> <li>• Hypomanie</li> <li>• leichtere Anpassungsstörungen</li> <li>• affektive Störungen bei funktionellen somatischen Syndromen</li> </ul>



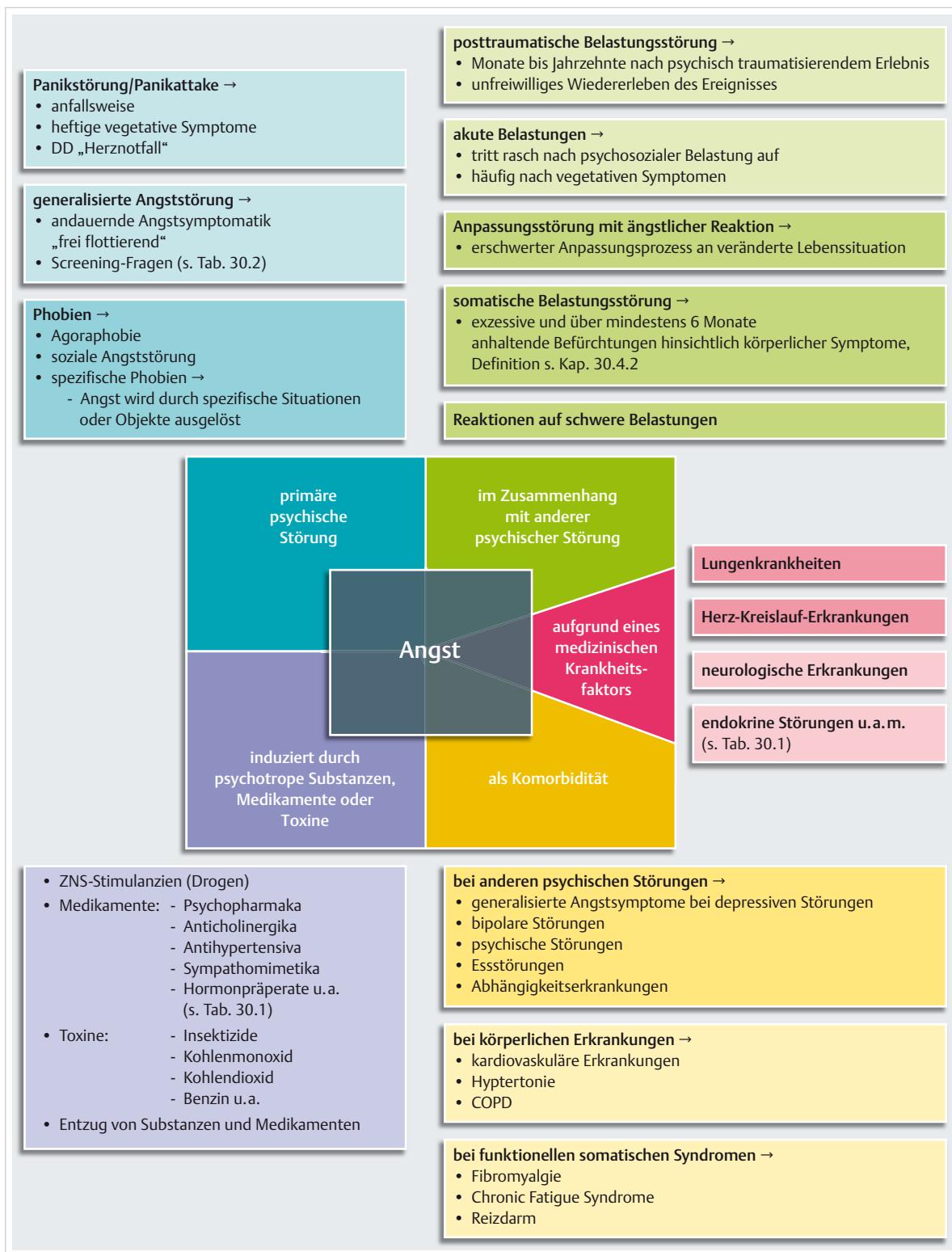


Abb. 30.2 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Angst- und affektiven Störungen. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen.

a Synopse der Differenzialdiagnosen beim Symptom Angst. COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

**atypische Depression** →

- Appetit ↑
- Schlafbedürfnis ↑
- Gewichtszunahme
- affektive Schwingungsfähigkeit erhalten

**bipolare Störungen** →

- depressive und manische Episoden unterschiedlicher Intensität im Wechsel
- bei manischen Symptomen Ausschluss von Substanzen
- Screening-Fragen (s. Tab. 30.2)

**Dysthymie** →

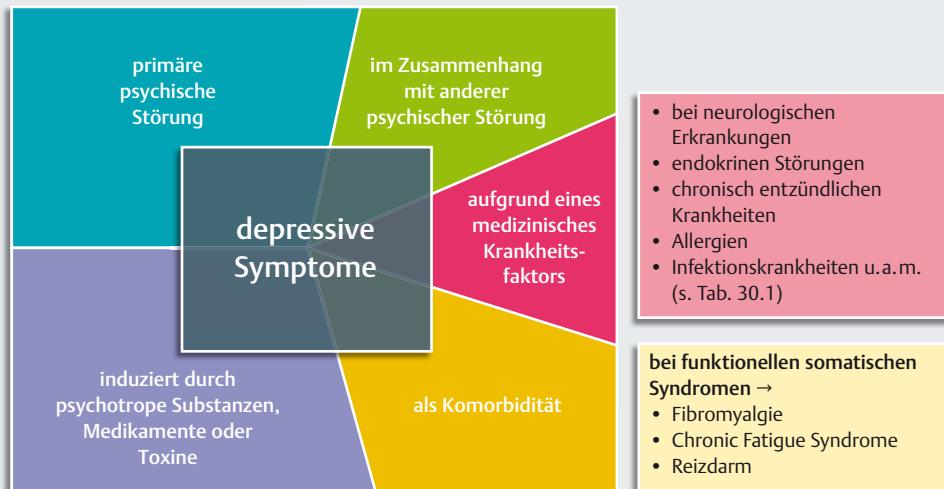
- mindestens 2 Jahre dauernde depressive Verstimmung
- hinsichtlich Schwere und Dauer der Episoden sind Kriterien einer depressiven Störung nicht erfüllt

**Major Depression** (leicht, mittelgradig, schwer) →

- Gefühl der Verzweiflung und Leere
- Interessenverlust
- Antriebsminderung
- Depressionsmodul (PHQ-9, Tab. 30.3)
- Basislabor
- Suizidalität explorieren!

**Anpassungsstörung mit depressiver Reaktion** →

- erschwerter Anpassungsprozess an veränderte Lebenssituation



- Alkohol, Amphetamine

- Medikamente:
  - Antibiotika
  - Antihistaminika
  - Antihypertensiva
  - Sympathomimetika
  - Chemotherapeutika
  - Digitalis
  - Hormonpräparate
  - Interferone u.a.

(s. Tab. 30.1)

- Entzug von psychotropen Substanzen

**bei anderen psychischen Störungen** →

- Angststörungen
- somatische Belastungsstörung
- posttraumatische Belastungsstörung
- Zwangsstörung
- Essstörungen
- Abhängigkeitserkrankungen
- Borderline-Persönlichkeitsstörung
- Insomnie

**bei körperlichen Erkrankungen** →

- onkologische und kardiovaskuläre Erkrankungen
- Diabetes
- COPD

Abb. 30.2 Fortsetzung.

b Synopse der Differenzialdiagnosen bei depressiven Symptomen.





## Depressive Symptome und Störungen

► **Zu klärende Fragen.** Folgende 8 Fragen sollten bei Vorliegen eines Verdachts auf eine depressive Störung für die differenzialdiagnostische Aufarbeitung geklärt werden:

1. Hauptsymptome: depressive/gedrückte Stimmung, Interessenverlust/Freudlosigkeit und/oder verminderter Antrieb/erhöhte Ermüdbarkeit/Aktivitätseinschränkung vorhanden?
2. Hinweis auf organische Ursache?
3. Hinweis durch Verursachung durch psychotrope Substanzen oder Medikamente?
4. Genaue Psychopathologie: Zusatzsymptome gemäß PHQ-9 (s. ▶ Tab. 30.3), psychotische Symptome und akute Suizidalität vorhanden?
5. Schweregrad gemäß PHQ-9 (s. ▶ Tab. 30.3)?
6. Bisheriger Verlauf?
7. Familienanamnese?
8. Belastende Faktoren: liegen belastende Lebensereignisse und Psychotraumata vor?

► **Ausschluss organischer Ursachen.** Zum Ausschluss organischer Ursachen einer depressiven Störung, einschließlich somatischer Symptome, sollten wenigstens folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- ausführliche Anamnese (körperliche und psychische Vorerkrankungen und Behandlungen, Familienanamnese, Medikamenten-, Drogen- und Suchtanamnese)
- körperliche Untersuchung (einschließlich Neurostatus)
- Blutbild, Blutzucker, Elektrolyte (Kalium, Kalzium), TSH, Kreatinin, ALT, CRP
- bei erheblicher Müdigkeit: Schlafanamnese; Ferritin, Kalzium, BSG, evtl. HIV-Test
- ggf. kranielle Bildgebung (MRT, CT), EKG
- ggf. Demenzabklärung

## Manie und Hypomanie

► **Zu klärende Fragen.** Die Diagnose einer bipolaren Störung ist bei Auftreten von typischen manischen Symptomen leicht zu stellen. Hypomanische Symptome werden oft nicht spontan berichtet und müssen gezielt erfragt werden (s. ▶ Tab. 30.2). Wiederum ist zu explorieren, ob Hinweise auf organische Ursachen (direkte Wirkung eines medizinischen Krankheitsfaktors?) vorliegen oder Medikamente bzw. Drogen (direkte körperliche Einwirkung einer Substanz?) die Ursache sind.

► **Ausschluss organischer Ursachen.** Zum Ausschluss organischer Ursachen bipolarer Störungen sollten wenigstens folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- ausführliche Anamnese (körperliche und psychische Vorerkrankungen und Behandlungen, Familienanamnese, Medikamenten- und Drogenanamnese)
- körperliche Untersuchung (einschließlich Neurostatus)

- Blutbild, BSG, CRP, Blutzucker, Elektrolyte (Kalium, Kalzium), Kreatinin, ALT, Ferritin, Schilddrüsenstatus (TSH, fT<sub>4</sub>), Urinstatus
- kranielle Bildgebung (MRT, CT)

## 30.3 Primär psychische Erkrankungen mit Angst und Stimmungsstörungen

In dieser Kategorie werden Ängste und Stimmungsstörungen als Hauptsymptome einer primär psychiatrischen Störung diagnostiziert (s. ▶ Tab. 30.1). Die Definitionsriterien für die Panikstörung, generalisierte Angststörung, Phobien, depressive Störungen und bipolare affektive Störungen werden in Kap. 30.1.1 beschrieben. Das Screening für diese Störungen erfolgt mit den in ▶ Tab. 30.2 aufgeführten Fragen.

## 30.4 Angst und Stimmungsstörungen bei anderen psychischen Störungen

### 30.4.1 Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen

Diese Störungen entstehen in zeitlichem und inhaltlichem Zusammenhang mit psychosozialen Belastungen, wie akuten Lebensereignissen, traumatischen Erlebnissen, körperlichen Erkrankungen und allgemein chronischer Überforderung durch veränderte Lebensumstände, einschließlich sozialer Konflikte in der Familie und am Arbeitsplatz (einschließlich Burnout-Syndrom mit Erschöpfung, Schlafstörungen, funktionellen gastrointestинаlnen Symptomen und Schmerzen). Es besteht ein Ungleichgewicht zwischen den stressbedingten Anforderungen an das Individuum und den zur Verfügung stehenden Möglichkeiten, diese zu bewältigen. Auch wenn individuelle genetische, biografische und aktuelle medizinische und psychosoziale Faktoren für die klinische Manifestation eine Rolle spielen, ist davon auszugehen, dass das Krankheitsbild ohne die Belastung nicht entstanden wäre.

### Akute Belastungsreaktion

Diese tritt innerhalb von Minuten bis wenigen Tagen nach Belastung auf und klingt rasch wieder ab. Die Symptome sind wechselhaft und beinhalten das Gefühl, wie betäubt zu sein, Bewusstseinseinengung, Desorientiertheit und teils panische Angst mit vegetativer Symptomatik wie Tachykardie, Schwitzen und Erröten.

## Posttraumatische Belastungsstörung

Diese tritt frühestens nach einem Monat bis zu Jahrzehnten nach einem negativen, erschütternden Ereignis auf, das häufig mit Bedrohung für Leib und Leben, Angst zu sterben und Kontrollverlust einherging (z. B. Unfall, Vergewaltigung, Naturkatastrophen). Eine wiederholte Traumatisierung ergibt sich durch z. B. Kriegs-, Folter- und Missbrauchserfahrungen. Typisches Symptom ist das unfreiwillige Wiedererleben und -erinnern des traumatischen Ereignisses, das von Ängsten und körperlichen Angstäquivalenten („Körpergedächtnis“) begleitet werden kann. Albträume mit nächtlichem Aufschrecken und Schlafstörungen, Letztere auch bedingt durch eine vegetative Übererregtheit, sowie weitere körperliche Symptome, insbesondere Schmerzen, sind häufig Auslöser, die an das Trauma erinnern und teils heftige körperliche Reaktionen hervorrufen, werden vermieden. Es bestehen zudem eine innere Taubheit und Gefühlsleere mit einer depressiven Entwicklung in bis zu 80%, erhöhte Schreckhaftigkeit und Reizbarkeit.

### Wissenswertes

#### Belastungsstörung nach schweren Krankheiten

Posttraumatische Symptome werden auch durch akut auftretende und bedrohliche sowie chronische körperliche Krankheiten verursacht, die mit schlechter Prognose, Einschränkungen der Lebensqualität und der Notwendigkeit für belastende und häufig schmerzhafte diagnostische und therapeutische Prozeduren einhergehen. Krankheitsbezogene Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung mit klinischer Relevanz finden sich bei 10–30 % der Patienten nach akutem Myokardinfarkt, herzchirurgischem Eingriff und Implantation eines Kardiodefibrillators. Nach einer Therapie von verschiedenen Krebserkrankungen (z. B. Melanom, Brustkrebs, Morbus Hodgkin) beträgt die mittlere Prävalenz 35 % und bei einem Krebsrezidiv bis zu 80 %. Ohne eine spezifische, auf das Trauma bezogene Therapie persistieren posttraumatische Symptome teils über Jahrzehnte. Eine posttraumatische Belastungsstörung findet sich bei bis zu 10 % der Erwachsenen, die in ihrer Kindheit eine Krebserkrankung überlebt haben.

► **Screening-Fragen.** Eine posttraumatische Belastungsstörung lässt sich in der allgemeinmedizinischen Grundversorgung mit 4 Fragen identifizieren. Werden 2 Fragen mit „ja“ beantwortet, so beträgt die Sensitivität 91 % und die Spezifität 72 %.

- Gab es in Ihrem Leben jemals ein Ereignis (einschließlich einer Krankheit), das so schlimm war, dass Sie *im letzten Monat*
  - Albträume davon hatten oder daran denken mussten, obwohl Sie nicht wollten?

- Situationen vermieden haben, die Sie daran erinnerten?
- dauernd in erhöhter Alarmbereitschaft oder schreckhaft waren?
- sich von Mitmenschen entfremdet haben oder weniger Gefühle empfinden konnten?

## Anpassungsstörungen

Während des Anpassungsprozesses nach einer entscheidenden Lebensveränderung oder nach belastenden Lebensereignissen besteht das Gefühl, mit dem Alltag nicht mehr zurechtzukommen. Die emotionale Bedrängnis äußert sich mit Angst, Sorgen und depressiver Verstimming, die einzeln oder gemischt auftreten, ohne dass aber deren Schweregrad die Diagnose einer Angststörung oder depressiven Episode rechtfertigt. Bei den häufigen chronischen körperlichen Krankheiten finden sich Anpassungsstörungen in 20–30 %, so bei Krebserkrankungen und der koronaren Herzkrankheit, aber auch bei schwerer Herzinsuffizienz, Lungenerkrankungen, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus.

## 30.4.2 Somatische Belastungsstörung

Bis zu 10 % der Patienten in der medizinischen Grundversorgung äußern ausgeprägte Ängste, Befürchtungen und Sorgen im Bezug auf das Erleben somatischer Symptome. Exzessive und über mindestens 6 Monate anhaltende Befürchtungen hinsichtlich körperlicher Symptome sind ein Kernkriterium der neu ins DSM-5 eingeführten Diagnose der „Somatischen Belastungsstörung“ (*Somatic Symptom Disorder*).

► **Definition.** Für die Diagnose müssen die Kriterien A, B (mindestens 1 von 3 psychologischen Dimensionen) und C erfüllt sein:

- **A. Somatische(s) Symptom(e):** belastend oder zu Störungen des Alltagslebens führend
- **B. Psychologische Merkmale bezogen auf körperliche(s) Symptom(e)**
  - übertriebene und anhaltende Gedanken über die Ernsthaftigkeit des Symptoms (kognitive Dimension)
  - anhaltend hohes Angstniveau bezogen auf Gesundheit oder Symptome (emotionale Dimension)
  - exzessiver Zeit- und Energieaufwand bezüglich der Symptome oder Gesundheitssorgen (Verhaltensdimension)
- **C. Symptombelastung ist persistierend (meist > 6 Monate)**

Die Diagnose wird unabhängig von der Ursache gestellt. Es spielt also explizit keine Rolle, ob die körperlichen Symptome „medizinisch erklärbare“ sind oder nicht. So kann auch ein anhaltend hohes Angstniveau in Bezug auf Symptome, die durch eine körperliche Krankheit ver-

ursacht sind, die Diagnose rechtfertigen. Bereits ein einziges chronisches körperliches Symptom, das zu erheblicher funktioneller Einschränkung in wichtigen Lebensbereichen führt, reicht für die Diagnose aus. Am häufigsten sind in der Grundversorgung Schmerzen, Müdigkeit und Schwindel (in dieser Reihenfolge). Mit zunehmender Dauer und Anzahl körperliche Symptome steigt jedoch die Häufigkeit von Arztbesuchen, komorbiden Angst- und depressiven Störungen und Fehlzeiten am Arbeitsplatz, und die gesundheitsbezogene Lebensqualität nimmt in allen Dimensionen ab. Das Inanspruchnahme-Verhalten, funktionelle Einschränkungen und Unzufriedenheit mit der ärztlichen Versorgung steigen an, wenn zu den somatischen Symptomen Krankheitsängste und -überzeugungen hinzukommen. Letzteres vermutlich, weil es von ärztlicher Seite nicht gelingt, diese genügend zu relativieren. Hier zeigt sich die Nähe zur Hypochondrie, die im DSM-5 und ICD-11 nicht mehr aufgeführt ist. Eine der somatischen Belastungsstörung vergleichbare Diagnose wird in die ICD-11 Eingang finden (*Bodily Distress Disorder*).

► **Belastung durch Körperbeschwerden.** Die *Somatische Symptomskala-8* erfasst die Belastung durch somatische Symptome und erfragt, wie stark sich die Person im Verlauf der letzten 7 Tage durch die folgenden körperlichen Beschwerden beeinträchtigt fühlte. Fünf Antwortkategorien stehen zur Auswahl mit den Punkte-Scores 0 (gar nicht), 1 (wenig), 2 (mittel), 3 (stark) und 4 (sehr stark).

1. Bauchschmerzen oder Verdauungsbeschwerden
2. Rückenschmerzen
3. Schmerzen in Armen, Beinen oder Gelenken
4. Kopfschmerzen
5. Schmerzen im Brustbereich oder Kurzatmigkeit
6. Schwindel
7. Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben
8. Schlafstörungen

Es ergibt sich ein Skalensummenwert von 0–32 mit folgenden Kategorien für den Schweregrad der somatischen Belastung:

- 0–3: keine bis minimal
- 4–7: gering
- 8–11: mittelgradig
- 12–15: hoch
- 16–32: sehr hoch

In der Grundversorgung präsentieren sich ca. 10 % der Patienten mit hoher bis sehr hoher Symptombelastung. Weitere 20 % haben eine mittelgradige Belastung. In der Allgemeinbevölkerung haben 2–4 % eine hohe bis sehr hohe Belastung mit deutlichem Anstieg bis auf 10 % ab dem 65. Lebensjahr bei Männern und ab dem 75. Lebensjahr bei Frauen.

► **Krankheitsbezogene Ängste.** Der *Whiteley Index-7* erfasst Gesundheitssorgen, Krankheitsängste und -überzeugungen in der medizinischen Grundversorgung. Nur 50 % der Patienten verneinen sämtliche Fragen.

1. Machen Sie sich oft Sorgen, möglicherweise eine ernsthafte Krankheit zu haben?
2. Werden Sie durch eine Vielzahl von Schmerzen geplagt?
3. Machen Sie sich viele Sorgen über Ihre Gesundheit?
4. Wenn Sie auf eine Krankheit aufmerksam gemacht werden, machen Sie sich dann Sorgen, dass Sie diese Krankheit auch bekommen könnten?
5. Finden Sie, dass Sie von einer Vielzahl unterschiedlicher Symptome geplagt werden?
6. Können Sie dem Arzt nur schwer glauben, wenn er Ihnen sagt, dass kein Grund zur Besorgnis besteht?
7. Denken Sie, dass mit Ihrem Körper ernsthaft etwas nicht in Ordnung ist?

► **Krankheitsangststörung.** Die somatische Belastungsstörung mit symptombezogenen Ängsten und Befürchtungen ist von der Krankheitsangststörung abzugrenzen, bei der die Überzeugung vorherrscht, an einer ernsthaften Krankheit zu leiden, ohne dass körperliche Symptome vorliegen. Ängste bei der somatischen Belastungsstörung sind außerdem von durch medizinische Faktoren und Substanzen induzierten Ängsten abzugrenzen (s. Kap. 30.5 und Kap. 30.6), da bei Letzteren ein eindeutig definierter physiologischer Prozess gefordert ist. Nichtsdestotrotz kann sich bei genügendem Leidensdruck mit entsprechend ängstlicher symptombezogener Reaktion bei jeder chronischen körperlichen Krankheit sekundär eine somatische Belastungsstörung entwickeln. Realisierte körperbezogene Ängste schließen diese nicht aus. So zeigt die Anzahl körperlicher Symptome bei Krebspatienten einen stärkeren Zusammenhang mit Progredienzangst als objektive krankheits- und behandlungsbezogene Faktoren.

### Wissenswertes

#### Auswirkungen körperlicher Symptome

Je mehr chronische körperliche Symptome gleich welcher Ursache berichtet werden, umso höher sind der Leidensdruck (schlechte Lebensqualität), die funktionellen Einschränkungen, das Risiko für einen ungünstigen Krankheitsverlauf (einschließlich Fehlzeiten am Arbeitsplatz und Arbeitsunfähigkeit) und die Häufigkeit von gleichzeitig vorliegenden Depressionen und symptombezogenen und symptomunabhängigen Ängsten.

## 30.5 Angst und Stimmungsstörungen wegen eines medizinischen Krankheitsfaktors

Die Einschätzung, ob Ängste und depressive oder hypomanische Stimmungen eine direkte Folge eines spezifischen, gewöhnlich chronischen medizinischen Krankheitsfaktors sind, ist anhand von Vorgesichte, Anamnese, körperlichen Untersuchungen, Laborbefunden und anderweitigen apparativ-technischen Abklärungen zu treffen (s. Kap. 30.2.5). Nach der Feststellung eines medizinischen Krankheitsfaktors durch den Kliniker muss belegt werden, dass Angstsymptome und affektive Symptome mit dem medizinischen Krankheitsfaktor durch einen physiologischen Wirkmechanismus ätiologisch zusammenhängen (s. Kap. 30.1.3). Wichtige Entscheidungshilfen sind ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Erstmanifestation, Verschlimmerung und Remission sowie atypische Merkmale für eine primär psychische Störung (Alter, Verlauf, negative Familienanamnese). Eine gemischte Symptomatik von Angst und depressiver Stimmung ist möglich.

### 30.5.1 Depressive Pseudodemenz

Bei älteren Patienten stellt die Abgrenzung einer Depression mit Hirnleistungsstörungen („depressive Pseudodemenz“) von einer Demenz vom Alzheimer-Typ eine Herausforderung dar, insbesondere da die Prävalenz einer komorbidenden depressiven Störung beim Morbus Alzheimer 20% und bei einer vaskulären Demenz sogar 40% beträgt. Bei der depressiven Pseudodemenz ist der Krankheitsbeginn rascher und es finden sich häufiger depressive Episoden in der Vorgesichte. Neurologische Ausfälle sind selten und die Orientierung ist meist erhalten. Frühmorgendliches Erwachen steht nächtlicher Verwirrtheit und umgekehrtem Schlaf-Wach-Rhythmus beim Morbus Alzheimer gegenüber. Für einen Morbus Alzheimer sprechen eine progrediente Verschlechterung, umständliches Denken, eine Bagatellisierungstendenz von kognitiven Einbußen und frontotemporale und parietookzipitale Atrophien in der Bildgebung. Beim Morbus Alzheimer kommt es zu keiner Verbesserung kognitiver Defizite unter Therapie mit Antidepressiva.

### 30.5.2 Vaskuläre Depression

Bei der vaskulären Depression wird angenommen, dass zahlreiche in der MRT ersichtliche Mikroinfarkte bei älteren Menschen stimmungsregulierende neuronale Netzwerke beeinträchtigen. Risikofaktoren sind eine systolische Hypertonie und ein Diabetes. Klinisch hinweisend sind eine erhebliche Invalidisierung und psychomotori-

sche Verlangsamung, geringe Krankheitseinsicht und eine negative Familienanamnese für depressive Erkrankungen. Wie nach einem Herzinfarkt entwickeln nach einem Hirnschlag 20% der Patienten eine Major Depression und weitere 20% eine Minor Depression. Das Risiko für eine Depression ist am höchsten, wenn der linke Kortex betroffen ist, und steigt mit zunehmender Nähe der Läsion zum Frontalpol. Subkortikale Infarkte im Thalamus und Caudatum sind ebenfalls mit einem erhöhten Depressionsrisiko vergesellschaftet.

## 30.6 Angst und Stimmungsstörungen aufgrund von Substanzen

Eine Substanz mit Missbrauchspotenzial, ein Psychopharmakon, ein anderes Medikament oder die Exposition gegenüber einem Toxin wird als Ursache für die Angststörung oder affektive Störung angesehen. Angst und Depression sollten sich innerhalb eines Monats nach Einnahme einer Substanz entwickelt haben (basierend auf der Vorgesichte, der körperlichen Untersuchung und Laborergebnissen). Ob ein Kausalzusammenhang besteht, muss letztlich das klinische Urteil entscheiden. Hinweisend sind für Angst und Depression atypische Symptome (z.B. bei Angst Verlust der Darm- und Blasenkontrolle, eine verwaschene Sprache und Amnesie) und eine blinde Anamnese für Angst- und affektive Störungen. Bei einem Entzug dürfen die Symptome im Normalfall einen Monat über die erwartete Dauer des Entzugs für die Substanz/Medikation hinaus persistieren, bei längerem Verlauf sollten andere Gründe für Angst- und affektive Symptome in Betracht gezogen werden. Je nach Substanz ist jedoch eine protractierte Entzugsphase möglich. Unter der Therapie mit Interferonen entwickeln 20–50% der Patienten mit einer Hepatitis C (Interferon- $\alpha$ ), einem malignen Melanom (Interferon- $\alpha$ ) und einer multiplen Sklerose (Interferon- $\beta$ 1a, Interferon- $\beta$ 1b) eine Major Depression.

## 30.7 Angst und Stimmungsstörungen als Komorbiditäten

Wie erwähnt (s. Kap. 30.1.4), zeigen Angststörungen und depressive Störungen eine hohe Komorbidität untereinander und auch mit gewissen körperlichen Krankheiten. Die Prävalenz von Angststörungen und depressiven Störungen bei funktionellen somatischen Syndromen beträgt ebenfalls bis zu 50%. Eine Angst vor Gewichtszunahme besteht bei der Anorexia nervosa. Eine erhöhte Ängstlichkeit und Anspannung ist ein wichtiges Frühsymptome einer Psychose. Hinter einer Alkoholabhängigkeit kann sich der Versuch zur „Selbstmedikation“ einer Angststörung verbergen. Insomniebeschwerden sind bei der Depression häufig.

## Literatur

- [1] Barsky AJ, Wyshak G, Klerman GL et al. The prevalence of hypochondriasis in medical outpatients. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1990; 25: 89–94
- [2] Bekhuis E, Boschloo L, Rosmalen JG et al. Differential associations of specific depressive and anxiety disorders with somatic symptoms. *J Psychosom Res* 2015; 78: 116–122
- [3] Bourke JH, Langford RM, White PD. The common link between functional somatic syndromes may be central sensitisation. *J Psychosom Res* 2015; 78: 228–236
- [4] Cancer-Related Post-traumatic Stress for health professionals (PDQ®) (07.01.2015). Im Internet: [www.cancer.gov/about-cancer/coping/survivorship/new-normal/ptsd-hp-pdq](http://www.cancer.gov/about-cancer/coping/survivorship/new-normal/ptsd-hp-pdq); Stand: 16.03.2016
- [5] Cosci F, Fava GA, Sonino N. Mood and anxiety disorders as early manifestations of medical illness: A systematic review. *Psychother Psychosom* 2015; 84: 22–29
- [6] Creed F, Henningsen P, Fink P, Hrsg. Medically Unexplained Symptoms, Somatisation and Bodily Distress. Developing Better Clinical Services. Cambridge: Cambridge University Press; 2011
- [7] Dantzer R, O'Connor JC, Lawson MA et al. Inflammation-associated depression: from serotonin to kynurenone. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36: 426–436
- [8] Falkai P, Wittchen HU, Hrsg. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen (DSM-5®). Deutsche Ausgabe von American Psychiatric Association. 1. Aufl. Göttingen: Hogrefe; 2015
- [9] Fleet RP, Dupuis G, Marchand A et al. Panic disorder in emergency department chest pain patients: prevalence, comorbidity, suicidal ideation, and physician recognition. *Am J Med* 1996; 101: 371–380
- [10] Fleet RP, Martel JP, Lavoie KL et al. Non-fearful panic disorder: a variant of panic in medical patients? *Psychosomatics* 2000; 41: 301–320
- [11] Forty L, Ulanova A, Jones L et al. Comorbid medical illness in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2014; 205: 465–472
- [12] Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D) mit dem PHQ-9 und GAD-2 (29.01.2015). Im Internet: [de.wikipedia.org/wiki/PHQ-D](http://de.wikipedia.org/wiki/PHQ-D); Stand: 16.03.2016
- [13] Hansen MS, Fink P, Frydenberg M et al. Mental disorders among internal medical inpatients: prevalence, detection, and treatment status. *J Psychosom Res* 2001; 50: 199–204
- [14] Hättenschwiler J, Höck P, Luther R et al. Bipolare Störungen: Diagnostik. *Schweiz Med Forum* 2009; 9: 750–754
- [15] Herschbach P, Dinkel A. Angst bei körperlichen Krankheiten. Was ist normal, was ist behandlungsbedürftig? *Psychotherapie im Dialog* 2015; 2: 60–62
- [16] Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision (ICD-10). Psychische und Verhaltensstörungen (F-Kapitel). Version 2014. Im Internet: [www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2014/chapter-v.htm](http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2014/chapter-v.htm); Stand: 16.03.2016
- [17] Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB et al. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med* 2007; 145: 307–325
- [18] Lee S, Creed FH, Ma YL et al. Somatic symptom burden and health anxiety in the population and their correlates. *J Psychosom Res* 2015; 78: 71–76
- [19] McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1186: 190–222
- [20] Morris G, Berk M, Walder et al. Central pathways causing fatigue in neuro-inflammatory and autoimmune illness. *BMC Medicine* 2015; 13: 28
- [21] Nemeroff CB, Heim CM, Thase et al. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 14293–14296
- [22] Pace TW, Heim CM. A short review on the psychoneuroimmunology of posttraumatic stress disorder: from risk factors to medical comorbidities. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 6–13
- [23] Penninx BW, Milaneschi Y, Lamers F et al. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med* 2013; 11: 129
- [24] Raj A. Depression in the elderly. Tailoring medical therapy to their special needs. *Postgrad Med* 2004; 115: 26–42
- [25] Reid S, Wessely S, Crayford T et al. Medically unexplained symptoms in frequent attenders of secondary health care: retrospective cohort study. *BMJ* 2001; 322: 767
- [26] Rief W, Martin A. How to use the new DSM-5 somatic symptom disorder diagnosis in research and practice: a critical evaluation and a proposal for modifications. *Annu Rev Clin Psychol* 2014; 10: 339–367
- [27] Roy-Byrne PP, Davidson KW, Kessler RC et al. Anxiety disorders and comorbid medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30: 208–225
- [28] Ursin H. Brain sensitization to external and internal stimuli. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 42: 134–145
- [29] von Känel R. Psychosomatische Medizin in der Grundversorgung. *Praxis (Bern)* 1994; 95: 301–320
- [30] von Känel R. Psychosocial stress and cardiovascular risk : current opinion. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13502

### ► Leitlinien

- [31] S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen. Langfassung (15.04.2014). Im Internet: [www.dgppn.de/fileadmin/user\\_upload/\\_medien/download/pdf/kurzversion-leitlinien/S3\\_LL\\_Angstst%C3%B6rungen\\_2014.pdf](http://www.dgppn.de/fileadmin/user_upload/_medien/download/pdf/kurzversion-leitlinien/S3_LL_Angstst%C3%B6rungen_2014.pdf); Stand 29.08.2016
- [32] S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolärer Störungen. Langversion 1.4 (09/2012). Im Internet: [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/038-019\\_L3\\_Bipolare\\_Stoerungen\\_2012-09\\_verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-019_L3_Bipolare_Stoerungen_2012-09_verlaengert.pdf); Stand 29.08.2016
- [33] S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. Langfassung. 2. Auflage, 2015 (II/2015). Im Internet: [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-005l\\_Unipolare\\_Depression\\_2016-05.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-005l_Unipolare_Depression_2016-05.pdf); Stand: 29.08.2016

## **Teil V**

### **Schmerzen**

31 Kopf- und Gesichtsschmerzen sowie Neuralgien	962
32 Schmerzen im Bereich des Thorax	980
33 Schmerzen im Bereich des Abdomens	1018
34 Schmerzen der Extremitäten	1072
35 Schmerzen bei Erkrankungen der Gelenke	1150
36 Rücken-/Kreuzschmerz	1178

V

# Kapitel 31

## Kopf- und Gesichtsschmerzen sowie Neuralgien

31.1	Überblick und Einteilung	962
31.2	Differenzialdiagnostisches Management	964
31.3	Kopfschmerzen	968
31.4	Neuralgien im Kopfbereich	975
31.5	Anhaltende idiopathische Gesichtsschmerzen (atypische Gesichtsschmerzen)	976



# 31 Kopf- und Gesichtsschmerzen sowie Neuralgien

P. S. Sándor, M. Weller

## 31.1 Überblick und Einteilung



### Kernpunkte

- Schmerzen im Kopf- und Gesichtsbereich können Folge eines erkennbaren Grundleidens (symptomatisch, sekundär) oder idiopathisch bzw. primär sein.
- Begleitbefunde (Meningismus, Bewusstseinstrübung, Hirnnervenausfälle) sind ein Zeichen für symptomatische, fehlen dagegen in der Regel bei idiopathischen Kopfschmerzen.
- Die häufigsten primären Kopf- und Gesichtsschmerzen sind: Spannungskopfschmerz, Migräne, Cluster-Headache, Gesichtsneuralgie.
- Neuralgien sind definiert als Schmerzen im Ausbreitungsgebiet eines sensiblen Nervs mit besonderem Schmerzcharakter: einschließend, oft elektrisierend (Neuralgie sensu strictu) oder aber „neuralgiform“, d. h. anhaltend brennend, stechend oder messerartig schneidend.
- Die Art des Schmerzbeginns (perakut, akut, einschleichend) ist ein sehr wichtiges differenzialdiagnostisches Kriterium.
- Perakut einsetzender, extrem starker Kopfschmerz muss mittels CT/MRT und evtl. Lumbarpunktion (Hirnblutung, Subarachnoidalblutung, Sinusvenenthrombose, Stroke) abgeklärt werden.

### 31.1.1 Einteilung und Ursachen

Bei Schmerzen im Kopf- und Gesichtsbereich unterscheidet man zwischen symptomatischem und idiopathischem (ohne erkennbares Grundleiden) Kopfschmerz (► Tab. 31.1) bzw. symptomatischer oder idiopathischer Neuralgie.

Die typischen *Neuralgien* im Kopfbereich sind:

- idiopathische/symptomatische Trigeminusneuralgie
- idiopathische/symptomatische Glossopharyngeusneuralgie
- Occipitalis-major/-minor-Neuralgie
- seltene Neuralgien/neuralgiforme Schmerzen bei Hirnnervsyndromen
- traumatische Neuralgien, Anaesthesia dolorosa und zentrale Gesichtsschmerzen
- anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz

Neuralgien und neuralgiforme Gesichtsschmerzen sind meist Folge einer peripheren Nervenläsion.

► Tab. 31.2 fasst häufige und seltene, aber folgenreiche Ursachen von Schmerzen im Kopf- und Gesichtsbereich zusammen.

### 31.1.2 Symptomatik

► Tab. 31.3 zeigt die Charakteristika der Kopf- und Gesichtsschmerzen sowie der Neuralgien im Kopfbereich, wie sie in der Anamnese zu erfassen sind und auf welche Ursachen sie hinweisen. Die Art des Schmerzbeginns als wichtiges differenzialdiagnostisches Element ist in ► Tab. 31.4 zusammengefasst.

Tab. 31.1 Einteilung und Ursachen von Kopfschmerzen.

symptomatisch („sekundär“, d. h. erkennbares Grundleiden)	idiopathisch („primär“, d. h. kein erkennbares Grundleiden)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Subarachnoidalblutung, intrazerebrale Blutung, Subduralhämatom</li> <li>Meningitis, Meningoëosis neoplastica, Meningoenzephalitis, Enzephalitis, Hirnabszess</li> <li>Sinus- und Hirnvenenthrombosen</li> <li>Karotis-/Vertebraldissektion</li> <li>ischämische Hirnläsionen, Hypophysenapoplexie</li> <li>Okklusivhydrozephalus, Hirndrucksyndrom und Pseudotumor cerebri</li> <li>Hypoliquorrhösyndrom</li> <li>posttraumatische Kopfschmerzen, zervikogene Kopfschmerzen inkl. Schleudertrauma</li> <li>Riesenzellarteriitis und andere Vaskulitiden</li> <li>Schlafapnoe-Syndrom</li> <li>epileptische Anfälle</li> <li>Kopfschmerzen internistischer Ursache: Hypertonie, Hypoxie, Knochenkrankheiten</li> <li>Kopf- und Gesichtsschmerzen bei ophthalmologischen, otorhinologischen, dentogenen und kieferorthopädischen Leiden</li> </ul> <p>SUNCT: Short-lasting unilateral neuralgiform Headache Attacks with conjunctival Injection and Tearing</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Migräne ohne/mit Aura</li> <li>hemiplegische Migräne und andere Sonderformen</li> <li>Spannungstypkopfschmerzen</li> <li>Cluster-Kopfschmerz und Hypnic Headache</li> <li>paroxysmale Hemikranie, Hemicrania continua, SUNCT</li> <li>Thunderclap-, Anstrengungs- und sexuell assoziierte Kopfschmerzen inkl. Orgasmuskopfschmerz</li> </ul>

**Tab. 31.2** Häufige und seltene, folgenreiche Ursachen von Schmerzen im Kopf- und Gesichtsbereich (Auswahl).

Ursachen	Inzidenz	Setting
<b>häufige Ursachen</b>		
Spannungstypkopfschmerzen	häufig (70 %)	ambulant
Migräne (mit und ohne Aura)	ca. 20 %	ambulant, Notfallstation oder stationär
Medikamentenübergebrauchskopfschmerzen	1 %	ambulant, stationär
Medikamentennebenwirkungen	häufig	jedes Setting
Degenerative HWS-Veränderungen	häufig	ambulant
Refraktionsanomalien	häufig	ambulant
Sinusitis, Otitis, Zahnprobleme	relativ häufig	ambulant, Notfallstation
Fieber	häufig	jedes Setting
Posttraumatisch	selten	ambulant
Hypertonie	häufig (höheres Alter)	jedes Setting
Alkohol	häufig	ambulant
Koffeinentzug	sehr häufig	ambulant
<b>seltene, folgenreiche Ursachen (Problem)</b>		
intrazerebrale Blutung (Hirndruck, neurologische Ausfälle)	selten (<0,03 %)	stationär
Subarachnoidalblutung (Hirndruck, Hydrozephalus)	selten (0,01 %)	stationär
Subduralhämato (Hirndruck, fokal neurologische Störungen)	sehr selten (<0,001 %)	stationär
Akutes Glaukom (Erblindung)	akut selten	stationär
Cluster-Kopfschmerz (extreme psychische Belastung, Suizidgefährdung)	selten (<0,1 %)	ambulant, Notfallstation
Trigeminusneuralgie (starker Leidensdruck, Gewichtsverlust)	sehr selten (<0,04 %)	jedes Setting
Arteriitis temporalis (Erblindung, Schlaganfall)	sehr selten (<0,05 %)	stationär
Sinusvenenthrombose (Lähmungen, epileptische Anfälle)	extrem selten (<0,005 %)	stationär
chronische Hirndruckerhöhung (Visusstörungen, Augenmuskelparese)	sehr selten	stationär
Höhenkrankheit (Übelkeit, Hirndruck, Lungenödem)	mild: häufig; schwer: selten	jedes Setting
histaminhaltige Nahrungsmittel (pseudoallergische Reaktion, evtl. auch Asthma, Tachykardie etc.)	häufig	ambulant, Notfallstation

**Tab. 31.3** Kopf- und Gesichtsschmerzen sowie Neuralgien im Kopfbereich: Leitfaden für die Anamnese.

Schmerzcharakter	spricht für Diagnose	Sensitivität	Spezifität	
Beginn	donnerschlagartig	mittel	niedrig bis mittel	
Lokalisation	einseitig	Migräne oder sekundärer Kopfschmerz	hoch	mittel
Charakter	pulsierend	Migräne	mittel	hoch
Intensität	unerträglich	Cluster-Kopfschmerz, subarachnoidale Blutung	mittel	hoch
Dauer	Salven von Stichen	Neuralgie	hoch	hoch
Periodik	täglich repetitiv	Cluster-Kopfschmerz	hoch	mittel
Begleitsymptomatik	Sinnesüberempfindlichkeit (Licht-, Lärm-, Geruchsüberempfindlichkeit, Bewegungsüberempfindlichkeit)	Migräne	hoch	mittel

**Tab. 31.4** Schmerzbeginn als differenzialdiagnostisches Element der Kopf-, Gesichtsschmerzen und Neuralgien.

perakut (Beginn innerhalb von Sekunden bis Minuten)	akut (Beginn innerhalb von Minuten bis Stunden)	einschleichend
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subarachnoidalblutung</li> <li>• Dissektion (A. carotis, A. vertebralis)</li> <li>• intrazerebrale Blutung/Insult</li> <li>• Thunderclap Headache</li> <li>• Trigeminusneuralgie und andere Neuralgien</li> <li>• hypertensive Krise</li> <li>• Barosinus</li> <li>• posttraumatisch (kann bei Bewusstseinstrübung verzögert wahrgenommen werden)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningitis, Enzephalitis, Abszess</li> <li>• Okklusivhydrozephalus</li> <li>• Hypophysenapoplexie</li> <li>• Sinusitis</li> <li>• akutes Glaukom</li> <li>• zervikozephales Syndrom</li> <li>• intrazerebrale Blutung</li> <li>• Schlafapnoesyndrom</li> <li>• Migräne</li> <li>• Cluster-Kopfschmerz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subduralhämatom</li> <li>• Sinus- und Hirnvenenthrombosen</li> <li>• Hirndruck/Pseudotumor</li> <li>• Riesenzellarteriitis und andere Vaskulitiden</li> <li>• Refraktionsanomalien</li> <li>• chronische Sinusitis</li> <li>• Nasopharynxkarzinome</li> <li>• Kiefergelenksaffektionen</li> <li>• Spannungskopfschmerzen</li> </ul>

**Tab. 31.5** Diagnostik bei Schmerzen im Kopf- und Gesichtsbereich.

Untersuchungen	Wertung, Bemerkungen
Anamnese (Schmerzcharakter? Art des Schmerzbeginns: perakut, akut, einschleichend? Begleitsymptome?)	wichtigstes Element zur Diagnosefindung (> 80 %)
körperliche und neurologische Untersuchung (Druckdolzen, Triggerpunkte, Hirnnervenausfälle, Pupillen, Blutdruck, Hemiplegie etc.)	zum Ausschluss symptomatischer Kopfschmerzen
bei perakut/akut einsetzender Symptomatik CT/MRT	Ausschluss Blutung
ggf. Lumbalpunktion, Entzündungsparameter (BSG, Blutbild)	ergänzend bei V. a. Infektion und zum Blutungsausschluss
BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CT: Computertomografie, MRT: Magnetresonanztomografie	

► **Begleitbefunde.** Begleitende Befunde sind bei symptomatischen Kopfschmerzen/Neuralgien definierend vorhanden, fehlen dagegen bei idiopathischen Kopfschmerzen und Neuralgien. Typische Begleitbefunde (Alarmzeichen) symptomatischer Kopfschmerzen sind:

- Meningismus
- (partielles) Horner-Syndrom
- Stauungspapillen/retinale Blutung
- Hirnnerven- und andere fokale Ausfälle
- epileptische Anfälle
- Hypertonie
- Druckdolzen (Sinus, Schläfe etc.)
- pathologische Geräusche bei der Auskultation, teils pulssynchron (Hals, Kopf, Augen)
- Bewusstseinstrübung, Verwirrtheitszustände, Agitation, psychische Ausnahmezustände
- Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes, Fieber

Aus dem Zeitmuster (► Tab. 31.4) und in geringerem Maße auch aus Schmerzlokalisation und -charakter lässt sich die differenzialdiagnostische Schlüsselfrage nach symptomatischem oder idiopathischem Kopfschmerz (► Tab. 31.1) bzw. symptomatischer oder idiopathischer Neuralgie meistens entscheiden. Zudem fehlen bei den idiopathischen Kopfschmerzen und Neuralgien in der Regel begleitende Befunde.

► **Untersuchung und weiterführende Diagnostik.** Meningismus, Klopf- und Druckdolzen einschließlich Triggerpunkte, Pupillen- und Papillenomalien, Trigeminus- und Fazialisausfälle, abnormer Blutdruck sowie pathologische Befunde in der Schädel-Bildgebung (CT, MRT), Lumbalpunktion und in einigen Laboruntersuchungen sind die wichtigsten diagnostischen Komponenten.

► Tab. 31.5 zeigt die Basisdiagnostik bei Kopf-, Gesichtsschmerzen und Neuralgien, ► Abb. 31.1 das Vorgehen bei der Abklärung.

Gibt es ein zweites Leitsymptom, engt dieses die möglichen Differenzialdiagnosen der Kopf- und Gesichtsschmerzen entscheidend ein (► Tab. 31.6). Bestimmte Konstellationen weisen auf dringende Notfälle mit dem Leitsymptom „Kopfschmerz“ hin (► Tab. 31.7). Die Wahl der Versorgungsumgebung entsprechend der Gefährdungslage der Patienten ist in ► Tab. 31.8 dargestellt.

► Abb. 31.2 zeigt eine Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen und wegweisende Konstellationen bei Schmerzen im Kopf- und Gesichtsbereich.

## 31.2 Differenzialdiagnostisches Management

► **Bedeutung der Anamnese.** Kopf- und Gesichtsschmerzen sowie Neuralgien im Kopfbereich sind eine typische Domäne der exakten Anamnese (► Tab. 31.3). Die Anamnese lässt mühelos zwischen Kopfschmerzen (im engeren Sinne) und Neuralgien im Ausbreitungsgebiet eines Nervs und mit einem typischen, „neuralgiformen“ Schmerzcharakter unterscheiden.

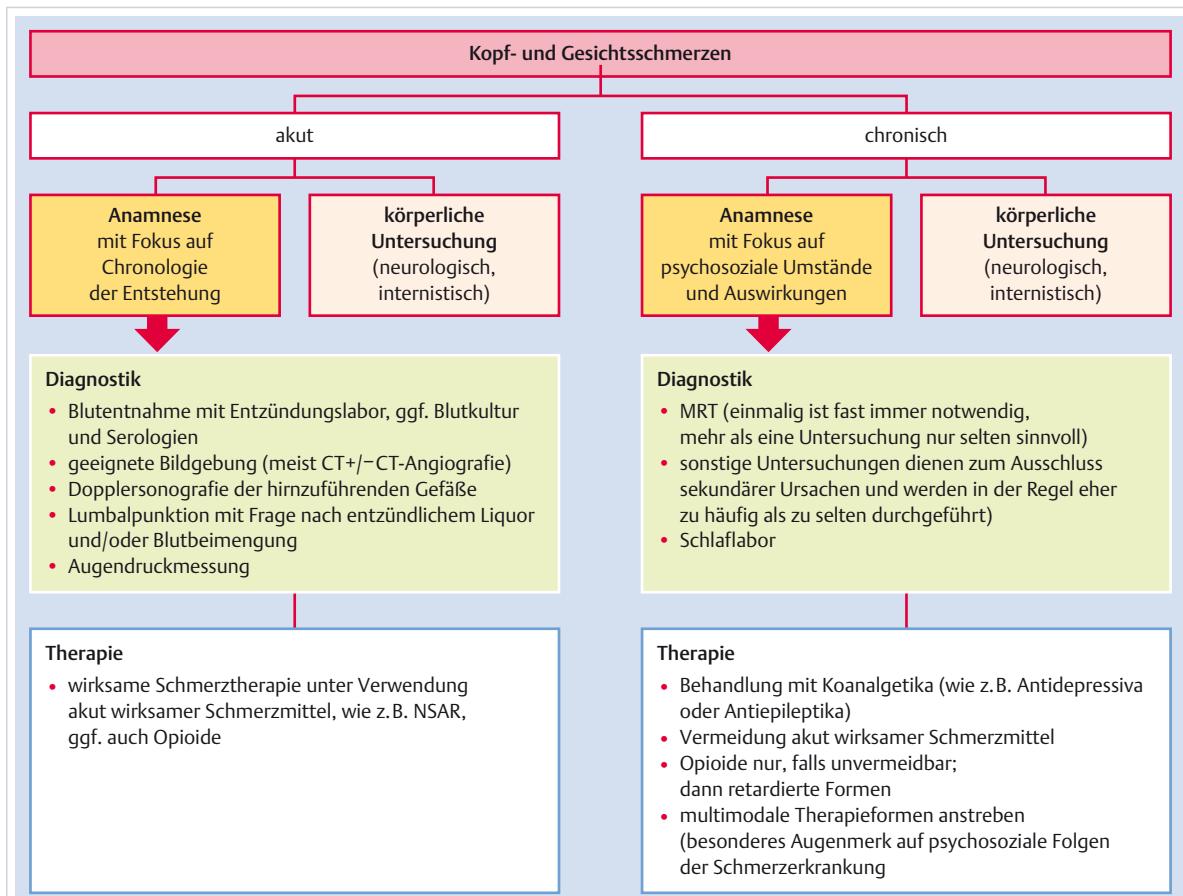


Abb. 31.1 Clinical Pathway bei Kopf- und Gesichtsschmerzen. CT: Computertomografie, MRT: Magnetresonanztomografie, NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika.

Tab. 31.6 Einengung möglicher Differenzialdiagnosen von Kopf- und Gesichtsschmerzen bei Vorhandensein eines zweiten (Leit-)Symptoms.

Kopfschmerz	mögliche Differenzialdiagnosen
plus trigeminoautonome Zeichen ipsilateral zum Schmerz (z. B. Ptose, Miose, konjunktivale Injektion)	<ul style="list-style-type: none"> <li>primäre Kopfschmerzen aus der Gruppe der trigeminoautonomen Kopfschmerzen, z. B. Cluster-Kopfschmerz</li> <li>selten auch andere Kopfschmerzen mit hoher Schmerzintensität (z. B. Migräne, sekundäre Kopfschmerzen)</li> </ul>
plus Unruhe, Agitation	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cluster-Kopfschmerzen oder sehr starke sonstige Kopfschmerzen</li> </ul>
plus Fieber	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meningitis</li> <li>Kopfschmerzen bei systemischer Infektion</li> </ul>
plus Sinnesüberempfindlichkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Migräne</li> </ul>
plus Meningismus und Sinnesüberempfindlichkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meningitis</li> <li>Subarachnoidalblutung</li> </ul>
plus Bewusstseinstörung	<ul style="list-style-type: none"> <li>potenziell lebensbedrohliche sekundäre Kopfschmerzen</li> </ul>
plus epileptische Anfälle und/ oder fokal neurologische Zeichen	<ul style="list-style-type: none"> <li>sekundäre Kopfschmerzen mit struktureller Schädigung des Zentralnervensystems (Tumor, Ischämie, Blutung, Infektion; selten Entzündung)</li> </ul>
plus Stauungspapillen	<ul style="list-style-type: none"> <li>sekundäre Kopfschmerzen mit Hirndruck (z. B. Pseudotumor cerebri, Hydrocephalus malresorptivus)</li> </ul>
plus Schnarchen in der Anamnese sowie Übergewicht	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schlafapnoe-Syndrom</li> </ul>
plus klinische Hinweise auf degenerative Veränderungen in der Halswirbelsäule	<ul style="list-style-type: none"> <li>zervikogene Kopfschmerzen, evtl. auch zervikale Trigger bei Migräne oder Spannungstypkopfschmerzen</li> </ul>
plus gerötetes und hartes Auge	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glaukom (nur rotes Auge kann trigeminoautonomer Kopfschmerz sein)</li> </ul>
plus schwierige psychosoziale Situation	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exazerbation primärer Kopfschmerzen, wie Migräne und Spannungstypkopfschmerzen</li> <li>Exazerbation sekundärer Kopfschmerzen (z. B. posttraumatische Kopfschmerzen)</li> </ul>





**Tab. 31.7** Konstellation dringender Notfälle mit Leitsymptom „Kopfschmerz“ (Symptome und Befunde müssen nicht immer zwingend vorhanden sein).

Konstellation/„Red Flags“	Notfall
• Meningismus, Fieber, Fotophobie • Allgemeinzustandsverminderung • entzündlicher Liquor	Meningitis
• Vernichtungskopfschmerz • Meningismus, Fotophobie • Blut in Bildgebung oder Liquor	Subarachnoidalblutung
• lateralisierende neurologische Befunde (z. B. Hemiparese, Aphasie, Neglect) mit schleichendem Beginn • Bewusstseinsstörung, falls raumfordernd, dann dringender Notfall	Subduralhämatom
• fokale oder lateralisierende neurologische Zeichen	sekundäre Kopfschmerzen mit struktureller Schädigung des Zentralnervensystems (Tumor, Ischämie, Blutung, Infektion; selten Entzündung)
• hohe Schmerzintensität • Bewusstseinsstörung • Stauungspapillen	akuter Okklusivhydrozephalus (z. B. durch Aquäduktstenose aufgrund Raumforderung)
• Augenschmerzen, mit Ausstrahlung sowie gerötetes und hartes Auge	Glaukom
• fokale oder lateralisierende neurologische Zeichen, evtl. mit Bewusstseinsstörung • Klinik kann rasch progredient sein, dann akut lebensbedrohlich	aseptische Sinusvenenthrombose
• meist holokrane Kopfschmerzen mit sehr hohen Blutdruckwerten (systolisch > 200 mmHg) • fokale oder lateralisierende neurologische Zeichen möglich	hypertensive Krise

**Tab. 31.8** Triage des Kopfschmerzes.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
intensivpflichtig (Notfall-dagnostik)	• perakut einsetzende stärkste Schmerzen • Bewusstseinstrübung, zentralnervöse Störungen • Gefährdung der Vitalfunktionen, Schock, Oligurie, Exsikkose	• Subarachnoidalblutung • intrazerebrale Blutung • ischämische Hirnläsion • bakterielle Meningitis
Hospitalisation (rasche Diagnostik)	• akut einsetzende starke Schmerzen • alarmierende Begleitbefunde (z. B. Hirnnerven- und andere fokale Ausfälle, Stauungspapillen)	• hypertensive Krise • Sinus- und Hirnvenenthrombosen • Okklusivhydrozephalus
ambulante Klärung	• rezidivierende mit gleicher Intensität auftretende Schmerzen • chronische Schmerzzustände	• Migräne • Trigeminusneuralgie • zervikogener Kopfschmerz • posttraumatischer Kopfschmerz



Abb. 31.2 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Schmerzen im Kopf- und Gesichtsbereich. Häufige Differenzialdiagnosen sind mit dunklerer Farbe unterlegt. BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, CT: Computertomografie, HWS: Halswirbelsäule, MRT: Magnetresonanztomografie.



## 31.3 Kopfschmerzen

### 31.3.1 Symptomatische Kopfschmerzen

Symptomatische Kopfschmerzen sind meist Einzelereignisse im Leben eines Patienten, der früher nie oder qualitativ andere Kopfschmerzen hatte. Je nach Ursache dominieren oder begleiten die Schmerzen eine Erkrankung. Nach Schweregrad und Folgen des Kopfschmersyndroms beurteilt, sind die Subarachnoidalblutung und die bakterielle Meningitis am bedrohlichsten, gefolgt von akutem Okklusivhydrozephalus, Gefäßdissektionen und intrazerebraler Blutung. Aber auch akutes Glaukom, Otitiden und Cluster-Kopfschmerzen sind mit intensiven Schmerzen assoziiert. Ein pulsierender Schmerzcharakter deutet auf eine Migräne hin. Die Schmerzlokalisation ist nicht selten bedeutsam, auch wenn Kopfschmerzen durch Patienten lokalisorisch oft schwer beschreibbar sind (► Tab. 31.1).

#### Subarachnoidalblutung

► **Klinik.** Plötzlicher rasender Kopfschmerz „wie nie zuvor“ ist das „Markenzeichen“ der Subarachnoidalblutung mit oder ohne Aneurysmaruptur. Vorausgegangene Kopfwehattacken („Sentinel Headaches“) sind bei 20–50% der Patienten eruierbar. Der Schmerz ist diffus im ganzen Kopf, flaut über Stunden bis Tage nur langsam ab und ist schwer therapierbar. Meningismus ist oft erst nach Stunden und bei einem Drittel der Patienten gar nicht nachweisbar. Erbrechen, Bewusstseinstrübung, fokale zentralnervöse Befunde (Paresen, Aphasie, Hemianopsie) und/oder Hirnnervenausfälle sind häufig. Typisch sind die einseitige Okulomotoriusparese mit Mydriasis und Ptose oder die beidseitige Abduzensparese bei Aneurysmata im Basilarisbereich. Im Gegensatz zur Meningitis setzt Fieber erst sekundär ein.

► **Diagnostik.** Rasche Hospitalisation und als erstes ein *Schädel-CT* sind essenziell. Bei fehlendem Blutnachweis im CT, insbesondere bei einer Latenz von mehr als 12 h zum Symptombeginn, ist die *Lumbalpunktion* indiziert.

#### Merke

Ein negatives CT/MRT am ersten Tag und ein normaler Liquorbefund – ab 12 h und nicht später als 2 Wochen nach Kopfschmerzbeginn – schließen eine Subarachnoidalblutung weitestgehend aus.



► **Differenzialdiagnostische Abgrenzung.** Wichtigste Differenzialdiagnosen sind foudroyante Meningitis, intrazerebrale Blutung, Barosinus (Unterdruck durch Zuschwellen der Ostien, vor allem bei Sinusitis sphenoida-

lis) und Okklusivhydrozephalus bei Aquäduktenstenose. Der orgasmusassoziierte „Thunderclap“-Kopfschmerz und gelegentlich sog. gutartige Anstrengungskopfschmerzen können eine Subarachnoidalblutung imitieren.

#### Meningitis, Meningoëosis neoplastica, Meningoenzephalitis, Enzephalitis, Hirnabszess

► **Meningitis.** Die *bakterielle Meningitis* (vor allem Pneumo- und Meningokokken) kann nach vorausgehendem Krankheitsgefühl fast ebenso rasant einsetzen wie die schwere Subarachnoidalblutung mit stärksten diffusen Kopfschmerzen, Erbrechen und rascher Bewusstseinstrübung. Husten und körperliche Anstrengung exazerbieren den Schmerz (wie bei jeder meningealen Reizung). Das Fieber ist mit seltenen Ausnahmen schon initial hoch, und Meningitiszeichen (insbesondere Meningismus) sind bereits initial evident, können im tiefen Koma allerdings verschwinden.

#### Merke

Bei Verdacht auf bakterielle Meningitis bei somnolenten Patienten und Patienten mit fokalneurologischen Defiziten ist nach CT und Blutkultur die sofortige antibiotische Behandlung noch vor der beweisenden Lumalpunktion angezeigt.



*Virale Meningitiden*, aber auch die tuberkulöse Meningitis und Meningoëosis neoplastica beginnen meist weniger dramatisch und sind – vor allem bei geringem Meningismus – eher gegen Sinus- und Hirnvenenthrombosen, Subduralhämatom oder Gefäßdissektion als gegen eine Subarachnoidalblutung abzugrenzen. Fieber und andere allgemeine Entzündungszeichen differenzieren meist eindeutig.

► **Abgrenzung zur Enzephalitis.** Die Übergänge von der Meningitis zur klinisch manifesten Enzephalitis sind fließend; epileptische Anfälle, fokale Ausfälle, delirante Zustände und Eintrübung weisen darauf hin. Dominiert die Enzephalitis wie beim Herpes simplex oder die *Zerebritis* (Vorstadium *Hirnabszess*) wie bei einer septischen Streuung, stehen Meningitiszeichen und oft auch der Kopfschmerz gegenüber den zentralnervösen Symptomen/Befunden und evtl. Hirndruckzeichen (S.970) im Hintergrund.

#### Intrazerebrale Blutung

Bei einer intrazerebralen Blutung wird plötzlicher, aber meist weniger vernichtender Kopfschmerz von fokalen zentralnervösen Ausfällen wie Hemiplegie, Hemianopsie und akuten psychischen Ausnahmezuständen begleitet.

Nicht selten ist ein fokaler epileptischer Anfall zeitlich assoziiert. Erbrechen und Bewusstseinseintrübung kennzeichnen erhöhten Hirndruck, vor allem bei infratentorieller Blutung oder Ventrikeleinbruch. Meningismus fehlt oder ist eher gering ausgeprägt.

► **Differenzialdiagnostische Abgrenzung.** Wichtigste, mittels Notfall-CT zu klärende Differenzialdiagnosen sind die Gefäßdissektion mit ischämischem Hirninfarkt, ein blutender Hirntumor, die Sinus- oder Hirnvenenthrombose und eine hypertensive Krise. Blutungsursachen (Hypertonie, Amyloidangiopathie, Metastase, Gefäßmalformation) sind sorgfältig zu evaluieren.

## Karotis-/Vertebralidissektion

Der plötzliche und oft heftige Kopfschmerz ist typischerweise lokalisiert, einseitig im Hals- und/oder Gesichtsbereich bei Karotidisdissektion – dann meist mit ipsilateralem Horner-Syndrom – und im Nacken- und Hinterkopfbereich bei Vertebralidissektion. Begleitende oder nachfolgende Zeichen einer Ischämie sind nicht obligat. Selten verursacht die Karotidisdissektion als Folge der perivaskulären Einblutung im Schädelbasisbereich ipsilaterale kaudale Hirnnervenausfälle. Oft ist schon ein CT mit Angiografie diagnostisch; bei Unsicherheit sind eine MRT mit Einschluss des Halses sowie eine Dopplersonografie der kopfversorgenden Gefäße durchzuführen.

Auch das *Wallenberg-Syndrom* kann mit akutem Gesichtsschmerz und gleichzeitigem Horner-Syndrom beginnen, zeigt ipsilaterale kaudale Hirnnervenausfälle und eine gekreuzte dissozierte Sensibilitätsstörung.

## Ischämische Hirninfarkte

Intensive einseitige Gesichtsschmerzen zusammen mit dissoziertem Gefühlsverlust im Trigeminusbereich (nukleäre Trigeminusareale) (► Abb. 31.3) sind typisch beim

*Wallenberg-Syndrom*, Halbseitenschmerzen mit Gesichtsbeteiligung bei Thalamusinfarkten (*Déjerine-Roussy-Syndrom*). Beides sind Beispiele seltener, zentral generierter Gesichtsschmerzen (s. Kap. 31.4 Neuralgien).

*Transiente ischämische Attacken* und selbst *lakunäre Infarkte* können von stundenlangem, gelegentlich pulsierendem und lokalisiertem Kopfschmerz begleitet sein, ohne dass ein Verschluss großer Gefäße oder eine Dissektion vorliegt. Auch *Territorialinfarkte* gehen gelegentlich mit lästigen Dauerkopfschmerzen einher, die jedoch kaum das Ausmaß wie bei einer Hirnblutung erreichen.

## Akuter Okklusivhydrozephalus

Ein plötzlicher deliranter oder agitierter Ausnahmezustand zusammen mit oft heftigen Kopfschmerzen (und Erbrechen) ist typisch für den akuten Hydrozephalus bei Obstruktion im III. Ventrikel, z.B. bei Kolloidzyste oder Parasitenbefall (Zystizerkose, Echinokokkus), bei Aquäduktaufschluss, z.B. nach latenter kongenitaler Stenose, oder bei Arnold-Chiari-Malformation.

► **Differenzialdiagnostische Abgrenzung.** Die viel häufigere Subarachnoidalblutung oder eine bakterielle Meningitis können ebenso beginnen, wobei der Kopfschmerz im spektakulären Ausnahmezustand manchmal untergeht! Falls der Patient nicht psychiatrisch hospitalisiert wird, ist die Diagnose im CT/MRT leicht zu stellen.

Der partielle oder schleichende obstruktive Hydrozephalus verläuft unter dem Bild des chronischen Hirndrucksyndroms (S. 970). Der chronische Aresorptivhydrozephalus (Normaldruckhydrozephalus) verursacht keinen Kopfschmerz, der akute malresorptive Hydrozephalus nach Subarachnoidalblutung ist bezüglich der Kopfschmerzen kaum von der Blutung zu differenzieren.

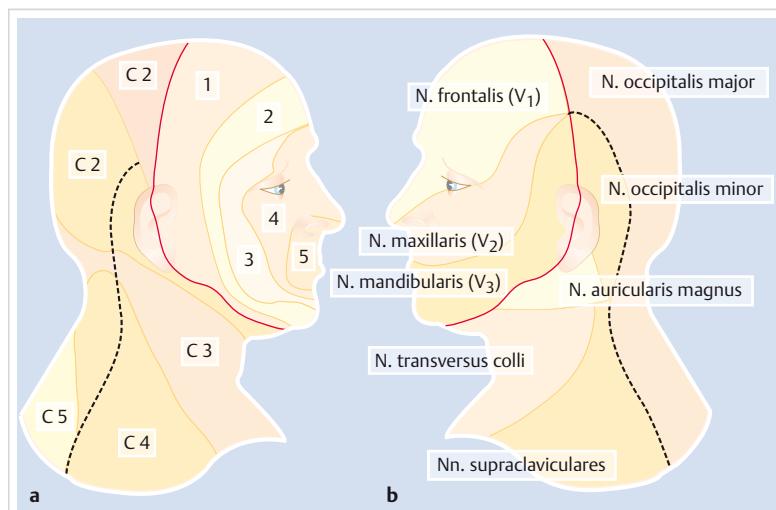


Abb. 31.3 Innervationsareale an Kopf und Hals.

- a Nach Spinalnervenwurzeln (Hinterkopf, Hals) und nuklearer Trigeminusrepräsentation (Gesicht).
- b Nach Hautnerven.

## Sinus- und Hirnvenenthrombosen

Eher schleichend einsetzender, aber hartnäckig über Tage und Wochen anhaltender, oft einseitiger dumpfer und halbwegs erträglicher Dauerschmerz kennzeichnet die aseptische Sinus- und/oder Hirnvenenthrombose. Jüngere Frauen sind relativ häufiger betroffen, nicht selten ohne hormonelle oder hämatologische Risikofaktoren. Die Diagnose ist im CT mit Angiografie leicht zu stellen. Komplizierende blutige venöse Infarkte sind häufig und äußern sich als epileptischer Anfall oder zerebrovaskulärer Insult. Rasche und lebensbedrohliche Verläufe sind selten.

### Merke

M!

Die Erstmanifestation eines Morbus Behcet ist unter einem derartigen Bild möglich, weshalb Aphthen, Schleimhautulzera und Iritiszeichen zu suchen sind.

### Merke

Selbst bei einschleichendem Hirndrucksyndrom ist Kopfschmerz meist nicht vordergründig; Benommenheit und Erbrechen sind häufiger. Stauungspapillen, Zentralskotome oder Gesichtsfeldeinschränkung, visuelle Obskurationen bis amblyope Attacken, pupillomotorische Störungen und Bradykardie sind Alarmzeichen.

V

## Subduralhämatom

Wegen des weiten Spektrums von Kopfschmerzen ist das akute und chronische Subduralhämatom bei allen außergewöhnlichen Kopfschmerzen zu evaluieren. Positionsabhängigkeit mit Kopfschmerzverstärkung entsprechend einem Hypoliquorrhösyndrom ist manchmal auffällig (Subduralhämatom als Folge einer chronischen Hypoliquorrhö). Fokale neurologische Zeichen fehlen meist. Allgemeine Verlangsamung, Antriebslosigkeit und vermehrtes Schlafbedürfnis hingegen können als bedrohliche Hirndruckzeichen dazukommen. Ein Trauma ist oft nicht eruierbar. Die Diagnose erfolgt durch Bildgebung.

## Hypoliquorrhösyndrom (sog. Liquorunterdrucksyndrom)

Wegweisend ist die unmittelbare Positionsabhängigkeit von dumpfen diffusen Kopfschmerzen, die in aufrechter Haltung innerhalb von Minuten stark werden, im Liegen aber innerhalb von Minuten verschwinden. Mehrwöchiger Verlauf verwischt die Anamnese manchmal in Richtung Dauerkopfschmerzen.

Häufigste Ursache ist eine passagere Durafistel nach Lumbalpunktion (sog. postpunktionelles Syndrom). Spontane Fisteln sind möglich. Das Schädel-MRT zeigt typischerweise ein pachymeningeales Kontrastmittel-Enhancement. Die CT-Myelografie kann zur Suche des Liquorlecks eingesetzt werden.

## Tumor und Pseudotumor cerebri (chronisches Hirndrucksyndrom)

Raumfordernde Prozesse wie Meningiom, Glioblastom oder Hirnmetastasen manifestieren sich häufiger in Form von epileptischen Anfällen oder fokalen Ausfällen als durch Dauerkopfdruck oder umschriebene Kopfschmerzen.

Beim *Hypophysenadenom* können chronische Stirnkopfschmerzen (zusammen mit Libidoverlust und Impotenz/ Amenorrhö) schweren endokrinen Störungen, Gesichtsfeldausfällen oder einer Kopfschmerzexazerbation bei Hypophysenapoplexie lange vorausgehen.

*Pseudotumor cerebri* heißt das Syndrom chronischer Hirndruckerhöhung ohne nachweisbare Raumforderung. Am ehesten liegt pathogenetisch eine venöse Abflussbehinderung zugrunde; manchmal ist das Syndrom infolge obstruktiver Sinusvenenthrombosen zu beobachten. Typischerweise sind junge adipöse Frauen betroffen. Hormonelle Antikonzeption und Einnahme von Tetrazyklinen sind Risikofaktoren. Auf chronischen, mäßigen wochenlangen Dauerkopfdruck folgen Visusstörungen und oft auch Abduzensparese. Die Bildgebung zeigt normale oder enge Ventrikel, der Liquordruck ist erhöht (über 30 cmH<sub>2</sub>O in Seitenlage), Drucksenkung bessert Kopfschmerz und Visus.

## Riesenzellarteriitis und andere Vaskulitiden

► **Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis).** Chronische, zermürbende, oft tageszeitlich fluktuierende Kopfschmerzen vorzugsweise der Schläfenregion bei älteren Patienten, die sich krank fühlen und auch so wirken, kennzeichnen diese Autoimmunerkrankung. Umschrieben druckdolente, oft geschwollene Arterien im Kopfbereich liegen zusammen mit stark erhöhter Blutsenkung die Diagnose. Die Temporalarterienbiopsie ist in unklaren Situationen und bei hohem Risiko einer langfristigen Steroidbehandlung nötig und muss vor der Steroidtherapie erfolgen (s. Kap. 22.6.3).

► **Tolosa-Hunt-Syndrom.** Typisch für diese fokale entzündliche (Autoimmun-?)Erkrankung ist ein konstanter bohrender Schmerz in/hinter einem Auge, nächtlich exazerbierend, begleitet oder wenige Tage später gefolgt von einer oder mehreren Augennervenparesen, manchmal auch einer Fühlstörung im ersten Trigeminusast und einer Sehstörung (N. opticus). Entzündliche Veränderungen im Sinus cavernosus, dargestellt in der MRT, sind die Regel. Unbehandelt dauert die Episode meist Wochen, auf systemische Steroide kommt es innerhalb eines Tages zu einer wesentlichen Besserung. Im Gegensatz zur Riesen-

zellarteriitis ist die Blutsenkung typischerweise normal. Rezidive sind möglich.

► **Andere Vaskulitiden.** Bei anderen Vaskulitiden (Periarteritis nodosa, Wegener-Granulomatose, Lupus erythematoses disseminatus, Sjögren-Syndrom, eosinophile Angitis, granulomatöse Angitis des Nervensystems, Morbus Behçet) und bei infektiösen Vaskulitiden (Lues meningo-vascularis, Neuroborreliose) stehen Kopfschmerzen meist nicht im Vordergrund.

### Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom

Morgendliche stundenlange dumpfe (Stirn-)Kopfschmerzen zusammen mit Tagesschläfrigkeit, nächtlichem Schnarchen, Übergewicht und/oder engen oberen Atemwegen (Polypen, Rachenmandeln, Makroglossie) lassen an ein Schlafapnoe-Syndrom denken, das auch ein unabhängiger vaskulärer Risikofaktor ist. Eine Abklärung in einem Schlaflabor ist dann indiziert.

### Epileptische Anfälle

Selten gibt es als Anfallsäquivalente („Hemicrania epileptica“) Sekunden bis Minuten dauernde, holo- oder hemikraniale schmerzhafte Hitze-, Kälte-, Krampf-, Stech- oder Pulssensationen, die jedoch meist auf den Körper übergreifen und von anderen Epilepsiezeichen begleitet sind.

Daneben können migraneartige oder unklassifizierbare Kopfschmerzen fokale epileptische Anfälle begleiten oder Anfällen folgen. Sie sind dann gegen Migräne mit Aura abzugrenzen.

### Posttraumatische Kopfschmerzen

Diese heterogene Gruppe von Kopfschmerzen bedarf nach schwerer Schädel- und/oder Hirnverletzung als erstes der Abklärung auf neurologische Spätfolgen wie chronisches Subduralhämatom, Okklusivhydrozephalus, chronischen Hirnabszess und Liquorfistel. Sodann sind Halswirbelsäulen-, Kopfgelenk- und Kiefergelenkverletzungen mit sekundären degenerativen Veränderungen zu evaluieren und Begleitbeschwerden wie Schwindel, Konzentrations- und Antriebsstörungen oder Depressionen abzuklären und ggf. zu behandeln. Schließlich sind die Kopfschmerzanamnese vor dem Unfall, der Kopfschmerzbeginn nach dem Unfall, berufliches und familiäres Umfeld, Unfallhergang und eine manchmal chronifizierend wirkende, unklare Versicherungssituation zu analysieren. Eine Chronifizierung durch den Übergebrauch akut wirksamer Schmerzmittel (an mehr als 10 Tagen monatlich) darf nicht übersehen werden.

### Merke

Bemerkenswert ist, dass schwere Schädel-Hirn-Verletzungen oft wenig Kopfschmerz verursachen und eher leichte Traumen hartnäckige schwere Dauerkopfschmerzen nach sich ziehen können.

### Zervikogene Kopfschmerzen

► **Klinik.** Ausgangs- und Schwerpunkt der meist bewegungsverstärkten Schmerzen ist der Nacken. Schmerzausstrahlung bis in Stirn und Augen (sog. *zervikozephales Syndrom*) sind möglich. Übergänge zum Spannungskopfschmerz sind fließend. Hohe Zervikalsyndrome können mit *Okzipitalisneuralgien* (s. Kap. 31.4.3) assoziiert sein. Aktive und passive Bewegungseinschränkung, lokale Druckdolzenzen zervikal und/oder okzipital sowie verspannte Nackenmuskulatur sind typisch. Klinisch ist der Übergang zur Migräne nicht selten und kann, zusätzlich zum eigentlichen zervikogenen Kopfschmerz, auch im Sinne eines zervikalen Triggers von Migräneattacken auftreten.

► **Differenzialdiagnostische Abgrenzung.** Im Gegensatz zur *Meningitis* mit blockierter Flexion sind beim vertebra-genen Syndrom vor allem Rotation/Abduktion eingeschränkt, die Flexion ist jedoch relativ frei. Die Bildgebung der Halswirbelsäule zeigt degenerative Veränderungen und ist auch zum Ausschluss von Diskuspathologien oder Metastasen indiziert.

### Kopf- und Gesichtsschmerzen bei ophthalmologischen, otorhinologischen, dentogenen und kieferorthopädischen Leiden

#### Augenheilkunde

- Das *akute Glaukom* ist die klassische Differenzialdiagnose akuter einseitiger Stirn- oder Gesichtskopfschmerzen; das meist gerötete Auge führt auf die Spur.
- Ähnlich schmerhaft kann die akute oder chronische *Iritis/Iridozyklitis* sein.
- Irisrubeose zusammen mit einem pathologischen Geräusch (subjektiv oder objektiv) ist typisch für die *Sinus-cavernosus-Fistel*, zusammen mit Chemosis oder Exophthalmus für die *Sinus-cavernosus-Thrombose*. Bei beiden kommt es früh zu Doppelbildwahrnehmungen.
- Bei unkorrigierten *Refraktionsanomalien und Heterophorien* ist der Stirnkopfschmerz deutlich belastungs-, d. h. vom Lesen abhängig und kann mit Unscharf- oder Doppelsehen vergesellschaftet sein.
- Beidseitige meist chronische Augenschmerzen und -räumung mit wechselhaftem Doppelsehen können eine *Augenmuskelmyositis* anzeigen.

- Akute Augenschmerzen ohne ophthalmologische Befunde kommen vor als Leitsymptom beim Tolosa-Hunt-Syndrom (S.970), bei *Riesenzellarteriitis* und prodromal zur diabetischen (ischämischen) Okulomotoriusparese.

### Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde

Akute und chronische sinusitische Kopf- oder Gesichtsschmerzen sind meistens leicht zu orten – mit Ausnahme der *Sinusitis sphenoidalis*, die diffus projizieren kann. Vornüberneigen des Kopfes verschlimmert den Schmerz bei akuten Sinusitiden oft. Vor allem aber kann die Sinusitis als „*Barosinus*“ dramatisch exazerbieren und fälschlicherweise an eine Meningitis oder Subarachnoidalblutung denken lassen. Verschattungen der Sinus in der Bildgebung sind diagnostisch.

V

### Zahnmedizin

- Zahnerkrankungen wie *Pulpitis*, *Periodontitis* oder *Zahnhalbszesse* verursachen gelegentlich schlecht lokalisierbare Gesichts-, seltener Kopfschmerzen und können so diagnostisch lange fehlleiten. Sie entgehen immer wieder der erstmaligen zahnärztlichen Abklärung.
- Umgekehrt werden hartnäckige Gesichtsschmerzen nicht selten als dentogen fehlgedeutet, mit der Folge nicht indizierter Zahnextraktionen. Auch Metastasen und Osteitiden der Mandibula, Sinusitis maxillaris, Nebenhöhlen- und Tonsillenkarzinome können zu Zahnschmerz führen.
- *Kiefergelenkarthropathien* und -dysfunktionen, oft pauschal als Costen-Syndrom bezeichnet, verursachen Schmerzen in der Kiefergelenk- oder Schläfenregion, in der Regel verstärkt durch Kauen, Sprechen und Aufeinanderbeißen der Zähne. Bewegungseinschränkung, lokale Druckdolzenzen und Bewegungsgeräusche sind wegweisend. Am häufigsten ist das myofasziale Schmerzsyndrom bei einer oromandibulären Dysfunktion.
- Differenzialdiagnostisch darf die *Riesenzellarteriitis* mit vaskulär-ischämischen muskulären Kauschmerzen (*Claudicatio masticatoria*) nicht außer Acht gelassen werden.

### Kopfschmerzen internistischer Ursache

- **Arterielle Hypertonie.** Kopfschmerzanfälle und Dauerkopfweh können hypertoniebedingt sein, weshalb die Blutdruckmessung zu jeder Kopfschmerzabklärung gehört. Allerdings verursacht eine leichte oder mäßige Hypertonie per se kaum Kopfweh. Pathogenetisch entscheidend ist vielmehr ein *akuter diastolischer Blutdruckanstieg* (über 25 %).

Kopfschmerzanfälle bei *hypertensiven Krisen* (DD maligne Hypertonie, Phäochromozytom, Prä-/Eklampsie) können von Zeichen einer hypertensiven Enzephalopathie

begleitet sein, deren bedrohlichste Manifestation die beidseitige Amaurose ist, neben Vigilanzstörungen und gelegentlichen Grand-mal-Anfällen. Bei wirksamer anti-hypertensiver Behandlung klingt das Kopfweh innerhalb von Stunden ab.

► **Metabolisch-toxische Ätiologie.** Metabolisch oder toxisch induzierte Kopfschmerzepisoden kommen bei Hypoglykämie, Dialyse, Hypoxie (Höhenkopfschmerz, CO-Intoxikation, Schlafapnoe-Syndrom), nach übermäßigem Alkoholkonsum, nach Nitrateinnahme sowie nach Drogenentzug vor. Eine metabolisch-toxische Auslösung einer patiententypischen Migräne ist häufig.

► **Schädelknochenerkrankungen.** Diese sind selten von Kopfschmerzen (und Klopfdolzenzen) begleitet, am ehesten noch das *Myelom* und der *Morbus Paget*.

### 31.3.2 Idiopathische Kopfschmerzen

*Episodisch* und *stereotyp* sind wichtige Stichworte zu den meisten idiopathischen Kopfschmerzen (► Tab. 31.1). Dem ist hinzuzufügen, dass auch symptomatische Kopfschmerzen episodisch auftreten können, so bei rezidivierenden Sinusitiden, zervikogenen vertebraalen Syndromen, hypertensiven Krisen (Phäochromozytom) und selten bei transienten ischämischen Attacken. Auch Kopfweh bei Riesenzellarteriitis fluktuiert manchmal stark bis zu fast schubartig-periodischem Verlauf.

Charakteristisch für die Migräne ist jedoch eine größere intraindividuelle Ähnlichkeit zwischen den Episoden.

#### Migräne ohne Aura

► **Definition.** Die Migräne ohne Aura ist durch wiederkehrende, 4–72 h dauernde Anfälle von oft einseitigen und pulsierenden Kopfschmerzen, verstärkt durch körperliche Anstrengung und assoziiert mit Nausea und/oder Erbrechen sowie allgemeiner Reizbarkeit mit Licht- und Lärmscheu definiert. Typische *Anfallsauslöser* sind Alkohol, Stress und Entspannung nach Stress, Menstruation, ausgelassene Mahlzeiten und zervikogene Schmerzen.

► **Klinik.** Der Anfall imponiert wie eine Allgemeinerkrankung. Das Rückzugsbedürfnis ist typisch, im Gegensatz zur Situation etwa beim Cluster-Kopfschmerz. Schlaf kupiert die Migräne nicht immer, Hinlegen im Dunkeln lindert aber typischerweise. Diagnostische Feinheiten sind den Kriterien der internationalen Kopfschmerzgesellschaft zu entnehmen (<http://www.ihc-classification.org/de/>).

► **Diagnostik.** Es wird manchmal diskutiert, inwieweit eine typische Migräne neurologisch abklärungsbedürftig sei. Große bildgebend evaluierte Patientenserien erbrach-

ten nur eine geringe Ausbeute an vaskulären oder anderen Anomalien. Auch bei typischer Anamnese und normalem neurologischem Befund sollte einmalig eine Bildgebung (MRT) durchgeführt werden. Auch ist die Diagnose bei jeder Atypie oder Veränderung in Aura, Anfallsablauf oder bei Behandlungsresistenz zu überprüfen.

► **Differenzialdiagnostische Abgrenzung.** Der *erste Migräneanfall* – vom jugendlichen bis ins höhere Alter möglich – ist nicht immer leicht von symptomatischen Kopfschmerzen zu unterscheiden und muss manchmal entsprechend abgeklärt werden.

Aber auch bei etablierter Migräne gibt es Ungewissheiten. Migränepatienten sind nicht gegen eine Meningitis oder Subarachnoidalblutung mit akutem Kopfweh gefeit. Es gilt wie immer, daran zu denken und dann nach Meningismus oder zentralnervösen Symptomen zu suchen.

### Merke



Jeder abnorm lange oder abnorm starke Migräneanfall ist zu hinterfragen!

Typischerweise beginnen akute Allgemein-, aber auch Hirnerkrankungen, wie z.B. ein Hirninfarkt oder Multiple-Sklerose-Schub, beim Migränepatienten mit einer – oftmals prolongierten – Migräne. MS-Patienten haben auch außerhalb von Schüben gehäuft Migräne und Spannungskopfschmerzen.

## Migräne mit Aura

► **Klinik.** Klassisches Grundmuster ist eine 30-minütige fokale zentralnervöse Symptomatik, am häufigsten das von einem Punkt aus wachsende Flimmerskotom, gefolgt von Kopfschmerzen und Begleiterscheinungen wie bei der Migräne ohne Aura. Andere, oft aufeinander folgende Aura-Symptome sind einseitiges Kribbeln/Taubheitsgefühl, ausgeprägte Wortfindungsstörungen oder – selten – einseitige Lähmungen. Die Aura ist sehr variabel und der Kopfschmerz längst nicht immer halbseitig.

► **Differenzialdiagnostische Abgrenzung.** Analog zur Migräne ohne Aura gilt, dass eine abnorm lange (über 60 min), dann meist den Kopfschmerzbeginn überdauernde Aura auf eine *andere zentralnervöse Erkrankung* verdächtig ist, sei es einen ischämischen Infarkt, einen MS-Schub, eine Hirvenenthrombose oder eine vaskuläre Malformation mit Einblutung.

Gesichtsfeld- oder Körperseitenwechsel der Aura spricht gegen eine zugrunde liegende strukturelle Anomalie sowie gegen zwei wichtige Differenzialdiagnosen mit repetitiven Störungen: fokale Epilepsie und transiente ischämische Attacken.

- **Fokale epileptische Anfälle** sind an der schnellen Ausbreitung, am gelegentlichen Übergang in generalisierte Anfälle, an prolongierten zentralnervösen Befunden (Todd-Parese) und an meist geringen Kopfschmerzen erkennbar oder im EEG. Das „Marching“, d.h. die Ausbreitung der fokalen Symptome ist bei der Migräne-Aura langsamer und wird pathophysiologisch durch eine „Cortical spreading Depression“ erklärt.

- Bei den *transienten ischämischen Attacken* (TIA) fehlt das „Marching“ weitgehend, und auch das Kopfweh steht – falls vorhanden – gegenüber dem Ausfallsyndrom im Hintergrund. Zudem zeigen Lähmungen viel häufiger eine TIA als eine Migräne-Aura an. Ausnahmen sind die seltenen Migränesonderformen der familiären hemiplegischen Migräne und der ophthalmoplegischen Migräne.

*Isolierte Flimmerskotome*, auch „Migräne-Aura ohne Kopfweh“ genannt, sind bei älteren Patienten häufig und oft schwierig von transienten ischämischen Attacken abzugrenzen. Sie sind im Zweifelsfall wie eine solche abzuklären und zu behandeln. Die Verlaufsbeobachtung klärt in der Regel die Diagnose.

Die sehr seltene *monokuläre Aura* (retinale Migräne) ist schwierig verifizierbar und differenzialdiagnostisch sorgfältig von transienten ischämischen Attacken (Amaurosis fugax) und retinalen Erkrankungen abzugrenzen.

## Migräne mit Hirnstamm-Aura (vormals Basilarismigräne) und andere Sonderformen der Migräne mit Aura

► **Klinik und Abgrenzung.** Die Migräne mit Hirnstamm-Aura (vormals Basilarismigräne) ist eine Ausschlussdiagnose und wird wahrscheinlich zu häufig diagnostiziert. Eine Abgrenzung von epileptischen Ereignissen und Durchblutungsstörungen ist zwingend. Die Aura präsentiert sich als eine verwirrende Vielfalt von Sehrinden- und Hirnstammsymptomen (Augenflimmern, Schwindel, Ohrensausen, Doppelzehen, Gesichtskribbeln, verwischte Sprache, Gangunsicherheit, Verwirrtheit) und kann in Somnolenz oder sogar ins Koma übergehen. Dann gehen alle Symptome einschließlich der Kopfschmerzen in der nachfolgenden Amnesie verloren. Da diese Form bei Jugendlichen häufiger ist, stehen dann besondere differenzialdiagnostische Probleme mit ZNS-Intoxikationen im Vordergrund. In höherem Alter ist der Hirnstamminhalt die wichtigste Differenzialdiagnose, aber auch Basilaristhrombose, foudroyante Meningitis, Herpeszephalitis und Subarachnoidalblutung sind zu berücksichtigen.

Meist treten beim jugendlichen Patienten später andere Migränetyphen auf, und die Basilarismigräneattacke bleibt singulär oder die seltene Ausnahme.

► **Andere Sonderformen.** Die *hemiplegische Migräne* ist ein seltenes, dramatisches Leiden, das sporadisch auftreten kann oder als *familiär hemiplegische Migräne* autosomal-dominant vererbt wird und durch eine Hemiparese in der Aura-Phase definiert ist. Oft hält die Hemiparese wie bei einer Migräne mit prolongierter Aura sehr lange an, d. h. über 60 min bis 7 Tage. Die Abgrenzung gegenüber einem Migräneinfarkt ist dann zwingend erforderlich. Differenzialdiagnostisch sind auch „Stroke-like Episodes“ bei *mitochondrialer Zytopathie* (MELAS) zu bedenken.

Die sehr seltene *ophthalmoplegische Migräne* ist durch stunden- bis tagelange Doppelbilder (bei Augenmuskel-lähmung) nach einer Kopfweheepisode gekennzeichnet. Fast immer liegen strukturelle Läsionen (Aneurysmata usw.) zugrunde, weshalb die Diagnose nur per exclusio-nem zu stellen ist und die pathophysiologische Zugehö-rigkeit zum migränen Formenkreis zweifelhaft er-scheint. Das Tolosa-Hunt-Syndrom (S.970) und die dia-betische Okulomotoriusparese beginnen ähnlich, dauern aber unbehandelt wochenlang.

## Spannungstypkopfschmerzen

► **Klinik.** Spannungstypkopfschmerz ist sozusagen der „eigenschaftslose“ Antipode der Migräne, weil er ohne Sinnesüberempfindlichkeit ist, in der Schmerzintensität fast immer milde (bis mäßig) und von körperlicher Aktivität nicht beeinflusst wird. Stress und Müdigkeit verstärken, Analgetika aller Art bessern ihn rasch. Der drückende und diffuse Schmerz hält stunden-, oft auch tagelang an; die Anzahl der „Kopfwehtage“ grenzen episodischen von chronischem – über 180 Tage pro Jahr – Spannungskopf-schmerz ab.

► **Differenzialdiagnostische Abgrenzung.** Viele Migränepatienten leiden gehäuft an Spannungskopfschmerzen, und es gibt fließende Übergänge mit Verwischen des re-gelhaften Migränezeitmusters, die dann als chronische Migräne diagnostiziert werden können. Lärm- und Licht-scheu gehören nicht zum Spannungskopfweh, Übelkeit ist ungewöhnlich, und Erbrechen zeigt den Übergang in Migräne oder eine Fehldiagnose an. Internistische Erkran-kungen, chronische Sinusitiden, chronisches Glaukom, Riesenzellarteriitis, chronische Meningitiden/Meningo-sen/Hirnabszesse und Hirnvenenthrombosen sind bei neu einsetzenden hartnäckigen Spannungskopfschmerzen zu bedenken. Hirntumoren wie Meningiom oder Me-tastasen manifestieren sich entgegen weit verbreiteter Meinung viel häufiger mit epileptischen Anfällen als mit chronischem Kopfweh.

Die meisten Menschen erleben gelegentliche Spannungskopfschmerzen als harmlose Alltagsbefindlichkeits-störung, eine konfliktträchtige Minderheit mit häufigen oder chronischen Schmerzen kann jedoch auch den Spezialisten aufs Äußerste fordern und psychosoziale Ursachen

und ebensolche Folgen sollten aktiv gesucht wer-den. Die Patienten sind von Zeit zu Zeit klinisch zu untersuchen, da gerade sie der Gefahr einer übersehenen inter-kurrent eingeschlichenen neurologischen oder internisti-schen Erkrankung ausgesetzt sind.

## Medikamentenübergebrauchskopf-schmerzen



### Merke

Diese Kopschmerzart ist meist eine Komplikation der Migräne, präsentiert sich phänotypisch wie ein chrono-nischer Spannungstypkopfschmerz mit migränenösen Exazerbationen und ist – zahlenmäßig – die wichtigste Differenzialdiagnose.

Eine häufige Einnahme akut wirksamer Schmerzmedika-mente, und dazu zählen in diesem Fall auch chronisch ap-plizierte Opioide, erzeugen nach einem Intervall von Wo-chen bis Jahren chronische Kopfschmerzen, die gegen-über einer Prophylaxe weitestgehend therapieresistent sind. Die Grenze liegt bei 10, bei wenigen Substanzen auch bei 15 Einnahmetagen monatlich. Ein Ausschluss zu-grunde liegender sekundärer Kopfschmerzen ist uner-lässlich.

## Cluster-Kopfschmerz, chronische paroxysmale Hemikranie und andere trigeminoautonome Kopfschmerzen

► **Klinik.** Die Abgrenzung zur (viel häufigeren) Migräne ist meist eindeutig, wenn das *Zeitmuster* und die extreme Schmerzintensität als entscheidende Kriterien beachtet werden: In einer mehr- bis vielwöchigen Periode („Clus-ter“) folgen die Anfälle Schlag auf Schlag, bis zu 8-mal in 24 h, aber mindestens einmal in 48 h, typischerweise auch aus dem Schlaf. Der Schmerzanstieg ist rasanter als bei Migräne, die Dauer mit meist einer Stunde (maximal 3) aber deutlich kürzer. Die einseitig an Schläfe oder Ge-sicht lokalisierten, selten die Seite wechselnden Schmerzen sind unerträglich. Sie erzeugen Unruhe bis Agitation und führen immer wieder zum Suizid. Die Begleitzeichen ipsilaterale Augenrötung, Augentränen, verstopfte Nase und manchmal Horner-Syndrom sind diagnostisch hilf-reich, kommen aber auch bei Migräne und anderen Kopf-wehtypen (s.u.) vor. Das Horner-Syndrom muss, zumal bei der ersten Attacke, an eine Karotisdissektion oder das seltene Raeder-Syndrom (s. Kap. 31.4.4) denken lassen.

**Merke****M!**

Das Zeitmuster des Cluster-Kopfschmerzes ist derart charakteristisch, dass es wenig differenzialdiagnostische Probleme zu symptomatischen Kopfschmerzen gibt, eine Bildgebung bei Erstdiagnose ist dennoch zwingend.

► **Chronische paroxysmale Hemikranie.** Diese ist gekennzeichnet durch häufigere und kürzere Attacken als beim Cluster-Kopfschmerz. Bedeutsam ist das meist rasche Verschwinden unter Indometacin.

Dasselbe gilt für die *Hemicrania continua*, einen einseitigen Dauerschmerz mit Exazerbationen.

Als SUNCT (Short-lasting neuralgiform Headache with conjunctival Injection and Tearing) wird ein Indometacin-negativer trigeminoautonomer Kopfschmerz mit sehr vielen, sehr kurzen Attacken und starken autonomen Störungen bezeichnet.

► **Hypnic Headache.** Ähnlich dem Cluster-Kopfschmerz, nur in höherem oder hohem Lebensalter, mit *holozephaler* Lokalisation und ohne autonome Zeichen wecken diese Schmerzen den Patienten über Wochen bis Monate. Tagsüber ist der Patient beschwerdefrei. Koffein am Abend kupiert meist prompt.

### **Thunderclap-, Anstrengungs- und Orgasmuskopfschmerz**

Diese Sonderformen idiopathischer Kopfschmerzen spielen vor allem in der Differenzialdiagnose der Subarachnoidalblutung (S.968) eine Rolle und sind dort speziell erwähnt.

## **31.4 Neuralgien im Kopfbereich**

► **Definition.** Neuralgien sind Schmerzen im Ausbreitungsgebiet eines sensiblen Nervs mit besonderem Schmerzcharakter: einschießend, oft elektrisierend (Neuralgie sensu strictu) oder aber „neuralgiform“, d. h. anhaltend brennend, stechend oder messerartig schneidend. Im Kopfbereich gibt es typische Neuralgien (s. Kap. 31.1.1), die meist leicht von andersartigen Kopf- oder Gesichtsschmerzen abgrenzbar sind. Neuralgien und neuralgiforme Gesichtsschmerzen sind meist Folge einer peripheren Nervenläsion und nur selten zentralnervöser Genese (s. Kap. 31.4.5).

### **31.4.1 Idiopathische und symptomatische Trigeminusneuralgie**

► **Klinik.** Die seriell einschießenden, messerscharfen und oft auch elektrisierenden Schmerzen, die stereotyp und einseitig stets am selben Ort, meist im mittleren und/oder unteren Gesicht (zweiter/dritter Trigeminusast) (► Abb. 31.3) auftreten, machen die Trigeminusneuralgie unverkennbar. *Triggerpunkte* in der Schmerzzone sind typisch; am häufigsten lösen Kauen und Sprechen Attacken aus, weshalb die Patienten, falls schwer betroffen, Gewicht verlieren und vereinsamen können. Im Attackenintervall sind die Patienten schmerzfrei oder seltener – nach besonders heftigen Salven – von Kribbeln oder bohrendem Wundgefühl am selben Ort geplagt.

Bei betagten Patienten und normalem neurologischem Befund ist die Neuralgie am ehesten „*idiopathisch*“. Nach anfänglich fluktuierendem Verlauf mit einer oder zwei Spontanremissionen wird die Krankheit oft zum unerträglichen Dauerleiden, das teils nur noch neurochirurgisch, falls möglich mit nicht läsionierenden Verfahren oder aber einer Operation nach Janetta zu kurieren ist.

Trigeminusneuralgien bei jüngeren Patienten mit Lokalisation im ersten Trigeminusast und mit Sensibilitätsausfällen im Trigeminusbereich sind meist *symptomatisch*, d. h. Folge einer strukturellen Läsion und manchmal dentogen bedingt. Symptomatische Trigeminusneuralgien haben oft einen chronisch dumpf-bohrenden („neuralgiform“) Schmerzcharakter mit Exazerbationen, sind aber kaum je einschießend.

► **Differenzialdiagnostische Abgrenzung.** Differenzialdiagnostisch steht bei jüngeren Patienten ein Multiple-Sklerose-Schub an erster Stelle; diese Neuralgien sind nach einigen Wochen bis Monaten selbstlimitierend. Postherpetische Neuralgien sind meist durch Hautveränderungen gekennzeichnet. Neuralgiforme Schmerzen begleiten häufig auch andere *Trigeminusneuropathien*, seien sie viraler Genese, druckbedingt bei Knochenmetastasen, Neurinomen oder autoimmun-entzündlicher Genese und dann oft beidseitig, wie z. B. bei der Sklerodermie. Bei Trigeminusneuropathien im zweiten oder dritten Trigeminusast beim jungen Menschen ist die dentogene Ursache mit forcierteter Bildgebung und Überweisung zum Spezialisten auszuschließen.

### **31.4.2 Idiopathische und symptomatische Glosopharyngeusneuralgie**

Bei diesem seltenen Leiden haben die einseitigen Schmerzen einen ähnlichen Charakter wie bei der Trigeminusneuralgie, aber eine andere Lokalisation. Bei der „äußeren Form“ sind die Attacken hinter dem Kieferwinkel, bei der „inneren Form“ tief im Ohr, Rachen oder Zun-

gengrund lokalisiert. *Trigger* sind vor allem Schlucken und Husten, aber auch Sprechen.

Entzündliche und raumfordernde Schädelbasisprozesse wie auch die Karotisdissektion zeigen zusätzlich entsprechende neurologische Befunde.

### 31.4.3 Occipitalis-major-/minor-Neuralgie

Unter der Diagnose „Okzipitalisneuralgie“ werden oft Einklemmungsneuropathien dieser Nerven (► Abb. 31.3) sowie das – kaum davon unterscheidbare – radikuläre Reizsyndrom C2 (C3) subsumiert. Die Diagnose ist oftmals falsch, weil gegen den Hinterkopf ausstrahlende spondylogene Schmerzen bei Zervikalsyndrom sehr ähnlich sind und durch die obsolete Okzipitalis-Exhairese auch vorübergehend beseitigt werden. Tatsächlich sind „Okzipitalisneuralgien“ oft mit Zervikalsyndromen assoziiert, und die bewegungsprovozierten einschießenden neurogenen Schmerzen sind nicht leicht von rheumatologischen Schmerzen am gleichen Ort abzugrenzen. Die Schmerzen bei der Okzipitalisneuralgie sind stereotyper, streng einseitig, durch abnorme Tinel-Empfindlichkeit des Nervs am Durchtrittspunkt und nicht selten durch Kribbeln oder Berührungsmissempfindungen im Ausbreitungsgebiet des Nervs gekennzeichnet. Die Lokalanästhesie am Tinel-Punkt beseitigt die Symptome für eine Weile und unterstützt dadurch die Verdachtsdiagnose.

### 31.4.4 Seltene Neuralgien im Gesichtsbereich, neuralgiforme Schmerzen bei Hirnnervensyndromen

Die *Optikusneuritis* wird oft von intensiven Augenbewegungs- oder oberen Gesichtsschmerzen angekündigt und/oder begleitet. Dies gilt auch für die diabetische, durch eine mikroangiopathische Ischämie bedingte *Okulomotoriusparese*. Ähnlich beginnen können auch das *Tolosa-Hunt-Syndrom* (Painful Ophthalmoplegia), die *Riesenzellarteritis*, eine *Sinus-cavernosus-Fistel* oder -Thrombose (im Frühstadium) und das *Gradenigo-Syndrom* (Pyramiden spitzenabszess mit Trigeminus- und Abduzensausfall).

Das *Raeder-Syndrom* manifestiert sich ebenfalls mit einseitigen Stirn- oder Augenschmerzen, ist jedoch durch Fühlminderung im N.-frontalis-Bereich (► Abb. 31.3) und durch ein ipsilaterales Horner-Syndrom definiert. Differenzialdiagnosen sind ein abortives Wallenberg-Syndrom, beginnender Sinus-cavernosus-Prozess sowie vor allem die Karotisdissektion (S.969) mit typischem akutem Gesichtsschmerz auf der Horner-Seite.

Die seltene *Aurikulotemporalisneuralgie* verdient den Namen nicht, da die Brennschmerzen im Kinnbereich vorwiegend durch abnorme Schweißsekretion wegen

falsch reinnervierter Ganglion-oticum-Efferenzen (Haut statt Parotis) zustande kommen.

Hingegen sind die prämonitorischen oder begleitenden tief mental lokalisierten einschießenden Schmerzen beim *Zoster oticus* oder gelegentlich beim *Hemispasmus facialis* auf eine *Neuralgie des N. intermedius* (Hunt-Neuralgie) zurückzuführen. Gefühlsausfall und/oder Triggerpunkt am inneren Gehörgang belegen die Diagnose. Ob auch die prä- oder retroaurikulären Dauerschmerzen bei der durch Borrelien verursachten oder idiopathischen (Bell-)Fazialisparese damit zusammenhängen, ist unbekannt.

Bei der seltenen *N.-laryngeus-superior-Neuralgie* lösen Schlucken, Sprechen oder Halsbewegungen einschießende Schmerzen im seitlichen Halsdreieck aus. Beweisend ist ein Trigger am seitlichen unteren Larynx. Die Abgrenzung zur *Glossopharyngeusneuralgie* ist schwierig.

### 31.4.5 Traumatische Neuralgien, Anaesthesia dolorosa und zentrale Gesichtsschmerzen

► **Traumatische Neuralgien.** Druck- oder Kontusionsläsionen, seltener auch ischämische (z. B. nach Angiografie) oder entzündliche (z. B. bei Sinusitis) Läsionen einzelner Trigeminusäste sind anamnestisch und anhand der Begleitumstände (z. B. Narben) leicht auszumachen und zudem immer mit sensiblen Störungen im Bereich der neuralgiformen Schmerzen und oft auch mit abnormer Tinel-Empfindlichkeit am Austrittspunkt assoziiert.

► **Anaesthesia dolorosa.** Intensive einseitige Gesichtsschmerzen und ipsilateraler dissoziierter Fühlverlust im Trigeminusbereich (► Abb. 31.3) treten typischerweise zusammen mit anderen Hirnstammzeichen beim Wallenberg-Syndrom auf. Auch Thalamusläsionen können diese zentralen, meist quadrantischen oder halbseitigen Schmerzsyndrome verursachen, wie im Abschnitt Ischämische Hirninfarkte (S.969) dargestellt. Syringobulbie und Tabes dorsalis sind weitere, seltene Ursachen für zentrale Gesichtsschmerzen, die im neurologischen Kontext jedoch kaum verkannt werden können. Bei isolierten Schmerzsyndromen ohne neurologischen Befund ist der Übergang zu den sog. atypischen Gesichtsschmerzen (s. Kap. 31.5) fließend. Eine entsprechende Läsion ist in der Bildgebung zu suchen.

### 31.5 Anhaltende idiopathische Gesichtsschmerzen (atypische Gesichtsschmerzen)

Umschriebene oder auch diffuse Gesichtsschmerzen sind manchmal differenzialdiagnostisch sehr hartnäckig und bei noch so umfangreicher neuro-, rhino- und ophthalmologischer Abklärung nicht genauer einzugrenzen.

Mangels besseren Wissens werden sie als atypische Gesichtsschmerzen, nach der aktuellen Klassifikation der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft als anhaltende idiopathische Gesichtsschmerzen, bezeichnet. Wahrscheinlich sind oft somatoforme Störungen im Spiel. Die Beschwerden verlaufen episodisch oder chronisch wie Spannungskopfschmerzen und sprechen auch häufig auf dieselbe Behandlung an.

## Literatur

### ► Übersichts- und Originalarbeiten

- [1] Ducros A, Bousser MG. Thunderclap Headache. BMJ 2013; 346: e8557
- [2] McMahon S, Koltzenburg M, Tracey I, Turk D, eds. Wall and Melzack's Textbook of Pain. 6th ed. Elsevier; 2013
- [3] Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, Goadsby PJ, Ramadan NM, eds. The Headaches. 3rd. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006
- [4] Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, eds. Principles of Neurology. 10th. ed. New York: McGraw-Hill; 2014
- [5] Sandrini G, Friberg L, Coppola G et al.; European Federation of Neurological Sciences. Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache (2nd. ed.). Eur J Neurol 2011; 18: 373–381
- [6] Schoenen J, Dodick DW, Sárdor PS. Comorbidity in Migraine. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011
- [7] Schoenen J, Sárdor PS. Headache with focal neurological signs or symptoms: a complicated differential diagnosis. Lancet Neurol 2004; 3: 237–245
- [8] Siccoli MM, Bassetti CL, Sárdor PS. Facial pain: clinical differential diagnosis. Lancet Neurol 2006; 5: 257–267

### ► Leitlinien

- [9] Duncan CW, Watson DP, Stein A; on behalf of the Guideline Development Group. Diagnosis and management of headache in adults: summary of SIGN guideline. BMJ 2008; 337: a2329
- [10] Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. Cephalgia 2013; 33: 629–808
- [11] Institute for Clinical Systems improvement. Health care guideline. Diagnosis and Treatment of Headache. 2013. Summary im Internet: [http://www.icsi.org/\\_asset/vfg8tz/HeadacheES.pdf](http://www.icsi.org/_asset/vfg8tz/HeadacheES.pdf); Stand: 05.04.2016
- [12] Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A et al. EHF Committee. European Headache Federation consensus on technical investigation fo primary headache disorders. J Headache Pain 2015; 17: 5
- [13] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Headache in over 12 s: diagnosis and management. NICE guidelines (CG 150). Im Internet: [www.nice.org.uk/guidance/cg150](http://www.nice.org.uk/guidance/cg150)
- [14] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of headache in adults. A national clinical guideline. 2008. Im Internet: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign107.pdf>; Stand: 05.04.2016

## Kapitel 32

### Schmerzen im Bereich des Thorax

32.1	Überblick und Einteilung	980
32.2	Differenzialdiagnostisches Management	982
32.3	Vom Herzen ausgehende Schmerzen	986
32.4	Von den Gefäßen ausgehende Schmerzen	1006
32.5	Von der Pleura ausgehende Schmerzen	1007
32.6	Interkostale Schmerzen	1014
32.7	Von Gelenken bzw. Wirbelsäule ausgehende Schmerzen	1014
32.8	Muskuloskelettale Thoraxschmerzen	1014
32.9	Vom Ösophagus ausgehende Schmerzen	1014
32.10	Andere thorakale Schmerzursachen	1014

# 32 Schmerzen im Bereich des Thorax

F. R. Eberli, K. E. Bloch, S. Ulrich; unter früherer Mitarbeit von E. W. Russi

## 32.1 Überblick und Einteilung



### Kernpunkte

- Thoraxschmerzen können von thorakalen Organsystemen (Herz, Pleura/Lunge, Aorta Ösophagus) oder Muskeln, Skelett oder Nervenreizungen ausgehen.
- Der Thoraxschmerz ist das Leitsymptom von wichtigen Notfällen der Inneren Medizin: dem Myokardinfarkt/akuten Koronarsyndrom, der Lungenembolie, der Aortendissektion und dem Pneumothorax. Ein rasches Vorgehen ist beim akuten Thoraxschmerz daher unabdingbar.
- Eine exakte Anamnese hinsichtlich Art (Druck, reißend, atemabhängig), Dauer und Lokalisation der Schmerzen sowie weiterer Leitsymptome (vor allem Dyspnoe) bzw. Begleitsymptome (Übelkeit, neurologische Ausfälle) erlaubt in vielen Fällen eine Zuordnung zu den verschiedenen Organ systemen.
- Zur Diagnostik eines unklaren akuten Thoraxschmerzes gehören immer die Aufzeichnung eines Elektrokardiogramms sowie die Enzymdiagnostik (Serummarker für Myokardschädigung). Bei dringendem Verdacht auf eine Lungenembolie oder eine Aortendissektion ist eine Angio-CT indiziert, bei Pneumothoraxverdacht ein Röntgenbild.

- Eine rasche Diagnosestellung ist entscheidend, um eine zeitgerechte und korrekte Therapie einleiten zu können.

Thoraxschmerzen werden häufig als Herzschmerzen empfunden. In der Tat manifestieren sich schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen, wie die akute Myokardischämie oder die Aortendissektion, mit Thoraxschmerzen. Schmerzen im Bereich des Thorax können aber grundsätzlich von allen Organen des Thorax stammen. Die ernsthaftesten pulmonalen Krankheiten, die Thoraxschmerzen verursachen, sind die Lungenembolie und der Pneumothorax. Daneben rufen viele andere kardiale, vasculäre und pulmonale Erkrankungen, aber auch Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und des muskuloskeletta len Apparates Thoraxschmerzen hervor (► Tab. 32.1). Thoraxschmerzen sind häufig verbunden mit Dyspnoe und einem Angstgefühl, und umgekehrt können Angst oder andere Emotionen selber Thoraxschmerzen auslösen. ► Tab. 32.2 fasst die häufigsten und einige seltene, folgenreiche Ursachen zusammen.

Tab. 32.1 Differenzialdiagnose der Thoraxschmerzen.

	Art	Dauer	Lokalisation
<b>Herz</b>			
Angina pectoris (Myokardischämie)	dumpfes Druckgefühl, „wie ein schweres Gewicht auf der Brust“, Klemmen, Ziehen und Brennen	stabile Angina pectoris: kurz dauernd < 5 min instabile Angina pectoris: wechselhaft 5 min bis anhaltend	retrosternal, linksthorakal oder bandförmig, ausstrahlend in Schulter/Arm (links > rechts, meist ulnarseitig), Hals/Unterkiefer, Oberbauch (selten Rücken)
Myokardinfarkt	vernichtendes Druck- und Engegefühl, Dyspnoe	abrupter Beginn, meist > 30 min andauernd	retrosternal, bandförmig um Brust, Oberbauch, ausstrahlend in Schulter/Arm, Kiefer
Stresskardiomyopathie (Tako-Tsubo-Syndrom)	vernichtendes Druck- und Engegefühl, Dyspnoe	abrupter Beginn, oft nach emotionalem Stress, > 30 min anhaltend	retrosternal, bandförmig um Brust ausstrahlend
Pericarditis sicca	scharf, stechend, schneidend, atem-, positions- und bewegungsabhängig (Schmerzzunahme im Liegen und bei Husten und Inspiration)	über Stunden anhaltend	oft retrosternaler Beginn, oft Ausstrahlung in Nacken, Schulter
Aortenklappenstenose	belastungsabhängiges dumpfes Druckgefühl, oft mit Dyspnoe verbunden	kurz dauernd 5–10 min	siehe Angina pectoris
Rhythmusstörungen (tachykardes Vorhofflimmern, Tachykardien)	stechende Schmerzen in Ruhe auftretend	Verschwinden mit Stopp der Rhythmusstörung	retrosternal, in Hals ausstrahlend

Tab. 32.1 Fortsetzung

Art		Dauer	Lokalisation
<b>Aorta</b>			
Aortendissektion	vernichtend, reißend, schneidend	abrupter Beginn, anhaltende Intensität	retrosternal und/oder interskapulär
<b>Lunge/Pleura</b>			
massive Lungenembolie	dumpf, verbunden mit Atemnot, typisch: Tachykardie, gelegentlich: Synkope	abrupter Beginn, anhaltend	retrosternal
kleine oder mittlere Lungenembolie verbunden mit Lunginfarkt	stechend, reibend, evtl. atemabhängig, typisch: Tachykardie, Hämoptoe	anhaltend	substernal oder über betroffenem Lungenabschnitt
Pneumothorax	atmabhängig, scharf, verbunden mit Dyspnoe	abrupter Beginn, anhaltend	betrifft eine Thoraxhälfte
Pleuritis	stechend, atemabhängig	anhaltend bis mehrere Tage	über betroffenem Lungenabschnitt
Pneumonie	stechend, atemabhängig (bei Begleitpleuritis) oder Druckgefühl, verbunden mit Fieber, Dyspnoe und produktivem Husten	anhaltend	über betroffenem Lungenabschnitt
<b>Ösophagus</b>			
Refluxösophagitis	brennend, evtl. Angina-pectorisähnlich („Heart Burn“), Verstärkung postprandial und im Liegen; von Sodbrennen begleitet	Minuten bis Stunden	substernal, epigastrisch
Ösophagospasmus	klemmend, manchmal brennend, Druckgefühl, Dysphagie	einige Minuten anhaltend	retrosternal
Ösophagusruptur	vernichtend, nach heftigem Brechreiz, evtl. Fieber- und Schocksymptomatik	anhaltend	retrosternal mit Ausstrahlung in den Rücken
<b>Bewegungsapparat</b>			
vertebrogene Thoraxschmerzen, Verletzung der Interkostalmuskulatur oder Rippen, Brustwandtumoren	verschiedene Erscheinungsformen, oft stechend, oft bewegungs- und positionsabhängig sowie drucksensibel	unterschiedlich, oft Schmerzbeginn nach Anstrengung	seitlich, punktförmig, entlang Interkostalraum
<b>Nervensystem</b>			
Interkostalneuralgie, radikuläre Syndrome, Herpes zoster	schneidend, brennend, elektrisierend; Missemmpfindungen, Fühlstörungen	lang anhaltend, therapieresistent	Dermatom, Ausbreitungsgebiet eines Nervs
<b>funktionelle Thoraxschmerzen</b>			
Panikattacke, chronifizierte Schmerzen (z.B. nach Thorakotomie)	scharf, stechend, manchmal reifenartiges Einengungsgefühl um den Thorax, oft verbunden mit Palpitationen und Hyperventilation	häufig anhaltend	präkordial, punkt-, band- oder gürtelförmig, selten ausstrahlend

Tab. 32.2 Häufigste und folgenreiche seltene Ursachen von Thoraxschmerzen (Auswahl!).

häufigste Ursachen	seltenere, folgenreiche Ursachen, immer dran denken!
<ul style="list-style-type: none"> <li>• muskuloskeletal (vertebragen, kostal)</li> <li>• gastrointestinal (Refluxösophagitis)</li> <li>• kardial (stabile Angina pectoris/akutes Koronarsyndrom)</li> <li>• funktioneller Thoraxschmerz</li> <li>• Lungenembolie</li> <li>• Pleuritis/Pleuropneumonie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aortendissektion (Rupturgefahr!)</li> <li>• Ösophagusruptur (Mediastinitis)</li> <li>• Perikarditis (Herzbeuteltamponade bei massivem Erguss)</li> <li>• Pneumothorax (Entwicklung eines Spannungspneumothorax)</li> </ul>



## 32.2 Differenzialdiagnostisches Management

► **Anamnese.** Eine genaue Anamnese, die die Art, die Dauer und die Lokalisation der Thoraxschmerzen umfasst, erlaubt in den meisten Fällen anhand der Symptomatik eine Zuordnung zu den verschiedenen Organsystemen (► Tab. 32.1). Zusätzlich erlauben Informationen über schmerzauslösende Umstände, schmerzlindernde Maßnahmen (z. B. Lagewechsel) und Begleitsymptome (z. B. Übelkeit, Fieber, Hyperventilation) (► Tab. 32.3) eine differenzialdiagnostische Abgrenzung der Thoraxschmerzen.

► **Diagnostik.** Zur Beurteilung eines unklaren Thoraxschmerzes gehört immer die Aufzeichnung eines Elektrokardiogramms. Dies erlaubt häufig die Diagnose oder den Ausschluss einer Myokardischämie als Ursache der Tho-

raxschmerzen. Bei nicht eindeutigen initialen EKG-Aufzeichnungen hilft die Enzymdiagnostik bei der Diagnose und beim Abschätzen des Ausmaßes eines möglichen ischämischen Myokardschadens. Eine Erhöhung der kardialen Enzyme (CK, CK-MB, Troponin) bei der ersten Messung oder ein Anstieg der Enzyme im Verlauf zeigt eine kardiale Ischämie an. Das High-Sensitivity-Troponin (hs-Troponin) liefert dabei die schnellsten Resultate. ► Tab. 32.4 und ► Abb. 32.1 fassen die diagnostischen Maßnahmen und das Vorgehen bei unklarem akutem Thoraxschmerz zusammen.

► Tab. 32.5 zeigt die Konstellationen der 3 wichtigsten akuten Notfälle mit dem Leitsymptom Thoraxschmerz. Eine rasche Diagnosestellung ist entscheidend, um eine zeitgerechte und korrekte Therapie in der entsprechenden Versorgungsumgebung einzuleiten (► Tab. 32.6). Eine Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Thoraxschmerzen ist in ► Abb. 32.2 dargestellt.

**Tab. 32.3** Thoraxschmerz: Symptomatik, Leitfaden für die Anamnese.

Schmerzcharakter/-ausprägung	fakultative zusätzliche Symptome
<ul style="list-style-type: none"> <li>• akut vs. chronisch</li> <li>• gleichbleibend vs. undulierend</li> <li>• in Ruhe vs. unter Belastung</li> <li>• abrupter Beginn vs. langsam einschleichend</li> <li>• auf einen Bereich beschränkt vs. ausstrahlend</li> <li>• wie lange anhaltend? – Minuten/Stunden/Tage</li> <li>• Druck-/Engegefühl</li> <li>• stechend</li> <li>• reißend, schneidend</li> <li>• brennend, elektrisierend</li> <li>• ziehend</li> <li>• dumpf</li> <li>• atemabhängig</li> <li>• bewegungsabhängig/positionsabhängig</li> <li>• abhängig vom Essen, postprandial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Kaltschweißigkeit</li> <li>• Palpitationen</li> <li>• Kieferschmerzen</li> <li>• (Prä-)Synkope</li> <li>• Fieber</li> <li>• Übelkeit/Brechreiz</li> <li>• Oberbauchschmerzen</li> <li>• Sodbrennen</li> <li>• neurologische Ausfallscheinungen</li> <li>• Sensibilitätsstörungen</li> <li>• Angstgefühl</li> </ul>

**Tab. 32.4** Diagnostik bei akutem Thoraxschmerz.

diagnostische Maßnahmen	Erläuterungen
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Art, Dauer, Lokalisation</li> <li>• Begleitsymptome</li> <li>• schmerzauslösende Umstände, schmerzlindernde Maßnahmen</li> </ul>
körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutdruck, Puls seitenvergleichend (Aortendissektion!)</li> <li>• Auskultation Herz und Lunge</li> <li>• Palpitation des Brustkorbes, der Wirbelsäule und des Oberbauches</li> </ul>
EKG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 Ableitungen</li> </ul>
Labor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enzymdiagnostik: Creatinkinase (CK und CK-MB), Troponin-T oder Troponin-I</li> <li>• LDH, D-Dimere, Leberwerte, Amylase</li> </ul>
Bildgebung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thoraxröntgenaufnahme, gezielte Echokardiografie</li> </ul>
weiterführende Diagnostik	<p>abhängig von der sich aus o. g. Maßnahmen ergebenden Verdachtsdiagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Koronarangiografie</li> <li>• Angio-CT</li> <li>• transösophageale Echokardiografie</li> </ul>

CK: Creatinkinase, CK-MB: Creatinkinase vom Muscle-Brain-Typ, CT: Computertomografie, EKG: Elektrokardiografie, LDH: Laktatdehydrogenase

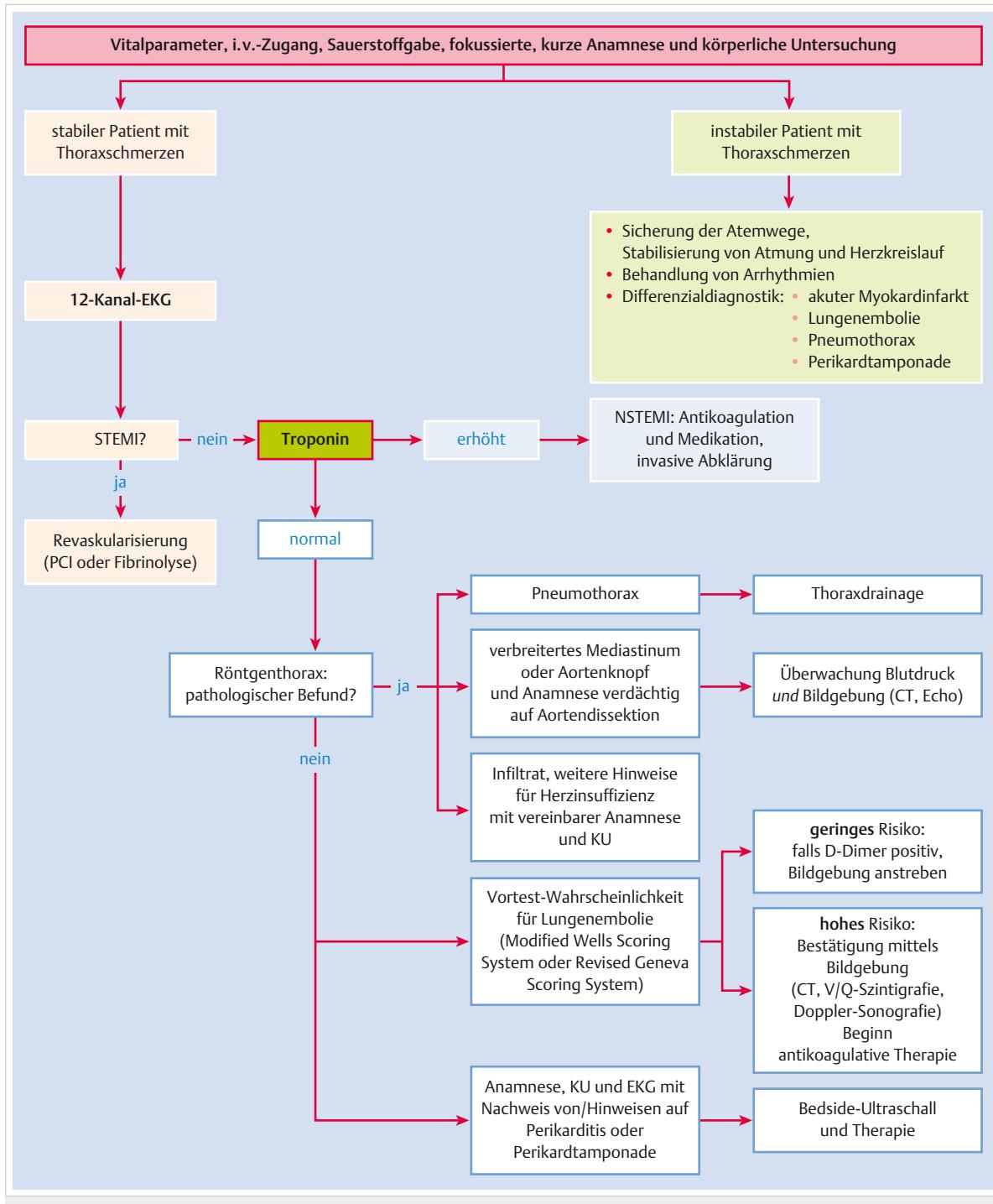


Abb. 32.1 Abklärung bei akutem Thoraxschmerz [7]. CT: Computertomografie, EKG: Elektrokardiogramm, KU: körperliche Untersuchung, NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt, PCI: perkutane koronare Intervention, STEMI: ST-Hebungsinfarkt, V/Q-Szintigrafie: Ventilations-Perfusions-Szintigrafie.



Pneumothorax → <ul style="list-style-type: none"> <li>• atemabhängig</li> <li>• scharf</li> <li>• Dyspnoe</li> <li>• abrupter Beginn</li> <li>• Auskultation</li> <li>• Röntgenthorax</li> </ul>	Pleuraempyem → <ul style="list-style-type: none"> <li>• atemabhängig</li> <li>• oft Fieber</li> <li>• Auskultation (Dämpfung, Atemverschieblichkeit ↓)</li> <li>• Sonografie</li> <li>• Röntgenthorax, ggf. CT</li> <li>• Pleurapunktion (eitrig)</li> </ul>	
Pleuramesotheliom → <ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht atemabhängig</li> <li>• Anstrengungsdyspnoe</li> <li>• Asbestexposition</li> <li>• Röntgenthorax, CT</li> <li>• Pleurapunktion (Zytologie)</li> <li>• Pleurabiopsie</li> </ul>	Lungenembolie → <ul style="list-style-type: none"> <li>• plötzlich</li> <li>• dumpf</li> <li>• mit Dyspnoe</li> <li>• EKG (evtl. Rechtstyp)</li> <li>• Labor (D-Dimere)</li> <li>• Spiral-CT</li> </ul>	
Pleurodynie (Bornholm-Krankheit) → <ul style="list-style-type: none"> <li>• stechend</li> <li>• atemabhängig</li> <li>• oft Fieber</li> <li>• Kopfschmerzen</li> <li>• Labor (Serologie Coxsackie-B-Viren)</li> </ul>	Pleuritis/Pleuropneumonie → <ul style="list-style-type: none"> <li>• atemabhängig</li> <li>• stechend,</li> <li>• anhaltend</li> <li>• oft Fieber</li> <li>• Auskultation (Reiben)</li> <li>• Röntgen</li> <li>• Sonografie</li> </ul>	
<b>pulmonal und pleural</b> <b>thorakaler Schmerz</b> <b>ossär, muskuloskelettal und nerval</b>		
Rippenfraktur → <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trauma</li> <li>• bewegungsabhängig</li> <li>• Druckschmerz</li> <li>• Röntgen</li> </ul>	radikuläre Schmerzsyndrome → <ul style="list-style-type: none"> <li>• positionsabhängig</li> <li>• Ausstrahlung</li> <li>• neurologische Untersuchung (Ausfälle, Provokationstests)</li> <li>• Röntgen</li> <li>• ggf. MRT</li> </ul>	vertebragene Schmerzen (HWS/BWS) → <ul style="list-style-type: none"> <li>• bewegungs- und positionsabhängig</li> <li>• Untersuchung</li> <li>• Röntgen HWS/BWS</li> <li>• CT/MRT</li> </ul>
Herpes-zoster-Radikulitis → <ul style="list-style-type: none"> <li>• brennend</li> <li>• elektrisierend</li> <li>• Missemmpfindung</li> <li>• Untersuchung (Dermatom)</li> </ul>	Interkostalneuralgie → <ul style="list-style-type: none"> <li>• gürtelförmig</li> <li>• messerscharf</li> <li>• Missemmpfindungen</li> <li>• evtl. Infekt</li> <li>• Untersuchung</li> </ul>	Kollagenosen (Polymyalgie, systemischer Lupus erythematoses) → <ul style="list-style-type: none"> <li>• lokaler Druckschmerz</li> <li>• Haut</li> <li>• Labor</li> <li>(BSG, Blutbild, Antikörperdiagnostik)</li> </ul>

Abb. 32.2 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Thoraxschmerzen. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen. BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, BWS: Brustwirbelsäule, CT: Computertomografie, EKG: Elektrokardiografie, HWS: Halswirbelsäule, MRT: Magnetresonanztomografie.

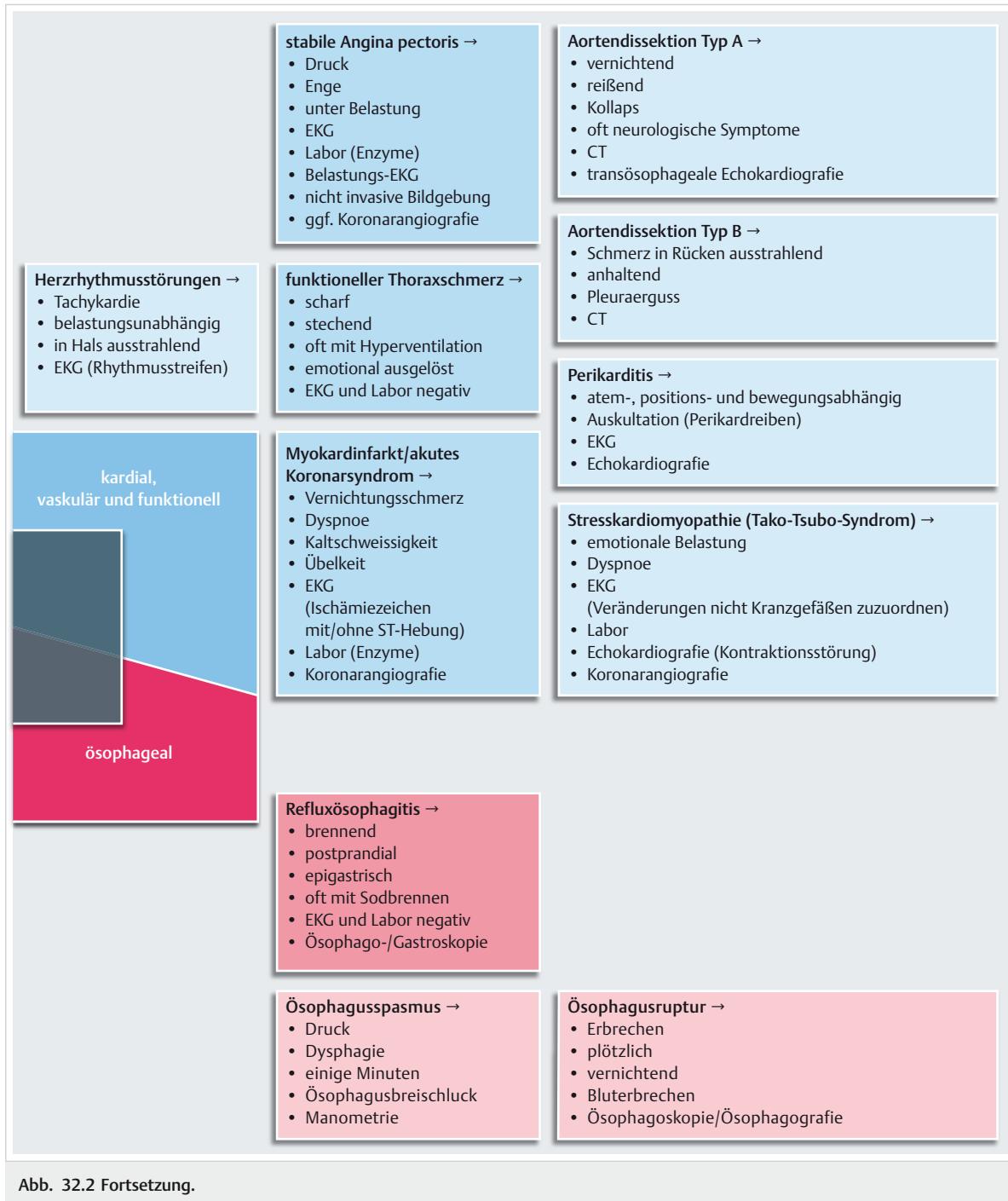


Abb. 32.2 Fortsetzung.





**Tab. 32.5** Konstellationen dringender Notfälle mit Leitsymptom „Thoraxschmerz“ (Symptome und Befunde müssen nicht immer zwingend vorhanden sein).

Notfall	Konstellation
Myokardinfarkt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vernichtungsschmerz, Dyspnoe, vegetative Begleitsymptome</li> <li>• pathologisches EKG (ST-Hebung)</li> <li>• Troponin, CK, CK-MB erhöht</li> </ul>
Lungenembolie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dumpfer Thoraxschmerz, massive Dyspnoe, evtl. Hämoptoe, evtl. Synkope</li> <li>• pathologisches EKG (Rechtstyp etc.)</li> <li>• D-Dimere meist positiv</li> <li>• Nachweis in der Angio-CT (oder in der Ventilations-Perfusions- Lungenszintigrafie)</li> </ul>
Aortendissektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vernichtender reißender Schmerz, Kollaps</li> <li>• je nach Lokalisation: neurologische Symptome, Blutdruckdifferenz rechter und linker Arm</li> <li>• evtl. erweiterte Aorta im Röntgenthorax</li> <li>• Nachweis in der Angio-CT oder Echokardiografie</li> </ul>

CK: Creatinkinase, CK-MB: Creatinkinase vom Muscle-Brain-Typ, CT: Computertomografie, EKG: Elektrokardiografie

**Tab. 32.6** Triage bei Thoraxschmerzen.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
intensivpflichtig (und Indikation zur Notfalltherapie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• massiv beeinträchtigter Patient mit reduzierten Vitalfunktionen</li> <li>• Schock, massive Dyspnoe, Tachykardie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akutes Koronarsyndrom mit schwerer Pumpfunktionsstörung (kardiogener Schock) oder schweren Herzrhythmusstörungen (z. B. ventrikuläre Tachykardie)</li> <li>• akutes Koronarsyndrom mit/ohne ST-Hebung</li> <li>• massive Lungenembolie</li> <li>• Aortendissektion</li> <li>• Spannungspneumothorax</li> </ul>
Hospitalisation (und rasches therapeutisches Vorgehen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• beeinträchtigter Patient mit akut aufgetretener Symptomatik und Begleitsymptomen</li> <li>• Patient mit Komorbiditäten, die sich durch die Symptomatik verschletern könnten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumothorax</li> <li>• akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung im EKG mit positivem Troponin oder fortdauernden Schmerzen</li> <li>• Lungenembolie</li> <li>• Pleuritis/Pleuropneumonie bei älteren Patienten mit z. B. Herzinsuffizienz</li> </ul>
ambulante Klärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gering beeinträchtigter Patient mit chronischer Symptomatik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chronisch stabile Angina pectoris</li> <li>• Perikarditis ohne Perikarderguss</li> <li>• kleine Lungenembolie ohne Biomarker</li> <li>• kleiner primärer Pneumothorax</li> <li>• muskuloskeletale Thoraxschmerzen</li> <li>• Pneumonie ohne Warnzeichen</li> </ul>

## 32.3 Vom Herzen ausgehende Schmerzen

### 32.3.1 Angina pectoris

#### Einteilung

► **Typische und atypische Angina pectoris.** Die Angina pectoris ist in den meisten Fällen Ausdruck einer Myokardischämie bedingt durch eine koronare Herzkrankheit. Wir unterscheiden eine typische und eine atypische Angina pectoris. Die typische Angina pectoris ist ein belastungsinduzierter, retrosternal gelegener, häufig ausstrahlender Thoraxschmerz, der in kurzer Zeit in Ruhe wieder abklingt. Im Gegensatz dazu wird der Schmerz bei der atypischen Angina pectoris als stechend und ziehend beschrieben, liegt häufig linksthorakal und ist umschrieben. Er kann wenige Sekunden bis mehrere Stunden andauern. Er verschwindet nicht in Ruhe und nicht nach Nitro-

glycerin. Die atypische Angina pectoris hat häufig nicht kardiale Ursachen (► Tab. 32.7).

► **Stabile und instabile Angina pectoris.** Des Weiteren unterscheiden wir eine stabile und eine instabile Angina pectoris. Die chronisch stabile Angina pectoris beinhaltet die oben beschriebene belastungsinduzierte Angina pectoris. Pathophysiologisch liegt der chronisch stabilen Angina pectoris eine stabile Stenose der Kranzarterie zu grunde.

Die instabile Angina pectoris geht mit Angina-pectoris-Beschwerden einher, die vom Charakter und der Lokalisation typisch sind, jedoch entweder neu sind, bei kleinen Belastungen oder gar in Ruhe auftreten. Die Schmerzen können von wechselnder Intensität und Dauer sein. Die pathophysiologische Grundlage der instabilen Angina pectoris ist eine rupturierte Koronarplaque mit aufgelöstem Thrombus, der in unterschiedlichem Maße das Gefäßlumen der Kranzarterie obstruiert. Gelegentlich

**Tab. 32.7** Differenzialdiagnostische Abgrenzung der ischämischen Thoraxschmerzen.

Kriterien	Thoraxschmerzen infolge Myokardischämie	nicht kardiale Thoraxschmerzen
Charakter, Art	Engegefühl, Klemmen, Brennen, Druck, Atemnot	schnidend, stechend, scharf
Lokalisation	retrosternal, breitflächig bis ringförmig	linksthorakal, klar begrenzt
Ausstrahlung	Schulter, Arm (links > rechts), Hals/Unterkiefer, Oberbauch, selten Rücken	andere oder keine Ausstrahlung
auslösende Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>körperliche Anstrengung</li> <li>Emotionen</li> <li>ausgiebige Mahlzeit</li> <li>starke Kälte, starker Wind</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bewegungen wie Bücken, Strecken, Drehen</li> <li>Husten</li> </ul>
lindernde Faktoren	rasche Besserung (<5 min) der Symptome bei körperlicher Ruhe oder Gabe von Nitropräparaten	keine Besserung in Ruhe, langsame oder keine Antwort auf Nitrat

trägt eine vasospastische Komponente zur Dynamik der instabilen Angina pectoris bei.

### Merke



Die Myokardischämie manifestiert sich jedoch nicht immer als Angina pectoris. Bei älteren Patienten verursacht sie oft atypische Symptome wie Unwohlsein und Bauchschmerzen.

Etwa ein Drittel der Patienten, besonders häufig Patienten mit Diabetes mellitus, verspüren überhaupt keine Schmerzen. Bei solchen Patienten kann die Erstmanifestation der koronaren Herzkrankheit ein akuter Myokardinfarkt oder ein Sekundenherztod sein.

### Klinik der Angina pectoris

Der Schmerz ist typischerweise dumpf und beklemmend. Er wird oft als Druckschmerz, Ziehen, Brennen und unbestimmtes Schweregefühl beschrieben (► Tab. 32.7). Häufig geht der Schmerz mit Atemnot einher. Diese kann Ausdruck einer Lungenstauung infolge eines erhöhten linksventrikulären Füllungsdrucks sein. Gelegentlich ist die Dyspnoe als einziges Symptom vorhanden und man spricht dann von einem *Angina-Äquivalent*. Der Schmerz bei Angina pectoris strahlt oft aus (► Abb. 32.3). Die linke Schulter und der linke Arm sind etwas häufiger betroffen als die anderen Ausstrahlungspunkte. Gelegentlich spürt der Patient den Schmerz nur am Ausstrahlungspunkt, z. B. im Kiefer oder in einem Arm.

Der pektanginöse Schmerz tritt *unter Belastung* auf und verschwindet meist prompt (in weniger als 5 min) nach Abbruch der Belastung. Andere auslösende Faktoren sind starke Emotionen, schwere Mahlzeiten und Kälte. Gelegentlich erwachen die Patienten aus dem Schlaf mit Angina-pectoris-Beschwerden, und häufig treten die Schmerzen am Morgen bei der ersten physischen Aktivität auf. Die stabile Angina pectoris wie auch die instabile Angina pectoris klingen nach der Einnahme von *Nitroglycerin* rasch ab. Das Ansprechen auf Nitroglycerin kann

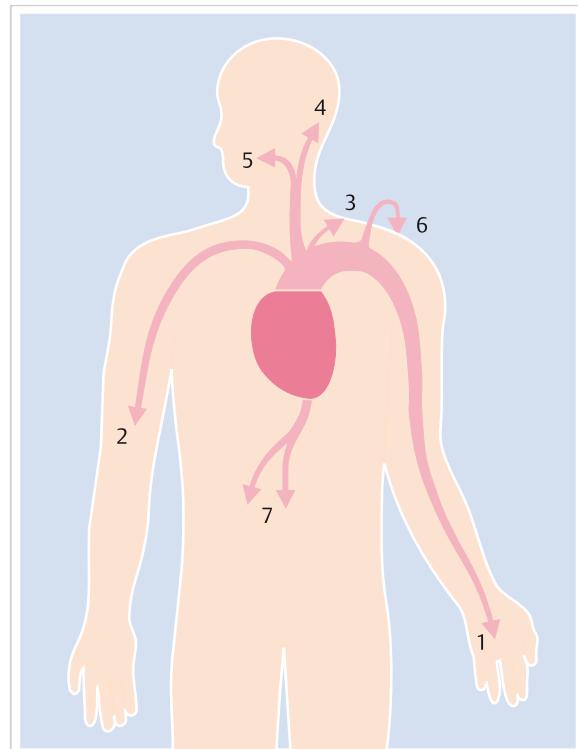


Abb. 32.3 Schmerzausstrahlung bei Angina pectoris.  
1: linker Arm, 2: rechter Arm, 3: linke Schulter, 4: Halsregion, 5: Unterkiefer, 6: Rücken, 7: Oberbauch.

auch differenzialdiagnostisch verwendet werden. Allerdings sprechen auch Schmerzen bei Ösophagusspasmen und leichten Gallenkoliken auf Nitrat an. Dem Thoraxschmerz beim akuten Myokardinfarkt gehen häufig typische und atypische pektanginöse Schmerzen voraus. Dies ist Ausdruck der intermittierenden Flussbehinderung im Bereich der rupturierten Plaque mit Thrombusauflagerung.

## Sonderformen der Angina pectoris

► **Prinzmetal-Angina.** Die Prinzmetal-Angina-pectoris tritt in Ruhe auf und geht mit z.T. grotesken ST-Hebungen im EKG einher (► Abb. 32.4). Sie ist bedingt durch einen fokalen Vasospasmus einer epikardialen Kranzarterie und wird deshalb auch vasospastische Angina genannt. Bei den meisten Patienten mit Prinzmetal-Angina besteht eine Koronarsklerose, aber bei ca. 10 % der Patienten finden sich normale Kranzarterien. Die Prinzmetal-Angina kann assoziiert sein mit einer Migräne oder einem Morbus Raynaud.

Eine vasospastische Komponente spielt bei vielen Angina-pectoris-Anfällen eine Rolle, so bei der nächtlichen, durch einen Vagotonus ausgelösten Angina, bei Angina durch Kälte oder Emotionen und bei durch Hyperventilation ausgelöster Angina.

► „Walking-through“-Phänomen. Dieser Ausdruck beschreibt die Beobachtung, dass eine belastungsinduzierte Angina pectoris bei Fortfahren der Belastung wieder verschwindet. Die pathophysiologische Grundlage dieses Phänomens ist die Rekrutierung von Kollateralen unter

Belastung, sodass nach gewisser Zeit das ischämische Myokardgebiet mit ausreichend Blut versorgt wird und die Symptome verschwinden.

► **Angina pectoris bei LV-Hypertrophie.** Patienten mit Aortenstenose, Aorteninsuffizienz, Hypertonie oder obstruktiver Kardiomyopathie beklagen oft eine typische belastungsinduzierte Angina pectoris. Die Ursache ist eine relative Myokardischämie des hypertrophen linken Ventrikels. Diese Myokardischämie wird zum einen durch eine verminderte koronare Flussreserve verursacht und zum anderen durch eine Störung der Vasomotorik im Bereich der kleinen Koronararterien (Arteriolen). Normalerweise kann der koronare Blutfluss unter Belastung um das 4- bis 5-Fache gesteigert werden. Bei einer linksventrikulären Hypertrophie besteht schon in Ruhe ein erhöhter Fluss in den Kranzarterien, der unter Belastung nicht weiter gesteigert werden kann. Deshalb kommt es zu einer relativen Unterversorgung des hypertrophen Ventrikels und zu einer Ischämie, meist in den subendokardialen Myokardanteilen. Ebenso kann eine infiltrative Krankheit, z.B. die Amyloidose, eine belastungsabhängige Angina pectoris verursachen. Dabei dürfte die durch



**Abb. 32.4 Prinzmetal-Angina-pectoris.** Ruhe-EKG bei einem 60-jährigen Patienten mit typischer Prinzmetal-Angina-pectoris. Die Koronarografie ergab völlig normale Koronararterien. V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub>: Brustwandableitungen nach Wilson.

a EKG im Anfall.

b EKG eine halbe Stunde nach dem Anfall.

Amyloideinlagerung in den Arteriolen verminderte Vaso-dilatation hauptverantwortlich sein für die Ischämie unter Belastung.

► **Angina pectoris nach PCI.** Die perkutane koronare Intervention (PCI) wird durchgeführt, um den Patienten von den Angina-pectoris-Symptomen zu befreien. Dabei wird mittels eines Ballons die Koronarstenose aufdilatiert. In den meisten Fällen wird die dilatierte Stelle mit einer Gefäßstütze (sog. Stent) unterstützt, damit es nicht zu einem Frühverschluss des dilatierten Gefäßes kommt (► Abb. 32.5).

Eine gefürchtete Komplikation der Stentimplantation ist der akute thrombotische Verschluss des Stents, die sog. Stenthrombose. Sie tritt bei etwa 1 % der Patienten auf, meist in den ersten 30 Tagen (frühe Stenthrombose), selten später (späte oder sehr späte Stenthrombose). Die damit einhergehenden Thoraxschmerzen sind die gleichen wie beim Myokardinfarkt. Daneben können während der ersten 6–12 Monate erneute typische pektanginose Beschwerden auftreten, die den Beschwerden vor der Intervention gleichen. Dies ist Ausdruck einer erneuten Einengung des Gefäßes im Bereich der dilatierten Stelle, der sog. Restenose. Die Restenose kommt zustande durch eine Intimahyperplasie im Bereich der dilatierten Stelle, die zu einer erneuten Obliteration des Gefäßes führt. Mit einer behandlungsbedürftigen Angina pectoris nach perkutaner Intervention ist bei 2–3 % der mit einem medikamentös beschichteten Stent behandelten Patienten zu rechnen.

► **Syndrom X.** Das Syndrom X verursacht Angina-pectoris-ähnliche Schmerzen bei normalen epikardialen Kranzarterien. Auch hier findet sich eine verminderte koronare Flussreserve, die aber in diesem Falle ausschließlich durch die Störung der Arteriolen bedingt ist.

► **Angina coerulea.** Bei der schweren pulmonalarteriellen Hypertonie ist das Leitsymptom die Dyspnoe. Unter Belastung kann aber auch hier ein Thoraxschmerz auftreten, der in Ruhe andauern kann. Die Ursache dieses Angina-pectoris-ähnlichen Schmerzes dürfte eine relative Myokardischämie des hypertrophen rechten Ventrikels bei der pulmonalen Hypertonie sein.

► **Dekubitus-Angina.** Bei kritisch kranken Coronarpatienten kann beim Sichhinlegen durch die Volumenverschiebung des Blutes ins Herz ein Angina-pectoris-Anfall ausgelöst werden. Dies wird als Dekubitus-Angina bezeichnet. Auch beim Herzinfarktpatienten kann sich die Symptomatik durch das Hinlegen verstärken.

► **Stumme Myokardischämie.** Die „stumme“ Myokardischämie geht nicht mit pektanginösen Beschwerden einher. Sie hat aber eine ebenso schlechte Prognose wie die symptomatische Myokardischämie.

## Differenzialdiagnostische Abgrenzung

Die emotionale Belastung ist eine häufige Ursache von atypischen Thoraxschmerzen (► Tab. 32.7). *Funktionelle Thoraxschmerzen* müssen immer dann in Betracht gezogen werden, wenn der auslösende Faktor in keinem Verhältnis zu den Thoraxschmerzen steht und gleichzeitig eine ängstliche oder neurotische Persönlichkeit vorliegt. Funktionelle Thoraxschmerzen treten in Ruhe auf, dauern Sekunden bis Stunden und sind oft punktförmig oder umschrieben lokalisiert. Zu bedenken ist, dass Thoraxschmerzen Angst machen und deshalb eine Abgrenzung zwischen organischen Beschwerden und funktioneller Überlagerung oft schwierig ist.

Eine *Perikarditis* kann zu starken, vom Herzen ausgehenden Thoraxschmerzen führen. Im Gegensatz zum ischämischen Schmerz sind perikarditische Schmerzen stechend und scharf. Sie sind lang andauernd und die In-

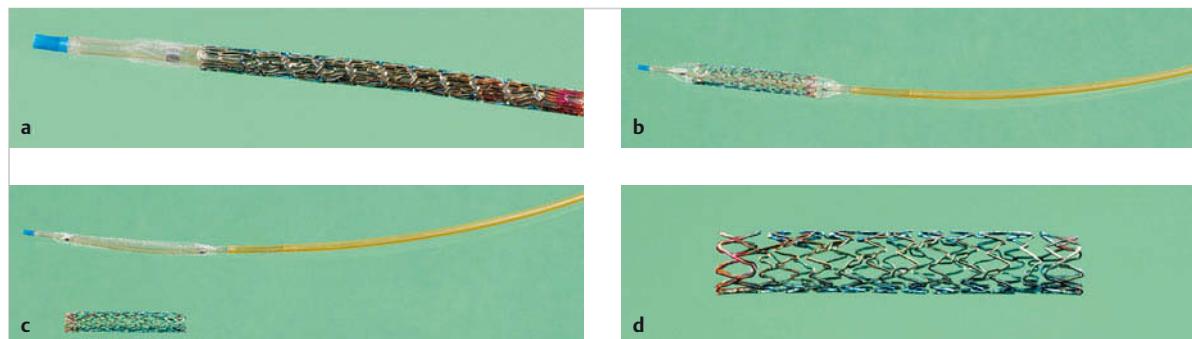


Abb. 32.5 Prinzip der Stentimplantation.

- a Der Stent ist auf einen Ballonkatheter montiert, der über einen Führungsdraht zur Koronarstenose gebracht wird.
- b Durch Aufdehnung des Ballons wird der Stent expandiert.
- c Nach Entfernen des Ballons bleibt der expandierte Stent zurück.
- d Der expandierte Stent verhindert die elastische Rückstellung der dilatierten Stelle und schützt vor einem akuten oder subakuten Verschluss bei Intimaeinriss. Die Restenose wird durch eine medikamentöse Beschichtung weitgehend verhindert.

tensität kann durch Lagewechsel oder tiefes Einatmen verstärkt werden. Perikarditische Beschwerden bessern sich typischerweise beim Sitzen im Vergleich zum Liegen.

Scharfe, schneidende Thoraxschmerzen, die im Rücken auftreten oder in den Rücken ausstrahlen sind typisch für das *dissezierende Aortenaneurysma*.

*Muskuloskeletale Schmerzen* des Thorax sind sehr häufig. Sie sind meist lokalisiert und werden durch Bewegung oder Druck ausgelöst. Manchmal findet man eine lokale Schwellung oder Rötung. Ursachen von Brustwandschmerzen sind Arthrosen oder Arthritiden der kostalen oder vertebraLEN Gelenke, Chondritiden, Verletzungen der Rippen oder der Interkostalmuskulatur und Infektionen, z. B. mit Coxsackie- (Bornholm-Krankheit) oder Herpes-Viren.

V

### 32.3.2 Myokardischämie mit Angina pectoris

Die Myokardischämie als Folge einer koronaren Herzkrankheit manifestiert sich zum einen als chronisch stabile Angina pectoris, zum anderen als instabile Angina pectoris oder akutes Koronarsyndrom, inkl. Myokardinfarkt.

Die *chronisch stabile* Angina pectoris wird klassifiziert nach dem Schema der Canadian Cardiovascular Society (► Tab. 32.8). Die *instabile* Angina pectoris ist kein einheitlicher Begriff, sondern subsumiert gemeinhin die schwere, neu aufgetretene Angina pectoris, die an Häufigkeit und Intensität zunimmt, und die Angina pectoris in Ruhe. Die instabile Angina pectoris wird heutzutage zum akuten Koronarsyndrom gerechnet (s. ► Abb. 32.10).

**Tab. 32.8 CCS-Klassifikation (Canadian Cardiovascular Society) der stabilen Angina pectoris.**

Klasse	Definition
0	stumme Ischämie
I	Angina pectoris nur bei schwerer körperlicher Belastung (z. B. Bergsteigen)
II	geringe Beeinträchtigung durch Angina pectoris bei normaler körperlicher Belastung (z. B. Treppensteigen)
III	erhebliche Beeinträchtigung durch Angina pectoris bei normaler körperlicher Belastung (z. B. bei Hausarbeiten [Betten machen, Putzen])
IV	Angina pectoris auch bei geringer körperlicher Belastung oder in Ruhe

► **Risikoabschätzung.** Der klinische Zugang zum Patienten mit vermuteter koronarer Herzkrankheit soll anhand einer Risikoabschätzung geschehen. Anhand der Schmerzanamnese und der Erhebung der kardiovaskulären Risikofaktoren wird abgeschätzt, wie groß das Risiko ist, dass eine koronare Herzkrankheit vorliegt. Bei der instabilen Angina pectoris muss weiter abgeschätzt werden, wie groß das Risiko ist, dass die gegenwärtige Symptomatik durch eine Plaqueruptur verursacht ist. Eine rupturierte Plaque führt in den allermeisten Fällen zum akuten Koronarsyndrom, das aus prognostischen Gründen mit einer viel größeren Dringlichkeit als die stabile Angina pectoris behandelt werden muss.

### Chronisch stabile Angina pectoris

Die differenzialdiagnostische Abgrenzung der koronaren Herzkrankheit geschieht durch die genaue Anamnese. Die klinische Untersuchung ist häufig wenig ergiebig. Als häufigster Befund findet sich eine Hypertonie. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit erhöht sich mit dem Vorliegen von mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren. Das Fehlen von kardiovaskulären Risikofaktoren macht eine koronare Herzkrankheit unwahrscheinlicher, schließt sie aber nicht aus. Gelegentlich finden sich andere Hinweise auf eine generalisierte Arteriosklerose. So haben 90% der Patienten mit Karotisstenose auch eine behandlungsbedürftige koronare Herzkrankheit.

### Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit

Der Ausgangspunkt der Atherosklerose ist eine abnormale Endothelfunktion, die zu einer Einlagerung von oxidativem LDL-Cholesterin in die Gefäßwand führt. In einem jahrelangen Prozess entwickeln sich aus der Fetteinlagerung ein Atherom, die atherosklerotische Plaque, die diffuse Koronarsklerose und umschriebene Gefäßverkalkungen. Die Störung der Endothelfunktion kann genetisch bedingt sein oder durch verschiedene Faktoren begünstigt oder verursacht werden (► Tab. 32.9). Nicht modifizierbare genetische Faktoren sind für mehr als die Hälfte des individuellen Risikos verantwortlich. Die anderen Risikofaktoren sind modifizierbar. Durch eine erfolgreiche Kontrolle dieser Risikofaktoren lässt sich das Risiko, an einer Atherosklerose zu erkranken, senken oder bei etablierter Atherosklerose deren Progression verlangsamen.

**Tab. 32.9 Einige wichtige Risikofaktoren für das Entwickeln der Atherosklerose.**

nicht modifizierbare Faktoren	wichtige modifizierbare Faktoren	weitere mögliche Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>• familiäre Belastung</li> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperlipidämie</li> <li>• Hypertonie</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• (Nikotin) Zigarettenrauchen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fehlende körperliche Aktivität</li> <li>• Adipositas</li> <li>• psychischer Stress und Persönlichkeit</li> <li>• prothrombotische hämatologische Faktoren</li> <li>• chronische Entzündung</li> <li>• medikamentös: Protease-Inhibitoren</li> </ul>

### ► Nicht modifizierbare Risikofaktoren.

- **Familiäre Belastung:** Eine genetische Prädisposition besteht nicht nur für die Atherosklerose selber, sondern auch für die wichtigsten Risikofaktoren (Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Hypertonie). Zusätzlich zur genetischen Belastung besteht oft ein familiär gehäuftes Risikoverhalten bezüglich Diät, physischer Aktivität und Rauchen.
- **Alter und Geschlecht:** Das Alter ist der wichtigste unabhängige Risikofaktor. Vor der Menopause ist bei Frauen die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit deutlich tiefer als bei den Männern. Dieser geschlechtsspezifische Unterschied verschwindet mit zunehmendem Alter.

### ► Modifizierbare Risikofaktoren.

- **Dyslipoproteinämien:** Neben den genetisch bedingten primären Formen der Hyperlipidämie sind die sekundären Dyslipidämien verursacht durch andere Krankheiten, Medikamente und Lebensstil der wesentlichste modifizierbare Risikofaktor (s. Kap. 37.4). Dabei sind die Erhöhung des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins oder die alleinige Erhöhung der Triglyzeride und ein tiefes HDL-Cholesterin mit einem erhöhten Risiko für eine koronare Herzkrankheit verbunden.
- **Hypertonie:** Je höher die Hypertonie, desto höher das Risiko. Dabei stellen eine systolische Hypertonie und eine diastolische Hypertonie gleichermaßen ein Risiko dar.
- **Diabetes mellitus:** Der Diabetes, aber auch die Insulinresistenz und eine verminderte Glukosetoleranz gehen mit einer starken Zunahme der Atherosklerose einher. Häufig sind nicht nur die Kranzarterien, sondern das ganze Gefäßsystem betroffen.
- **Rauchen:** Durch Stoppen des Rauchens kann die Gefahr, einen Myokardinfarkt zu erleiden, gesenkt werden. Auch nach einem bereits durchgemachten Infarkt kann die Prognose durch Zigarettenabstinenz deutlich verbessert werden.
- **Adipositas:** Die Adipositas kann beim Vorhandensein zusätzlicher metabolischer Faktoren (Insulinresistenz, Dyslipidämie, Hyperglykämie, Hypertonie und Hyperkoagulabilität) das Risiko für eine Arteriosklerose erhöhen. Vor allem die abdominelle, stammbetonte Fettleibigkeit trägt zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei. Diese Art der Fettleibigkeit wird durch eine deutliche Zunahme des Bauchumfangs verglichen mit dem Hüftumfang abgeschätzt. Wenn zusätzlich zum vergrößerten Bauchumfang (Männer > 102 cm, Frauen > 88 cm) der Blutdruck (> 130/85 mmHg), die Plasmatrigrlyceride (> 1,7 mmol/l) und die Nüchternenglukose ( $\geq 6,1$  mmol/l) erhöht sind und das HDL-Cholesterin erniedrigt ist (< 1,0 mmol/l), dann sprechen wir von einem *metabolischen Syndrom*. 3 dieser 5 diagnostischen Kriterien müssen erfüllt sein, um die Diagnose zu stellen.

### Merke

Wegen der zentralen Bedeutung der Lipide in der Entstehung der Atherosklerose kommt der Therapie der Hyperlipidämie in der Primär- und Sekundärprävention der Atherosklerose eine zentrale Bedeutung zu.

► **Weitere Risikofaktoren.** Fehlende körperliche Aktivität verdoppelt das Risiko für eine koronare Herzkrankheit und einen Schlaganfall. Jahrrelanger *psychischer Stress* (z.B. Kriegsgefangenschaft, traumatisierende Zwangsheirat) ist mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden. Ob eine langjährige intensive Belastung im Berufsleben das Risiko erhöht, ist unklar. Allerdings können Stresssituationen (Naturkatastrophen, starke Emotionen) eine Myokardischämie bei vorbestehender Atherosklerose provozieren. Gewisse Persönlichkeitsstrukturen (impulsive Persönlichkeiten, Depression) sind mit erhöhter Inzidenz an koronarer Herzkrankheit verbunden.

Die seltene, vererbbar, schwere *Hyperhomocysteinämie* kann zu einer Atherothrombose führen. Eine milde Hyperhomocysteinämie ( $< 15 \mu\text{mol/l}$ ), die durch eine mangelnde Einnahme von Folsäure zustande kommt, ist aber kein wesentlicher kardiovaskulärer Risikofaktor. Die *Diät* kann das Risiko für eine Atherosklerose beeinflussen. Lange Zeit wurde angenommen, der Konsum von gesättigten Fettsäuren oder cholesterinhaltiger Nahrung erhöhe das Risiko. Der Cholesteringehalt kann durch das Verzichten auf Fett in der Nahrung nur unbedeutend beeinflusst werden. Hingegen kann das medikamentöse Senken eines erhöhten LDL-Spiegels bei gefährdeten Patienten das kardiovaskuläre Risiko vermindern. Unsicher ist die Bedeutung von prothrombotischen hämatologischen Faktoren, wie ein erhöhtes Fibrinogen oder eine herabgesetzte fibrinolytische Aktivität. Eine *chronische Entzündung* (z.B. rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew, Colitis ulcerosa) begünstigt die Atherosklerose. Inwieweit proinflammatorische Zytokine und das C-reaktive Protein benutzt werden können, um das Risiko abzuschätzen, ist aber unklar.

### Diagnostik der koronaren Herzkrankheit

Die Diagnostik der koronaren Herzkrankheit umfasst nicht invasive und invasive Methoden. Die wichtigsten Screening-Methoden sind auch heute noch das Ruhe-EKG und das Belastungs-EKG (► Abb. 32.6a). Das Ruhe-EKG ist häufig normal. Bei Patienten mit chronischer koronarer Herzkrankheit bestehen bei einem Drittel aller Patienten unspezifische Veränderungen wie negative oder biphasische T-Wellen, ST-Senkungen oder bei Zustand nach Infarkt R-Verluste oder Q-Zacken.

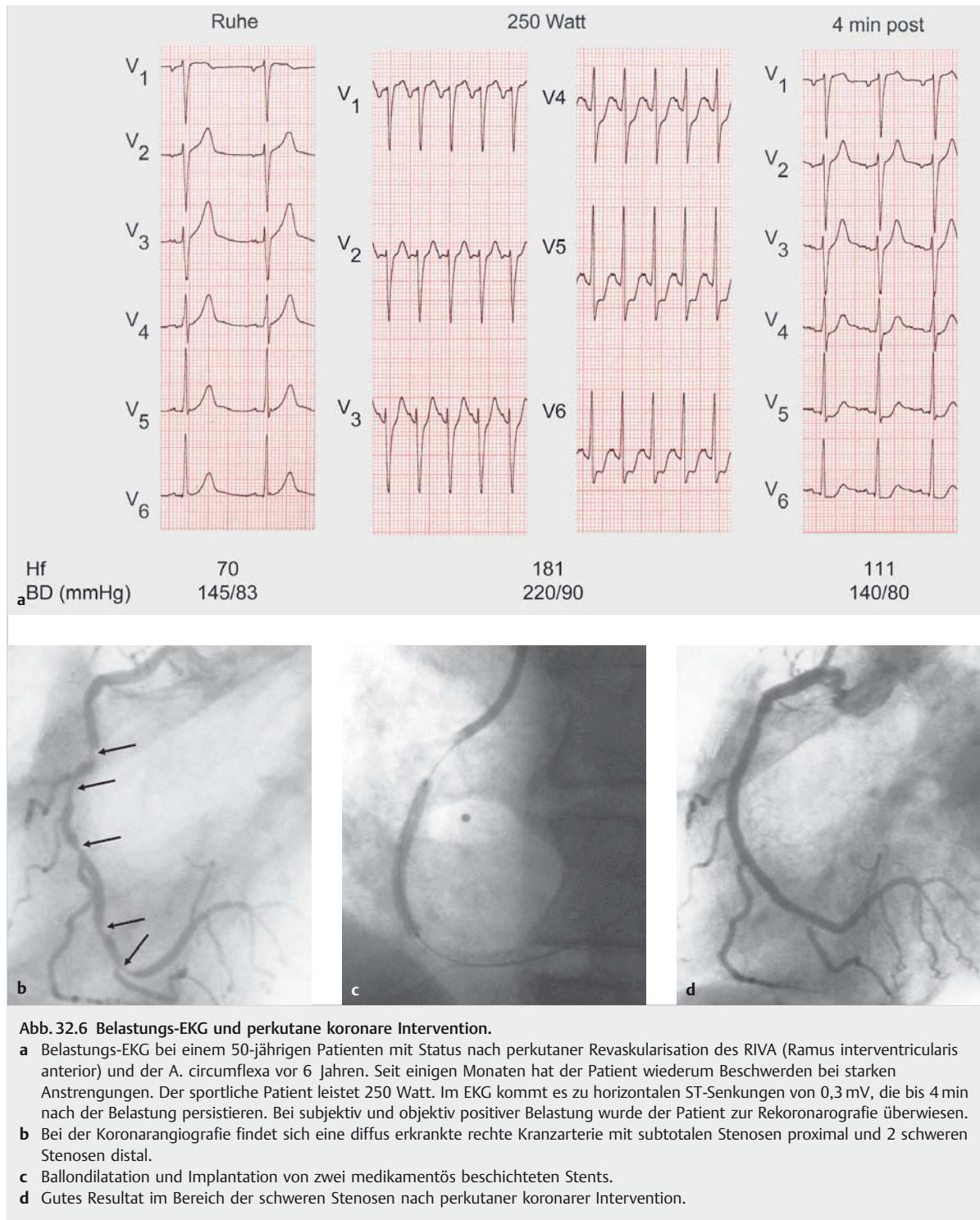


Abb. 32.6 Belastungs-EKG und perkutane koronare Intervention.

- a Belastungs-EKG bei einem 50-jährigen Patienten mit Status nach perkutaner Revaskularisation des RIVA (Ramus interventricularis anterior) und der A. circumflexa vor 6 Jahren. Seit einigen Monaten hat der Patient wiederum Beschwerden bei starken Anstrengungen. Der sportliche Patient leistet 250 Watt. Im EKG kommt es zu horizontalen ST-Senkungen von 0,3 mV, die bis 4 min nach der Belastung persistieren. Bei subjektiv und objektiv positiver Belastung wurde der Patient zur Rekoronarografie überwiesen.
- b Bei der Koronarangiografie findet sich eine diffus erkrankte rechte Kranzarterie mit subtotalen Stenosen proximal und 2 schweren Stenosen distal.
- c Ballondilatation und Implantation von zwei medikamentös beschichteten Stents.
- d Gutes Resultat im Bereich der schweren Stenosen nach perkutaner koronarer Intervention.

► **Belastungs-EKG.** Das Belastungs-EKG wird während der Belastung auf dem Fahrradergometer oder auf dem Laufband aufgezeichnet. Es ist ein weit verbreiteter nicht invasiver Untersuchungstest zur Diagnose einer koronaren Herzkrankheit (► Abb. 32.6a). Bei diesem Test wird

versucht, durch die Belastung eine Ischämie zu provozieren, die dann im EKG dokumentiert wird. Von einem klinisch positiven Arbeitsversuch spricht man bei Auftreten von Angina pectoris, von einem elektrokardiografisch positiven Arbeitsversuch bei horizontaler oder deszendie-

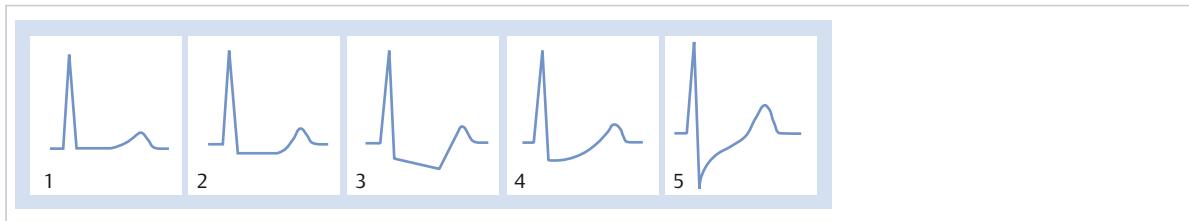


Abb. 32.7 ST-Strecke im EKG bei subendokardialer Ischämie. Befunde:

- 1: Normalbefund
- 2: ST-Senkung flach, runder Winkel zu T-Welle; Zeichen der Ischämie
- 3: deszendierende ST-Strecke, spitzer Übergang in T-Welle; Zeichen der Ischämie
- 4: aszendierende ST-Strecke, konkaver Übergang in T-Welle; nicht typisch für Ischämie
- 5: schräg aszendierende ST-Strecke; nicht durch Ischämie bedingt

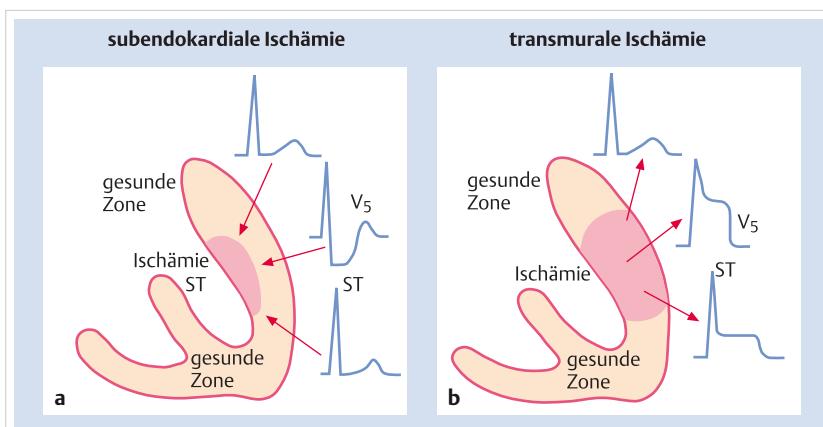


Abb. 32.8 EKG-Differenzierung zwischen subendokardialer und transmuraler Ischämie.

- a Bei subendokardialer Ischämie kommt es zu einer ST-Senkung, da der ST-Vektor (Pfeile) gegen die innere Wand des Ventrikels gerichtet ist. Die über der Ischämie gelegenen EKG-Ableitungen registrieren deshalb eine ST-Senkung.
- b Bei transmuraler Ischämie ist der ST-Vektor (Pfeile) nach außen gerichtet. Die über der Ischämie gelegenen EKG-Ableitungen registrieren eine ST-Hebung.

render ST-Senkung von mindestens 0,1 mV (subendokardiale Ischämie) (► Abb. 32.7) oder bei Auftreten einer monophasischen ST-Hebung (transmurale Ischämie) (► Abb. 32.8). Ausgeprägte EKG-Veränderungen, EKG-Veränderungen in vielen Ableitungen sowie das gleichzeitige Auftreten eines Blutdruckabfalls oder das Auftreten von Symptomen früh während der Belastung sind Hinweise auf eine ausgedehnte koronare Herzkrankheit. Das Belastungs-EKG ist nicht verwertbar bei bereits in Ruhe bestehenden ST-Veränderungen im EKG, z.B. bei Linksschenkelblock, linksventrikulärer Hypertrophie, bei Patienten mit Digitalismedikation oder Hypokaliämie. Der Belastungstest ist nicht aussagekräftig, wenn wegen nicht kardialer Ursachen keine genügende Belastung (Anstieg des Produktes aus Blutdruck und Herzfrequenz um Faktor 3) erreicht werden kann.

### Merke

Die Aussagekraft des Belastungs-EKG ist bei Frauen schlechter als bei Männern. Bei jüngeren Frauen ist das Belastungs-EKG in 20–40 % elektrisch falsch positiv.



► **Nicht invasive bildgebende Verfahren.** Neben dem Belastungs-EKG haben sich bildgebende Verfahren als sensivere und spezifischere Tests für die Ischämiediagnostik etabliert. Bei diesen Verfahren erfolgt die Provokation der Ischämie entweder durch eine Ergometrie oder medikamentös (Dobutamin, Adenosin).

Die *Myokardszintigrafie* ist die gebräuchlichste Methode. Dabei wird mittels radioaktiver Substanzen (z.B. <sup>201</sup>Thallium, <sup>99m</sup>Technetium Sestamibi) der Blutfluss im Herzen visualisiert. Defekte unter Belastung zeigen das Ischämieareal an. Nach dem gleichen Prinzip funktioniert die *Positronenemissionstomografie (PET)*. Beide Methoden können zudem mit einer koronaren CT-Untersuchung verbunden werden. Damit können die Koronaranatomie und die funktionellen Konsequenzen der Koronarstenosen in einer Untersuchung festgestellt werden.

Die *Echokardiografie* kann eine akute oder chronische durch Ischämie verursachte Wandbewegungsstörung feststellen und alte Infarktnarben visualisieren. Bei der Stressechokardiografie wird das Herz mit Dobutamin (einem Katecholamin) belastet; unter Belastung aufgetretene Wandbewegungsstörungen zeigen eine Ischämie an.

Die *Magnetresonanz (MR)* erlaubt es heutzutage nicht nur, die kardialen Strukturen darzustellen, sondern auch mittels spezieller Techniken den Blutfluss zu messen. Die

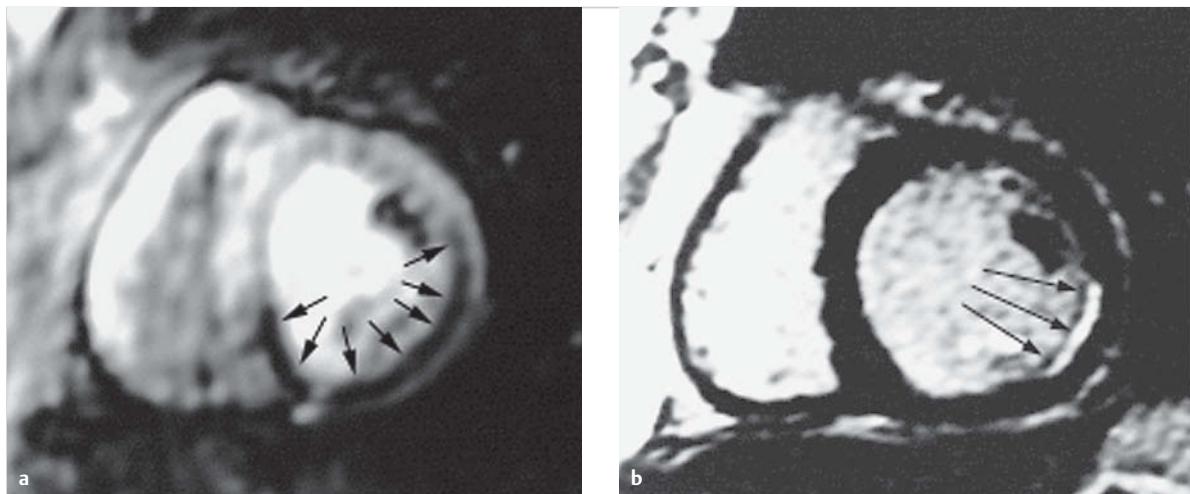


Abb. 32.9 MR-Perfusion zum Ischämienachweis.

- a 46-jährige Patientin mit Anstrengungsdyspnoe und Angina pectoris unter Belastung. Die MR-Perfusionsuntersuchung unter Vasodilatation zeigt einen Perfusionsdefekt in der inferioren Wand mit verzögertem Kontrastmittelauflauf (Pfeile, dunkle Bereiche in der Kurzachsenansicht).
- b Der Narben-/Vitalitätsnachweis zeigt zudem einen subendokardialen Infarkt in der Lateralwand (heller Bereich in der Kurzachsenansicht, Pfeilspitzen).

Stress-MRT-Untersuchung wird ebenfalls mit Dobutamin oder Adenosin durchgeführt. Bei der Myokardischämie verändert sich die MR-Eigenschaft des Gewebes, und dies kann zum Nachweis einer koronaren Durchblutungsstörung genutzt werden (► Abb. 32.9). Ebenso können alte Infarktnarben aufgrund der unterschiedlichen MR-Eigenschaften des Narbengewebes dargestellt und genau quantifiziert werden.

► **Koronare Computertomografie.** Bei Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit kann mittels CT der Kalkgehalt (Kalzium-Score) der Kranzarterien festgestellt werden. Bei tiefem Kalzium-Score ist eine koronare Herzkrankheit unwahrscheinlich. Bei sehr hohem Kalzium-Score muss eine weitergehende Abklärung erfolgen.

Die sog. Mehrzeilen-Spiral-CT erlaubt eine nicht invasive anatomische Darstellung der Kranzarterien und der Stenosen bei koronarer Herzkrankheit. Durch den gleichzeitigen Einsatz zahlreicher Detektoren werden viele Schichten (= Zeilen) gleichzeitig aufgenommen – in neuen Geräten bis 256 Zeilen. Die Methode ist besonders gut geeignet zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit und zur Diagnose bei mittlerem Risiko und niedrigem Kalzium-Score. Die anatomische Darstellung der Kranzarterien kann auch mit einem funktionellen Test kombiniert werden, z.B. mit einer Szintigrafie, zu einem sog. SPECT-CT. Bei unklaren Thoraxschmerzen wird gelegentlich mittels CT ein sog. „Triple Rule Out“ durchgeführt. Damit werden gleichzeitig eine Lungenembolie, eine Aortendissektion und eine koronare Herzkrankheit gesucht bzw. ausgeschlossen.

► **Koronarangiografie.** Die genaue Abklärung von Koronardurchblutungsstörungen ist nur mittels der selektiven Koronarangiografie möglich (► Abb. 32.6 und ► Abb. 32.9). Bei der stabilen Angina pectoris soll eine Koronarangiografie durchgeführt werden, wenn wegen der klinischen Situation eine Revaskularisation angezeigt und möglich ist. Bei der instabilen Angina pectoris und dem akuten Myokardinfarkt wird eine frühe invasive Untersuchung und wenn nötig eine schnelle Revaskularisation angestrebt.

Die anatomische Darstellung der Kranzarterien in der Koronarografie kann ergänzt werden durch eine Prüfung der hämodynamischen Relevanz der Stenose durch die sog. „Fractional Flow Reserve“. Dabei wird mittels eines Druckdrahtes nach maximaler Vasodilatation mittels Adenosin der Druck nach der Stenose mit dem Druck vor der Stenose verglichen. Ist das Verhältnis  $< 0,8$ , liegt eine signifikante Stenose vor.

### Wissenswertes

#### Therapeutische Konsequenzen

Je nach Anzahl der Stenosen spricht man von einer Ein-, Zwei-, Dreigefäßkrankung. Ein zunehmender Gefäßbefall hat eine schlechtere Prognose bezüglich Myokardinfarkt und Überleben. Eine koronare Herzkrankheit mit einem Hauptstammbefall oder eine Dreigefäßkrankung muss aus prognostischen Gründen revaskularisiert werden. Eine koronare Ein- oder Zweigefäßkrankung wird aus symptomatischen Gründen revaskularisiert. Eine Eingefäßkrankung kann auch medikamentös behandelt werden.

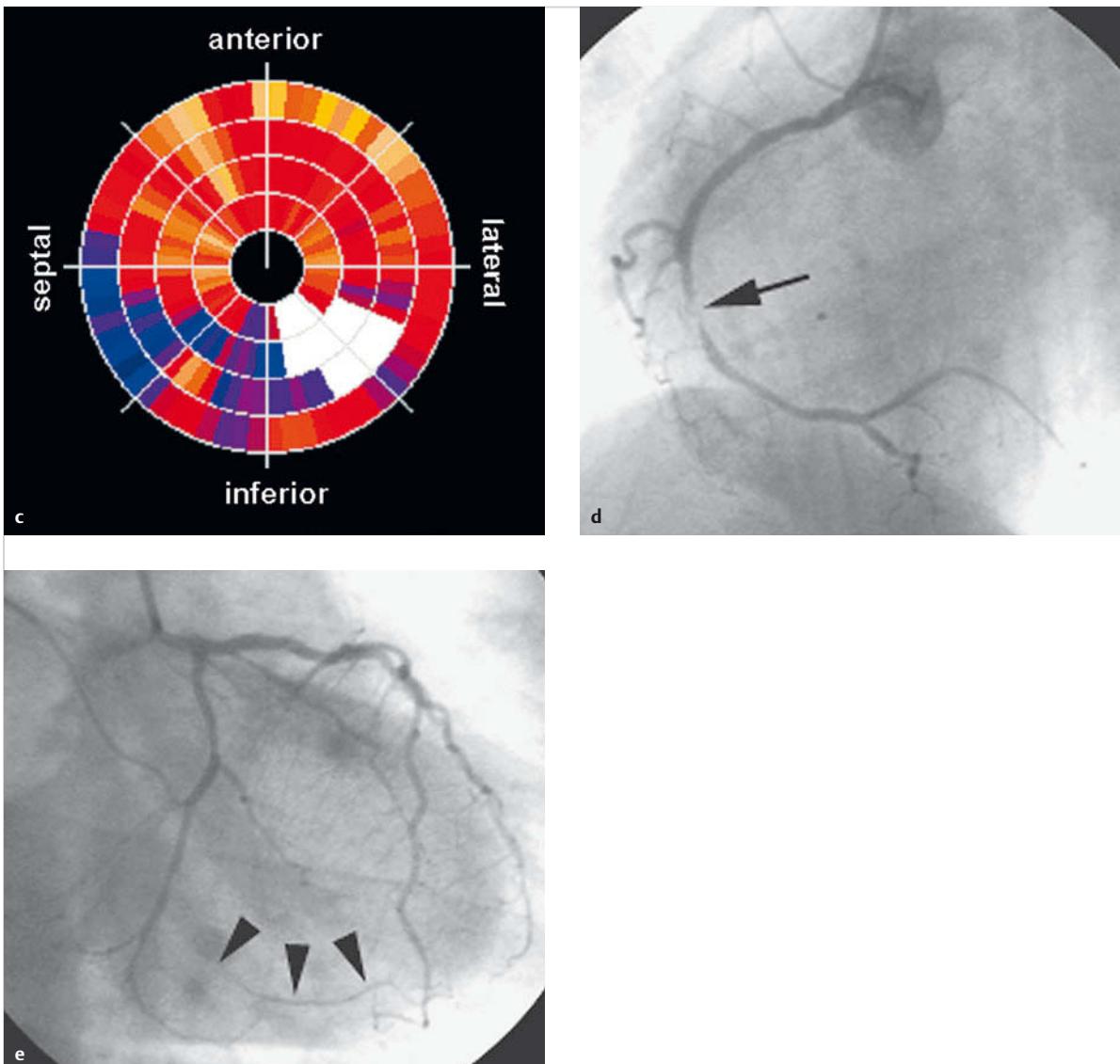


Abb. 32.9c–d Fortsetzung.

- c Die Polardarstellung zeigt das Ausmaß der Durchblutungsstörung in der Innenschicht des Myokards (Bereiche mit verzögertem Kontrastmittelauflauf sind blau kodiert, regelrechte Perfusion ist rot-orange kodiert). Auch die Innenschichtnarbe in der Lateralwand ist erkennbar (weiß kodiert). Der Apex befindet sich im Zentrum der Polardarstellung, die Klappenebene in der Peripherie.
- d Koronarangiografie. Die Durchblutungsstörung in der Innenschicht der inferioren Wand in ▶ Abb. 32.9a korreliert mit der Stenose in der rechten Kranzarterie (Pfeil).
- e Die Narbe in der Myokardinnenschicht der Lateralwand in ▶ Abb. 32.9b entspricht einem Verschluss des 2. Posterolateralastes der A. circumflexa, die sich retrograd füllt (Pfeile).

Grundsätzlich stehen als Revaskularisationsmaßnahmen die perkutane koronare Intervention (PCI) und die Bypassoperation zur Verfügung. Die perkutane Intervention ist heutzutage bei anatomisch günstigen Verhältnissen die Methode der Wahl auch bei Mehrgefäßerkrankungen. Bei anatomisch schwierigen Verhältnissen (z. B. Totalverschlüsse) und bei schwerer Dreigefäßerkrankung und Hauptstammbeteiligung ist die Bypassoperation die

bevorzugte Revaskularisationsmethode. Durch die Verwendung von Gefäßstützen, sog. Stents, ist die perkutane Intervention sicherer geworden und erlaubt es heutzutage auch Patienten, die viele Komorbiditäten haben oder inoperabel sind, oder Patienten im hohen Alter durch eine Intervention von ihren Angina-pectoris-Symptomen zu befreien.

## Akutes Koronarsyndrom

V

### Definitionen

#### Akutes Koronarsyndrom

Das akute Koronarsyndrom umfasst eine Reihe von Krankheitsbildern, bei denen eine myokardiale Ischämie als Ursache angenommen wird. Die Gemeinsamkeit ist die klinische Präsentation (Thoraxschmerzen), evtl. verbunden mit Veränderungen im EKG und dem Anstieg der kardialen Serummarker. Die Krankheitsbilder reichen von der instabilen Angina pectoris über den Myokardinfarkt ohne ST-Hebung bis zum Myokardinfarkt mit ST-Hebung (► Abb. 32.10).

#### Myokardinfarkt

Wenn bei einem akuten Koronarsyndrom ein Myokardschaden entsteht, spricht man von einem Myokardinfarkt. Die Kriterien für einen akuten Myokardinfarkt sind:

- Anstieg und/oder Abfall von kardialen Biomarkern (am besten Troponin) und
- zusätzlich eines der folgenden Zeichen:
  - Symptome der Ischämie
  - ischämische EKG-Veränderungen (neue ST-Veränderungen, neuer Linksschenkelblock)
  - Entwicklung von pathologischen Q-Wellen im EKG
  - Nachweis von Myokardverlust oder Auftreten von Wandbewegungsstörungen in bildgebenden Verfahren (z. B. Echokardiografie)
  - Nachweis eines intrakoronaren Thrombus durch Angiografie oder Autopsie

Diese Definition schließt also neben dem klassischen ST-Hebungsinfarkt auch Myokardinfarke ein, die mit ST-Senkungen oder nicht mit EKG-Veränderungen einhergehen.

#### Typ-1- und Typ-2-Myokardinfarkt

Unterschiedliche pathophysiologische Ursachen können zu einer Myokardischämie und damit zu einem Myokardinfarkt führen. Entsprechend den „Third Universal Definition of Myocardial Infarction“ spricht man von einem Myokardinfarkt Typ 1, wenn es aufgrund einer arteriosklerotischen Plaqueruptur und Thrombusbildung zu einer Flussbehinderung in der Kranzarterie und dadurch zu einer Myokardischämie kommt.

Der Typ-2-Myokardinfarkt beinhaltet alle Formen, bei denen es wegen anderen Ursachen zu einer Störung des Verhältnisses von Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf des Myokards und damit zu einer Myokardischämie kommt. Die wichtigsten Krankheitsbilder, die einen Typ-2-Myokardinfarkt auslösen, sind:

- Koronarspasmen
- fixierte (nicht aktivierte) Stenosen plus Sepsis oder Anämie
- tachykarde oder bradykarde Rhythmusstörungen
- hypertensive Krise
- Hypovolämie oder septischer Schock
- Hypoxie, Kohlenmonoxidvergiftung
- Embolie in die Kranzarterien
- Noxen: Kokain, Cannabis
- Vaskulitis
- Aortendissektion

#### Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung

Die EKG-Veränderungen beinhalten ST-Senkungen, vorübergehende ST-Hebungen, T-Wellen-Inversion und andere Repolarisationsstörungen. Zu dieser Gruppe gehören auch Patienten, die trotz akuten ischämischen Thoraxschmerzes ein normales EKG haben, oder umgekehrt, Patienten, die ein pathologisches EKG haben, aber keine ischämischen Thoraxschmerzen.

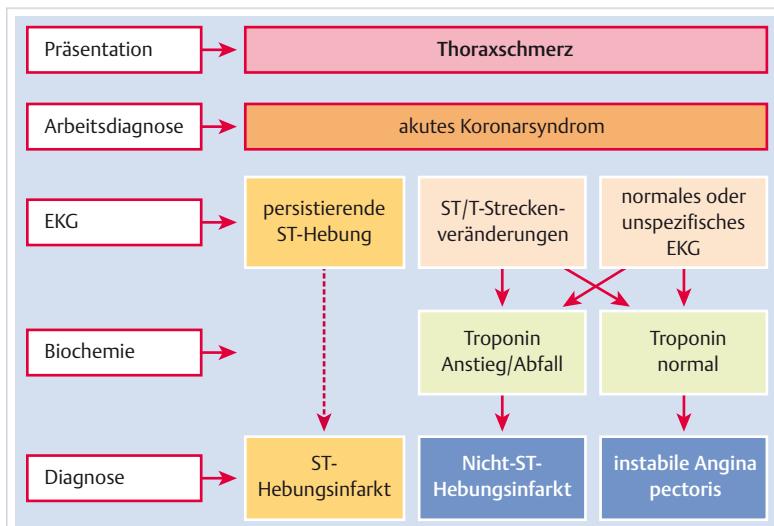


Abb. 32.10 Spektrum und Nomenklatur des akuten Koronarsyndroms.

**Tab. 32.10** Risikostratifizierung des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Hebung.

	hohes Risiko	niedriges Risiko
Symptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prolongierte AP (&gt; 20 min)</li> <li>• Ruhe-AP</li> <li>• nächtliche AP</li> <li>• wiederkehrende AP</li> <li>• instabile AP früh nach Infarkt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• erstmalige AP</li> <li>• keine wiederkehrende AP während Beobachtungszeit</li> </ul>
EKG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dynamische ST-Veränderungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ dynamische ST-Hebung</li> <li>◦ dynamische ST-Senkung</li> <li>◦ dynamische T-Inversion</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine ST-Senkung: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ negative T-Wellen</li> <li>◦ flache T-Wellen</li> <li>◦ normales EKG</li> </ul> </li> <li>• unverändertes EKG</li> </ul>
kardiale Marker	<ul style="list-style-type: none"> <li>• erhöhte kardiale Marker (Troponin, CK-MB, CK, Myoglobin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Erhöhung von Troponin oder anderen kardialen Markern</li> <li>• Troponin 2-mal negativ</li> </ul>
anderes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes</li> <li>• Linksherzinsuffizienz</li> <li>• hämodynamische Instabilität</li> <li>• rhythmische Instabilität (Kammerflattern, Kammer-tachykardie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Zeichen der Herzinsuffizienz</li> </ul>

AP: Angina pectoris

► **Risikostratifizierung.** Aus prognostischen Gründen muss beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung eine Risikostratifizierung durchgeführt werden (► Tab. 32.10). Ein hohes Risiko bedeutet, dass der Patient eine mehr als 10%ige Wahrscheinlichkeit hat, in den nächsten 30 Tagen einen Myokardinfarkt zu erleiden oder zu sterben.

### Merke



Patienten mit hohem Risiko sollen innerhalb von 24–72 h invasiv untersucht werden. Patienten mit niedrigem Risiko können mittels nicht invasiver Methoden weiter abgeklärt werden.

► **Thoraxschmerz.** Die Veränderung der pektanginösen Beschwerden und der Intensität sind der zuverlässigste und aussagekräftigste Faktor bezüglich des unmittelbaren Risikos und der Langzeitprognose. Patienten mit Ruhe-schmerzen, nächtlichen oder länger andauernden Schmerzen haben ein hohes Risiko. Patienten, die nur einmalig Angina-pectoris-Beschwerden hatten und bei denen keine weiteren Beschwerden im Verlauf auftreten, haben ein niedriges Risiko.

► **Klinische Untersuchung.** Die klinische Untersuchung von Patienten mit akuten Thoraxschmerzen soll auch den Ausschluss anderer Schmerzursachen (z. B. Aortendissektion) und die Suche nach Stauungszeichen beinhalten. Ein 3. Herztон und Rasselgeräusche über der Lunge deuten auf eine ausgedehnte Myokardischämie oder eine links-ventrikuläre Funktionseinschränkung hin und sind ein schlechtes prognostisches Zeichen.

► **EKG.** Dynamische EKG-Veränderungen sind entscheidend, um die klinische Verdachtsdiagnose eines akuten Koronarsyndroms zu unterstützen. Bei typischer Klinik und eindeutigen ischämischen EKG-Veränderungen kann die Diagnose sofort gestellt werden. Wenn möglich, sollte ein EKG während des Schmerzereignisses mit einem EKG während Schmerzfreiheit verglichen werden. Dynamische ST-Hebungen, ST-Senkungen oder dynamische T-Inversionen sind Hinweise auf eine dynamische Obstruktion und sind Kennzeichen eines großen Risikos, einen akuten Myokardinfarkt zu erleiden. Je größer die Anzahl der pathologischen EKG-Ableitungen, umso größer ist die Ausdehnung der Ischämie und umso schlechter die Prognose. ST-Senkungen in den präkordialen Ableitungen, die in ein tiefes negatives T übergehen, sind in einem hohen Prozentsatz mit einer Läsion im großen Ramus interventricularis anterior (RIVA) vergesellschaftet und mit einem hohen Infarktrisiko verbunden.

Leider sind etwa 30 % der initialen EKG-Aufzeichnungen nicht konklusiv. Insbesondere im Bereich des Ramus circumflexus und posterior gelegene Ischämien verlaufen häufig elektrokardiografisch stumm.

### Enzymdiagnostik beim akuten Koronarsyndrom

Aus der Klinik und dem EKG ergibt sich die Arbeitsdiagnose eines akuten Koronarsyndroms. Beim ST-Hebungsinfarkt muss die Reperfusionstherapie danach sofort eingeleitet werden. Die Enzymdiagnostik dient hier zur Bestätigung der Diagnose und zum Abschätzen des Ausmaßes des ischämischen Schadens. Beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung dient die Enzymdiagnostik dagegen neben der Diagnosestellung auch zur Risikostratifizierung im Hinblick auf die Therapie.

Tab. 32.11 Erhöhtes kardiales Troponin im Blut.

Kategorie	Erkrankungen
ischämischer Myokardschaden	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung</li> <li>• ST-Hebungseinfarkt</li> </ul>
nicht ischämischer Myokardschaden	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hypertensive Krise</li> <li>• schwere akute Herzinsuffizienz</li> <li>• Tachy- oder Bradyarrhythmien</li> <li>• Myokarditis</li> <li>• Lungenembolie</li> <li>• Stresskardiomyopathie (Tako-Tsubo-Syndrom)</li> <li>• Herztrauma, z. B. Kontusion, Kardioversion</li> <li>• infiltrative Krankheiten, z. B. Amyloidose</li> <li>• Noxen, z. B. Adriamycin, Trastuzumab (Herceptin)</li> </ul>
nicht kardiale Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chronische oder akute Niereninsuffizienz</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Neoplasie</li> <li>• zerebrovaskuläre Ischämie, Subarachnoidalblutung</li> <li>• Rhabdomyolyse</li> </ul>

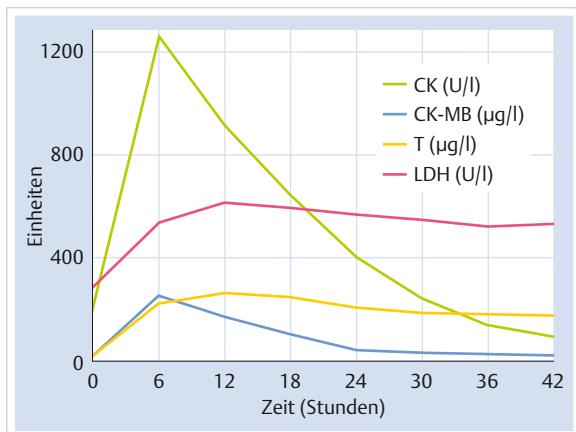


Abb. 32.11 Typischer Enzymverlauf bei einem Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt. CK: Creatinkinase, CK-MB: MB-Fraktion der Creatinkinase (Muscle-Brain-Typ), T: Troponin-T, LDH: Laktatdehydrogenase.

► **Wichtigste Marker.** Vier Marker werden zurzeit für die frühe Diagnostik eingesetzt: das Myoglobin, die Creatinkinase (CK) und deren „herzspezifisches“ Isoenzym, die MB-Fraktion der Creatinkinase (CK-MB), das Troponin-T und das Troponin-I (► Abb. 32.11).

Die empfindlichsten und spezifischsten Marker sind die *Tropoproteine*. Sie steigen 2–4 h nach Ischämiebeginn an. Die Tropoproteine sind so empfindlich, dass jeder Myokardschaden zu einer Erhöhung des Tropoproteins führt, auch wenn er nicht durch eine koronare Herzkrankheit bedingt ist (► Tab. 32.11). Auch bei nicht kardialen Krankheiten kann Tropoprotein gelegentlich nachgewiesen werden. Differenzialdiagnostisch am wichtigsten ist die falsch positive Erhöhung von Troponin-T bei Niereninsuffizienz.

Heutzutage wird meist das sog. *hs-Troponin* für die Diagnostik gebraucht. Das hs-Troponin ist derart sensitiv, dass normale Werte bei der ersten Messung 2 h nach Be-

ginn der Thoraxschmerzen einen Myokardinfarkt ausschließen. Umgekehrt zeigen über 3-fach erhöhte hs-Tropoprotein-Werte zu diesem Zeitpunkt bereits einen Myokardschaden an. Bei dazwischen liegenden Werten muss eine zweite Messung nach 1 oder 3 h durchgeführt werden. Kein Anstieg des hs-Tropoproteins schließt eine Myokardischämie aus, ein Anstieg zeigt sie an.

Das *Myoglobin* steigt bereits nach 2–4 h an, ist aber wenig spezifisch.

Die *CK* ist relativ empfindlich und spezifisch. Allerdings wird die CK auch erhöht durch intramuskuläre Injektionen, starke körperliche Anstrengungen, epileptische Anfälle, schwere Intoxikationen, Elektrokonversionen und Muskeltraumen. Die *CK-MB* ist weniger empfindlich, aber deutlich spezifischer. Sie findet sich aber auch im Zwerchfell und der Zunge. Deshalb ist die CK-MB auch erhöht bei Zungenbiss nach epileptischem Anfall und bei Asthmaanfällen oder starker Hyperventilation.

► **GOT und LDH.** Als weitere Enzyme in der Infarktdiagnostik werden die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) oder Aspartataminotransferase (AST) und die Laktatdehydrogenase (LDH) verwendet. Diese Enzyme steigen wesentlich langsamer als die CK an und erreichen ihr Maximum nach 2–4 Tagen. Sie werden gebraucht, um einen vermuteten subakuten Infarkt zu diagnostizieren. Eine Erhöhung der GOT bzw. LDH ist nicht spezifisch für den Herzinfarkt. GOT-Erhöhungen kommen bei Leber- und Muskelerkrankungen vor, die LDH ist bei zahlreichen Erkrankungen erhöht.

► **Thrombolyse, Reinfarkt, älterer Infarkt.** Bei einer erfolgreichen Thrombolyse und noch deutlicher nach einer primären PCI beim akuten Myokardinfarkt kommt es zu einem sehr schnellen Anstieg und Abfall der kardialen Enzyme, dem sog. Auswaschen. Ereignet sich innerhalb der ersten Tage nach der Behandlung eines Myokardinfarkts ein Reinfarkt, sind für die erneute Dynamik die

CK und die CK-MB besser geeignet als das Troponin, das vom vorausgehenden Ereignis her noch erhöht sein kann.

### Merke



Troponin und LDH bleiben über Tage erhöht und erlauben deshalb die Infarktdiagnose auch dann, wenn der Infarkt bereits 3–5 Tage zurückliegt und die anderen Enzyme schon wieder normal sind.

## Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung

Das akute Koronarsyndrom mit ST-Hebung oder neu aufgetretenem Schenkelblock wird durch eine transmurale (epikardiale) Ischämie verursacht. Unbehandelt führt diese Ischämie meist zu einer transmuralen Nekrose.

► **Klinische Befunde.** Das Leitsymptom des akuten ST-Hebungsinfarktes ist der *Brustschmerz*, der länger als 15–30 min andauert. Der Schmerzcharakter ähnelt der Angina pectoris, ist aber in der Regel intensiver und begleitet von einem heftigen Angst- oder Vernichtungsgefühl. Die Schmerzlokalisation ist retrosternal bis linksthorakal, gelegentlich ringförmig und wird als zusammenschnürend, brennend geschildert. Die Schmerzausstrahlung zeigt das gleiche Muster wie bei der Angina pectoris (s. ▷ Abb. 32.3). Beim Hinterwandinfarkt wird der Hauptschmerz gelegentlich im Epigastrium angegeben, bei dem man primär an ein akutes Abdomen, perforiertes Ulkus, Cholelithiasis oder Pankreatitis denkt. Bei einigen Patienten verläuft der Herzinfarkt stumm. Schmerzlose oder stumme Myokardinfarke sind besonders gehäuft bei älteren Patienten und bei Diabetikern. Die meisten Patienten beklagen zudem eine *Atemnot*. Eine Vagusreizung führt bei vielen Patienten zu Übelkeit und Erbrechen. Dies ist häufiger bei inferioren Myokardinfarkeiten der Fall.

Patienten mit Myokardinfarkt können kollabieren oder eine *Synkope* erleiden. Die Synkopen sind häufig Folgen von *Rhythmusstörungen*. 40–60 % aller Patienten mit Myokardinfarkt zeigen Arrhythmien. Am häufigsten sind ventrikuläre Extrasystolen, gefolgt von Bradykardien mit AV-Blockierungen, Vorhofflimmern, Kammertachykardien und Kammerflimmern.

Die klinische Untersuchung ist beim unkomplizierten Myokardinfarkt wenig ergiebig. Ein präzystolischer und protosystolischer Galopprrhythmus und leise Herztonen sind unspezifische Zeichen. Bei ausgedehntem Infarkt finden sich *Zeichen der Zentralisation* mit einer kalten Peripherie, Kaltschweißigkeit und Tachykardie. Beim Linksherzversagen sind über den Lungenfeldern Rasselgeräusche als Ausdruck der Linksinsuffizienz auskultierbar. Bei Rechtsherzversagen sind die gestauten Halsvenen ein Leitsymptom, und es besteht meist ein Pulsus paradoxus. Im akuten Stadium treten häufig eine Leukozytose und eine Hyperglykämie auf. Eine Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit und des C-reaktiven Proteins tritt

nach 1–2 Tagen auf. Ein ausgedehnter Infarkt ist oft begleitet von Fieber mit Temperaturen bis 39 °C, das am zweiten Tag auftritt und für einige Tage anhalten kann.

► **EKG.** Der klassische ST-Hebungsinfarkt geht seinem Namen entsprechend mit einer ST-Hebung einher. Eine transmurale Ischämie kann sich aber auch mit einem Linksschenkelblock oder Rechtsschenkelblock (bei RIVA-Verschluss) manifestieren. Beim posterioren Infarkt finden sich eine große R-Zacke in V<sub>1</sub> und eine ST-Senkung in V<sub>1</sub> und V<sub>2</sub>.

Der ST-Hebungsinfarkt zeigt einen typischen Ablauf:

- **Zeichen der Ischämie:** Als erstes Zeichen treten symmetrisch hohe T-Wellen („Erstickungs-T“) auf, gefolgt von ST-Hebungen über dem Infarktgebiet mit spiegelbildlicher Senkung über den gesunden Zonen (▷ Abb. 32.12 und ▷ Abb. 32.13).
- **Zeichen der Nekrose:** Auftreten von pathologischen Q-Zacken und Verlust von R-Zacken im Infarktgebiet (▷ Abb. 32.14).
- **Zeichen der Narbe:** Im subakuten Stadium wird die T-Welle zunehmend negativ („koronares T“) über dem infarzierten Gebiet. Die Persistenz der ST-Hebung weckt den Verdacht auf ein Herzwandaneurysma (▷ Abb. 32.14).

### Merke



Der Infarkt ist am besten sichtbar in den Ableitungen, die direkt über dem Infarktgebiet liegen.

Deshalb kann anhand der 12 Routineableitungen im EKG ein Infarkt relativ genau lokalisiert werden (▷ Tab. 32.12).

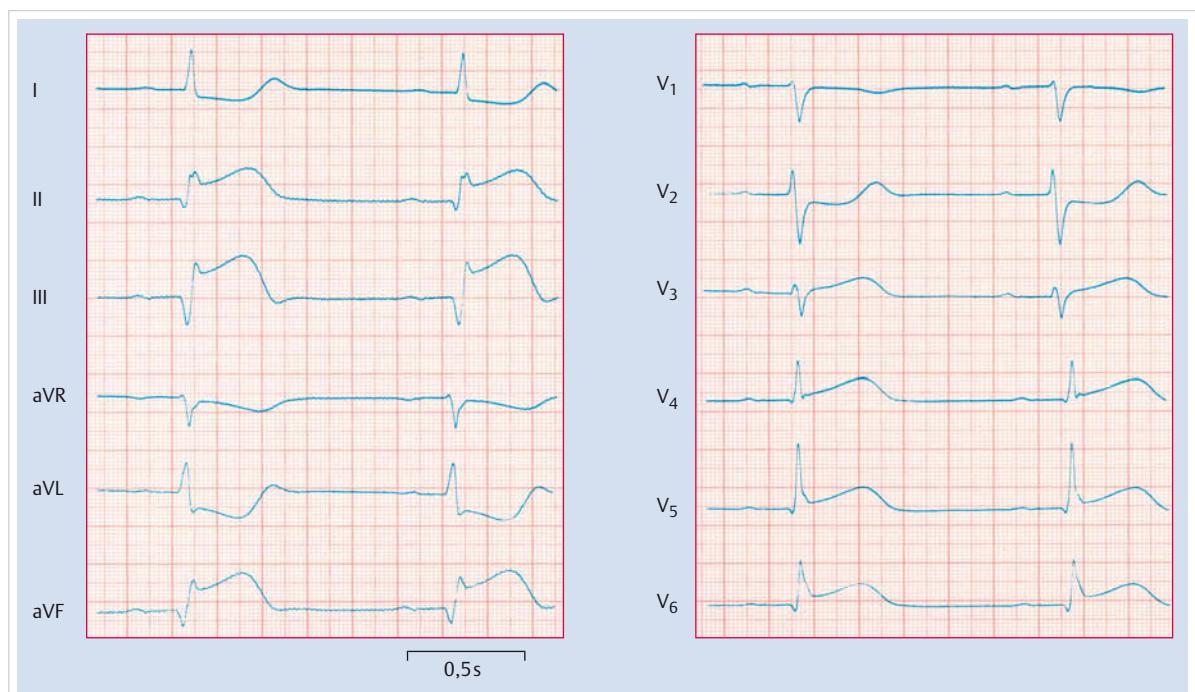
Nicht jede ST-Hebung im EKG ist auf eine akute Myokardischämie zurückzuführen. *Differenzialdiagnostisch* muss eine akute Perikarditis ausgeschlossen werden. Bei der akuten Perikarditis kommt es zu einer ST-Hebung in vielen, manchmal nahezu allen Ableitungen (s. ▷ Abb. 32.15). Die ST-Hebung geht über in eine positive T-Welle, und im akuten Stadium ist die Perikarditis mit einer PQ-Streckensenkung verbunden. ST-Hebungen kommen auch als Normvariante („Early Repolarization“) vor. Dabei ist die ST-Hebung am deutlichsten in V<sub>4</sub> und V<sub>5</sub> und geht ebenfalls in eine positive T-Welle über. Als wichtigstes differenzialdiagnostisches Kriterium bestehen

Tab. 32.12 Infarktlokalisierung im EKG.

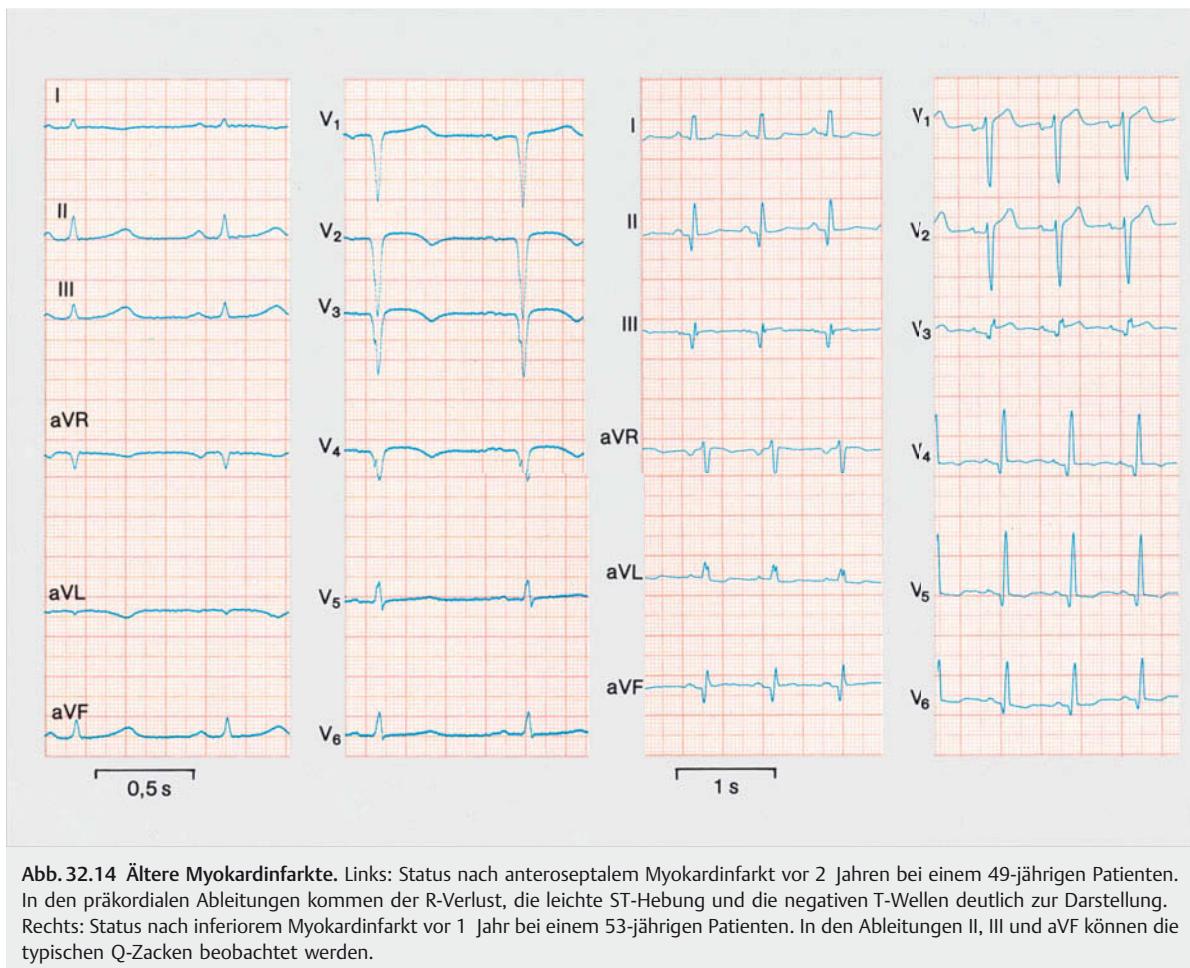
Lokalisation	Ableitungen mit Veränderungen
anteroseptal	V <sub>2</sub> –V <sub>4</sub>
anterior	V <sub>1</sub> –V <sub>6</sub> , I, aVL
Spitze	V <sub>5</sub> , V <sub>6</sub>
lateral	I, aVL
inferior	II, III, aVF
posterior	R/S > 1,0 in V <sub>1</sub>



**Abb. 32.12 Akuter Vorderwandinfarkt.** 70-jähriger Patient mit Verschluss des Ramus interventricularis anterior (RIVA). Im EKG zeigen sich die typischen ST-Hebungen in den Ableitungen V<sub>1</sub>–V<sub>6</sub>.



**Abb. 32.13 Akuter inferiorer Myokardinfarkt.** 80-jährige Patientin. In den Ableitungen II, III und aVF können die typischen ST-Hebungen und in den Ableitungen I und aVL die spiegelbildlichen ST-Senkungen beobachtet werden.



**Abb. 32.14 Ältere Myokardinfarkte.** Links: Status nach anteroseptalem Myokardinfarkt vor 2 Jahren bei einem 49-jährigen Patienten. In den präkordialen Ableitungen kommen der R-Verlust, die leichte ST-Hebung und die negativen T-Wellen deutlich zur Darstellung. Rechts: Status nach inferiorem Myokardinfarkt vor 1 Jahr bei einem 53-jährigen Patienten. In den Ableitungen II, III und aVF können die typischen Q-Zacken beobachtet werden.

bei der „Early Repolarization“ keine reziproken ST-Senkungen. ST-Hebungen kommen auch bei Schenkelblockbildung vor, insbesondere dem Linksschenkelblock. Daneben werden ST-Hebungen bei seltenen Erkrankungen wie Myokarditis, Trauma, Tumor des linken Ventrikels sowie bei Hypothermie, nach Kardioversion, bei intrakraniellen Blutungen, bei Hyperkaliämie, beim Brugada-Syndrom und nach Einnahme von antiarrhythmischen Medikamenten gefunden.

### Differenzialdiagnose des akuten Myokardinfarktes

Grundsätzlich muss differenzialdiagnostisch an alle Ursachen von retrosternalen und linksthorakalen Thoraxschmerzen gedacht werden (s. ▶ Tab. 32.1). Bei länger dauernden Brustschmerzen, die begleitet sind von vegetativen Symptomen und Dyspnoe, sind folgende Differenzialdiagnosen am wichtigsten:

► **Lungenembolie.** Zentrale große Lungenembolien können einen Herzinfarkt vortäuschen. Der Thoraxschmerz

und das Vernichtungsgefühl sind auch Leitsymptome der Lungenembolie. Bei der Untersuchung finden sich eine Sinustachykardie, eine Hypotonie und eine periphere Vaskonstriktion. Eine Tachypnoe ist in der Regel vorhanden zusammen mit gestauten Halsvenen und einer Zyanose. Das EKG kann eine Rotation der Herzachse nach rechts zeigen (sog. S 1/Q 3-Typ), meist finden sich aber nur unspezifische ST-Veränderungen. Das Thoraxbild ist häufig normal, aber es können auch Verschattungen in den Lungen vorhanden sein, die lobär und segmental oder horizontal angeordnet sind. Gelegentlich liegen ein Pleuraerguss und ein einseitiger Zwerchfellhochstand vor. In der Blutgasanalyse finden sich typischerweise ein tiefer  $pO_2$  und  $pCO_2$ , im Plasma ein erhöhtes D-Dimer ( $> 500 \text{ ng/l}$ ). Die endgültige Diagnose wird meist mittels Spiral-CT, selten mittels LungenSzintigrafie oder Pulmonalisangiografie gestellt.

► **Perikarditis.** Die lageabhängigen und atemabhängigen Thoraxschmerzen, verbunden mit den typischen Zeichen des EKG (s. ▶ Abb. 32.15), erlauben die Differenzialdiagnose.

► **Aorta dissecans.** Die typischen Schmerzen im Rücken oder Schmerzen, die in den Rücken ausstrahlen, müssen an die Aorta dissecans denken lassen. Die Diagnose erfolgt mittels CT, transösophagealer Echokardiografie oder MRT (s. ▶ Abb. 32.18).

► **Weitere Differenzialdiagnosen.** Daneben können ein Spontanpneumothorax (s. ▶ Abb. 32.22) oder tachykarde Rhythmusstörungen zu einem präkordialen Druckgefühl und Kollapsneigung führen.

## Differenzialdiagnose von Komplikationen im Verlauf eines Myokardinfarktes

### ► Thoraxschmerzen nach Myokardinfarkt.

- **Reinfarkt** durch akuten Verschluss des Infarktgefäßes: Ein Reinfarkt tritt nach der Thrombolyse bei ca. 10 % der Patienten auf, nach primärer perkutaner Intervention bei 1–2 %.
- **Perikarditis:** Eine Postinfarktperikarditis ist am 2. und 3. Tag nach dem Infarkt am häufigsten und geht oft mit einem Perikardreiben einher. Der Patient wird denlage- und atemabhängigen Schmerz meist klar vom Infarktschmerz unterscheiden können.
- **Postinfarktangina:** Bei 50 % der Patienten nach Thrombolyse tritt eine Postinfarktangina auf, da bei der Mehrzahl nach der Lyse eine schwere residuelle Stenose im Infarktgefäß verbleibt.

### ► Hypotonie nach Myokardinfarkt.

- **Akutes linksventrikuläres Pumpversagen:** Diese Patienten zeigen die Zeichen des kardiogenen Schocks mit Hypotonie, kalten Extremitäten, Zyanose, Zeichen der Lungenstauung und einen 3. Herzton bei der Auskultation. Etwa 5 % aller Infarktpatienten erleiden einen kardiogenen Schock. Bei protrahiertem, über Tage anhaltendem kardiogenem Schock tritt immer Fieber auf, die Entzündungsparameter im Blut steigen an, und es kommt oft zum Abfall des peripheren Widerstandes und zur Tachykardie. Es kann sich ein hyperdynames Zustandsbild ähnlich dem septischen Schock einstellen.
- **Rechtsherzinfarkt:** Eine Hypotonie bei klaren Lungenfeldern und gestauten Halsvenen lässt einen Rechtsherzinfarkt vermuten. In den ersten Stunden nach Infarktbeginn kann ein Rechtsherzinfarkt in den rechtsthorakalen Ableitungen als ST-Hebung in V<sub>4</sub> nachgewiesen werden. Diese EKG-Veränderung ist jedoch vorübergehend und schon nach einigen Stunden nicht mehr vorhanden.
- **Perikardtamponade:** Klinische Zeichen einer Perikardtamponade sind eine Hypotonie, gestaute Halsvenen, eine gestaute Leber und ein Pulsus paradoxus. Kommt es nach einem Myokardinfarkt zur Ruptur der freien Wand, entsteht sofort eine massive Perikardtamponade, die meist mit dem Bild der elektromechanischen Dissoziation zum Tode führt. Etwa ein Drittel der Rupturen

verläuft aber subakut. Dabei kommt es entweder durch einen epikardialen oder intramuralen Thrombus zu einem vorübergehenden Verschluss der Ruptur, oder bei ausgedehnten Infarkten kann eine diffuse Sickerblutung, das sog. „blutende Herz“ auftreten. Eine Hypotonie, verbunden mit Unruhe, Erbrechen, Thoraxschmerzen, bradykarden Rhythmusstörungen, oder eine transiente elektromechanische Dissoziation können Hinweise auf eine subakute Ventrikelruptur sein. Eine durch Verklebung von Peri- und Epikard früh begrenzte Ruptur führt zur Ausbildung eines Pseudoaneurysmas. Die Diagnose wird mittels Echokardiografie gestellt, und die Therapie besteht in der chirurgischen Sanierung.

- **Ventrikelseptumdefekt:** Das Kreislaufversagen beim Ventrikelseptumdefekt geht mit einem biventrikulären Pumpversagen einher, bei dem das Rechtsherzversagen im Vordergrund steht. Auskultatorisch zeigt sich ein neues, lautes holosystolisches Geräusch parasternal.
- **Papillarmuskelabriß und Mitralsuffizienz:** Bei etwa 50 % der akuten Myokardinfarkte findet sich bei der systematischen Suche eine leichte bis mittelschwere Mitralsuffizienz wegen Papillarmuskeldysfunktion. Ein Papillarmuskelabriß mit schwerer Mitralsuffizienz ist selten (1–3 %). Klinisch manifestiert er sich durch eine plötzlich auftretende schwere Linksinsuffizienz mit Lungenödem. Es besteht eine ausgeprägte Orthopnoe, durch die der Patient nicht mehr flach liegen kann. Auskultatorisch findet sich wiederum ein neues holosystolisches Rückströmungsgeräusch über der Mitralklappe. Wegen des frühen Druckausgleichs zwischen Ventrikel und Vorhof kann es allerdings sehr leise sein.

### **Merke**

Die Diagnose aller mechanischen Komplikationen des Myokardinfarktes wird durch die Echokardiografie gestellt.



## 32.3.3 Perikarditis und Perikarderguss

► **Klinik der akuten Perikarditis.** Die akute Perikarditis geht typischerweise mit präkordialen Schmerzen einher, die im Allgemeinen durch tiefe Inspiration, Husten oder Schlucken verstärkt werden. Vom leichten Oppressionsgefühl bis zu starken retrosternalen Schmerzen finden sich alle Übergänge. Die Differenzialdiagnose gegenüber dem akuten Myokardinfarkt ist gelegentlich schwierig. Typisch ist bei der Perikarditis eine Schmerzverstärkung im Liegen, sodass die Patienten in leicht vornübergeneigter Stellung sitzen. Häufig sind sie tachypnoisch, damit werden schmerzhafte, tiefe inspiratorische Thoraxbewegungen vermieden.

**Merke****M!**

Bei der klinischen Untersuchung ist vor allem auf das diagnostisch wichtige Perikardreiben zu achten.

Das Punctum maximum befindet sich parasternal links; das Geräusch wird am besten bei der Inspiration bei vornübergebeugtem Oberkörper gehört. Das Perikardreiben hat in der Regel 2 Komponenten (Vorhof- und Kammerstole, Lokomotivgeräusch) und wird mit zunehmendem Perikarderguss leiser. Schwaches Fieber tritt häufig assoziiert auf. Die Differenzialdiagnose der Perikarditis umfasst neben dem akuten Myokardinfarkt die Pleuritis, eine Pneumonie, Brustwandschmerzen und einen Lungeninfarkt.

► **EKG bei Perikarditis.** EKG-Veränderungen treten in ca. 90% der Fälle auf und sind von hoher differenzialdiagnostischer Bedeutung. Am typischsten ist das EKG in der Frühphase. Oft registriert man in nahezu allen Ableitungen ein Anheben der ST-Strecke. Im Gegensatz zum Infarktbild verläuft die gehobene ST-Strecke meist konkavbogig (► Abb. 32.15a). Typisch ist in der Frühphase ein Absenken der PR-Strecke. Spiegelbildlich verhält sich aVR: Hier bestehen praktisch immer eine ST-Senkung und eine PR-Hebung. Im Verlauf kommt es zu einem Absinken der ST-Strecke mit einer Abflachung oder Normalisierung der T-Welle (► Abb. 32.15b). Nach Normalisierung der ST-Strecke können gelegentlich diffuse T-Inversionen vorkommen. Wenn ein Perikarderguss auftritt, können eine periphere Niederspannung (Low Voltage) und atemsynchrone Potenzialschwankungen durch Schwingen des Herzens im Perikardsack beobachtet werden. Wenn bei fehlender Myokardischämie QRS-Veränderungen wie eine QRS-Verbreiterung oder Rhythmusstörungen sowie AV-Blockierungen und Extrasystolen auftreten, spricht dies für das gleichzeitige Vorliegen einer Myokarditis.

Die *differenzialdiagnostische Abgrenzung* gegenüber dem Myokardinfarkt kann schwierig sein. Beim Myokardinfarkt sind die ST-Hebungen plateauförmig oder konvex (nach oben), in der Regel ausgeprägter und lokalisiert in einem bestimmten Infarktsegment (► Abb. 32.12 und ► Abb. 32.13). Außerdem fehlen bei der Perikarditis pa-

thologische Q-Zacken. Bei der sog. „Early Repolarization“ finden sich ähnliche ST-Hebungen wie bei der Perikarditis. Es fehlt aber in der Regel die PR-Absenkung, und die T-Wellen sind oft sehr hoch und spitz.

► **Perikarderguss.** Im Verlauf der Perikarditis kommt es fast immer zur Flüssigkeitsansammlung im Herzbeutel. Ein ausgeprägter Perikarderguss kann im Thoraxbild als Verbreiterung des Herzschattens (► Abb. 32.16) festgestellt werden. Der Herzschatten nimmt eine Zelt- oder Dreiecksform an. Die Diagnose erfolgt jedoch mittels Echokardiografie (► Abb. 32.17), die es erlaubt, die Ergussmenge abzuschätzen. Eine Kompression der Vorhöfe und/oder des rechten Ventrikels zeigt zudem eine Tamponade an. Bei unklarer Ätiologie eines Perikardergusses kann eine Perikardpunktion durchgeführt werden.

► **Ursachen der akuten Perikarditis.** In 75–80% der Fälle besteht eine *idiopathische oder virale Perikarditis* (► Tab. 32.13). Die idiopathische oder subakute benigne Perikarditis tritt vor allem bei jungen Männern auf und ist oft von katarrhalischen Prodromi begleitet. Für die virale Perikarditis sind am häufigsten Coxsackie-Viren A und B, Echoviren, Adenoviren und das HI-Virus verantwortlich. Viele andere Viren können ebenfalls eine Perikarditis verursachen. Eine unbewiesene virale Ätiologie dürfte auch bei vielen idiopathischen Perikarditiden vorliegen. Bakterielle Perikarditiden sind sehr selten.

Nach einem *Myokardinfarkt* kann es früh, innerhalb von Tagen, oder spät, nach Wochen, zu einer Perikarditis kommen. Die frühe Perikarditis ist bedingt durch eine akute entzündliche Reaktion als Folge des Infarktes, die späte durch eine immunologische Reaktion auf den Myokardschaden. Eine ähnliche immunologische Reaktion kann auch nach einer Herzoperation auftreten. Die späte immunologische Form geht mit Fieber und Erguss einher und gelegentlich mit einer ausgesprochenen Polyserositis. Sie wird als *Dressler-Syndrom* bezeichnet. Die späte Form der Perikarditis nach Myokardinfarkt ist in der Reperfusionsärzte praktisch verschwunden.

**Neoplasien** sind für etwa 6 % der Perikarditiden verantwortlich. Nach **Bestrahlung** kann eine Perikarditis auftreten, die im Langzeitverlauf zu einer restriktiven oder konstriktiven Perikarditis führen kann.

Tab. 32.13 Ätiologie der akuten Perikarditis.

häufig	selten	sehr selten
<ul style="list-style-type: none"> <li>• idiopathisch (nach katarrhalischer Infektion)</li> <li>• viral (insbesondere Coxsackie-Viren A und B, Echoviren, Adenoviren, HIV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neoplastisch (insbesondere Mamma-, Bronchuskarzinom, Lymphom)</li> <li>• metabolisch (Urämie)</li> <li>• bestrahlungsbedingt</li> <li>• bei akutem Myokardinfarkt</li> <li>• bei Bindegewebserkrankung (systemischer Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis)</li> <li>• infolge Trauma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuberkulose, bakterielle Infektion</li> <li>• Medikamente (Procain, Isoniazid, Phenytoin)</li> <li>• entzündliche Darmerkrankungen</li> </ul>

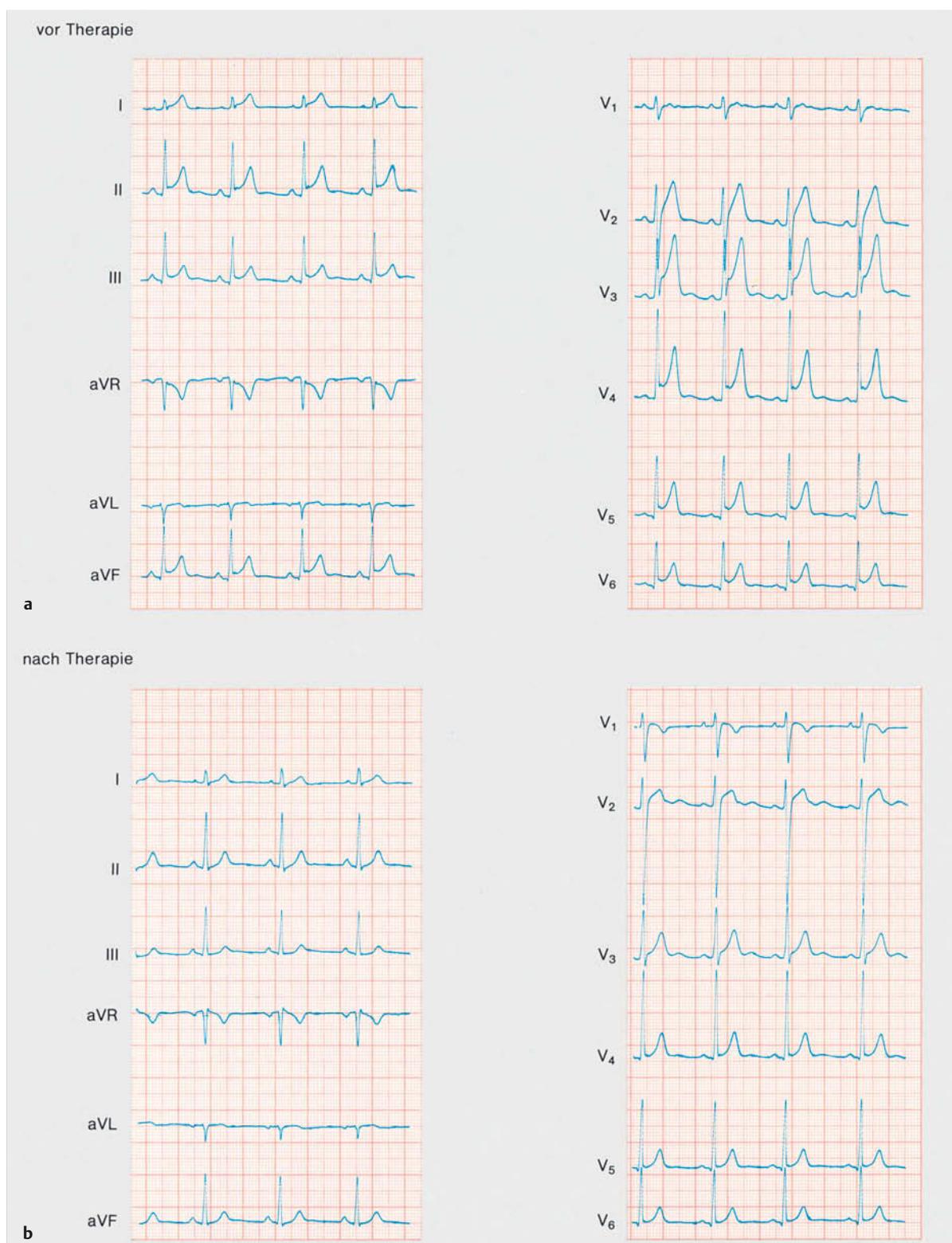
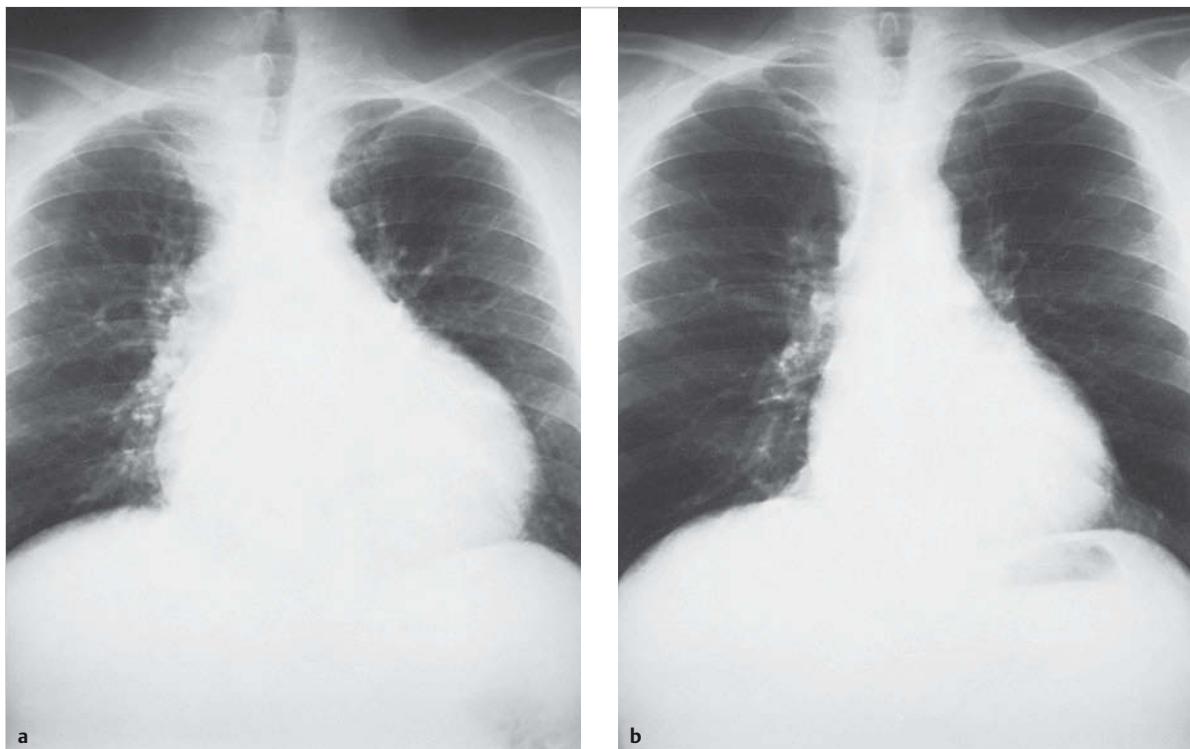


Abb. 32.15 EKG-Veränderungen bei akuter Perikarditis. 27-jähriger Patient.

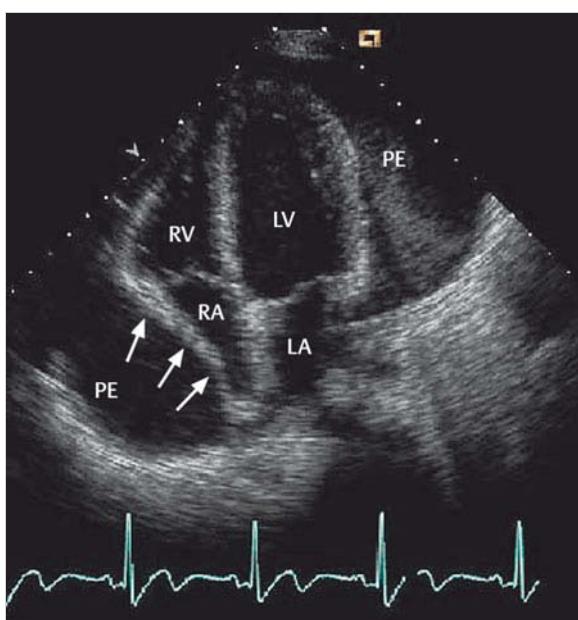
a EKG vor Therapie. Horizontale ST-Hebungen in allen Ableitungen und PQ-Streckensenkung in vielen Ableitungen.

b EKG nach 10-tägiger Behandlung mit antiinflammatorischen Medikamenten. Die typischen horizontalen ST-Hebungen, die vor der Therapie in allen Ableitungen beobachtet werden können, sind nach Abheilen der Perikarditis nicht mehr nachweisbar.



**Abb. 32.16 Perikarderguss.** Thoraxröntgenbild bei einem 47-jährigen Patienten mit ca. 500 ml Perikarderguss nach akutem Myokardinfarkt.

- a Vor Perikardpunktion: Die zeltförmige Konfiguration des Herzschattens kommt deutlich zum Ausdruck.
- b Nach Perikardpunktion.



**Abb. 32.17 Chronischer Perikarderguss.** Der apikale Vierkamerschnitt zeigt den großen zirkumferentiellen Perikarderguss (PE), in dem das Herz „schwingt“. Es besteht eine beginnende Tamponade mit Kompression (Pfeile) des rechten Vorhofs (RA). LA: linker Vorhof, LV: linker Ventrikel, RV: rechter Ventrikel.

Verletzungen der Herzwand, die zum Perikarderguss führen, können bei Unfällen auftreten. Viel häufiger sind diese jedoch iatrogen verursacht (Perforation mit Schrittmacherdrähten, Infusionskanülen etc.). Bei den *metabolischen Störungen* steht die Urämie im Vordergrund. Von den *Kollagenosen* verursachen der systemische Lupus erythematoses und die rheumatoide Arthritis gelegentlich eine Perikarditis.

► **Chronische Perikarditis.** 10–30% der idiopathischen Perikarditiden gehen in eine chronische rezidivierende Form über. Eine Ätiologie kann fast nie gefunden werden, und man nimmt einen immunologischen Mechanismus an.

Eine chronische *Pericarditis constrictiva* kommt durch eine Verdickung des Perikards oder Perikardverkalkungen zustande. Das harte, verdickte Perikard umschließt das Herz bandförmig und führt zu einer Füllungsbehinderung. Die Ursache war früher fast ausschließlich eine Tuberkulose. Heute ist die Pericarditis constrictiva häufiger die Folge einer Bestrahlung, eines Hämatoperikards oder einer viralen Perikarditis.

### 32.3.4 Rhythmusstörungen

Akut auftretende tachykarde Rhythmusstörungen können mit einem Oppressionsgefühl, Thoraxschmerzen, Dyspnoe, Angst und vegetativen Symptomen einhergehen. Nach Konversion in den Sinusrhythmus können im EKG Repolarisationsstörungen zurückbleiben. Am häufigsten finden sich T-Inversionen. Man spricht von einem Erinnern des Herzens, von einem sog. *T-Wave-Memory*. Extraschläge werden gelegentlich von den Patienten als unangenehme Sensationen im Thorax empfunden. Die Patienten spüren dabei die postextrasystolische Potenzierung des Schlagvolumens.

► **Klinik.** Der Patient beklagt oft einen starken reißenden Thoraxschmerz, der retrosternal liegt und in den Rücken ausstrahlt oder vom Rücken selbst ausgeht. Die Schmerzelokalisation kann ein Hinweis auf die Dissektionsstelle sein.



#### Merke

Ein retrosternaler Schmerz, der gegen den Rücken ausstrahlt, weist auf eine Aortendissektion im Aszendensbereich hin, ein interskapulärer Schmerz auf eine Dissektion im Deszendensbereich und ein abdomineller Schmerz auf eine Dissektion im Abdomen.

V

## 32.4 Von den Gefäßen ausgehende Schmerzen

### 32.4.1 Aneurysma verum der Aorta

Das Aneurysma verum ist eine pathologische Dilatation der Gefäßwand. Das thorakale Aortenaneurysma kann mit Thoraxschmerzen einhergehen, die häufig verbunden sind mit einer Ausdehnung des Aneurysmas. Gelegentlich kann die sekundär entstandene Aorteninsuffizienz ein Oppressionsgefühl und Dyspnoe verursachen. Aortenaneurysmen können auch Symptome durch die Kompression der Trachea, des Hauptbronchus oder der V. cava superior verursachen. In den meisten Fällen ist das Aortenaneurysma jedoch schmerzlos und wird zufällig auf dem Thoraxbild oder bei der Ultraschalluntersuchung entdeckt. Umschriebene Aneurysmen, Aneurysma spurium oder fusiforme im Rahmen einer bakteriellen Endokarditis sowie Aneurysmen des Sinus Valsalva sind selten.

► **Ursachen.** Die weitaus häufigste Ursache eines Aneurysma verum der Aorta ist die Arteriosklerose. Andere seltener Ätiologien sind Bindegewebserkrankungen (Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom, zystische Medianekrose), eine Vaskulitis (Takayasu-Arteriitis) und Infektionen (Mesaortitis luetica).

### 32.4.2 Aortendissektion

Bei der Aorta dissecans (früher Aneurysma dissecans der Aorta) kommt es zu einem Intimariss, der das Blut zwischen Intima und Media einströmen lässt und so zu einem falschen Lumen in der Arterienwand führt. Typischerweise entsteht eine Austrittsstelle durch einen zweiten Riss in der Intima. Diese Austrittsstelle kann im Bereich der Aorta ascendens oder im Bereich der Aorta descendens oder der Beckengefäße liegen.

Die Stanford-Klassifikation unterteilt die Aorta dissecans in 2 Typen:

- Typ A: jede Dissektion, bei der die Aorta ascendens disseziert ist
- Typ B: jede Aortendissektion, die distal von der Aorta ascendens auftritt

Der Schmerz tritt oft abrupt auf, ist therapierefraktär und verbunden mit einem Kollaps. Der schlagartige Beginn und das Fehlen von EKG-Veränderungen grenzen die Aorta dissecans differenzialdiagnostisch gegenüber dem Myokardinfarkt ab.

Die Aorta dissecans kann zu weiteren schweren Symptomen führen:

- Eine Dissektion der Karotiden kann Durchblutungsstörungen mit entsprechender neurologischer Symptomatik zur Folge haben.
- Durch die Formveränderung der Aortenwurzel kommt es in etwa der Hälfte der Fälle zu einer akuten Aorteninsuffizienz.
- Die Abschnürung des Truncus brachiocephalicus führt zu einer Blutdruckdifferenz zwischen rechts und links. Diese Blutdruckdifferenz ist fast pathognomonisch für die Aorta dissecans, weil sie sonst nur bei arteriellen Embolien und beim Takayasu-Syndrom (Aortenbogen-Syndrom) vorkommt.
- Weitere seltene Komplikationen sind eine Verlegung der Koronararterien mit anschließendem Myokardinfarkt, ein Einriss ins Perikard mit Perikardtamponade, ein Hämatothorax, eine Blutung ins Mediastinum oder Abdomen, eine Verlegung der Nierenarterien mit nachfolgender Niereninsuffizienz, ein Mesenterialinfarkt als Folge des Abschnürens der Mesenterialarterien und eine akute Ischämie des Beines als Folge der Verlegung der A. iliaca communis.

► **Varianten.** Gelegentlich (ca. 5 %) kommt es zu einem Einriss der Intima ohne Ausbildung eines intraluminalen Hämatoms. Andererseits kann sich ein intramurales Hämatom ohne Intimaeinriss ausbilden. Man nimmt an, dass dies durch eine Ruptur von Vasa vasorum zustande kommt. Eine atherosklerotische Plaque kann ulcerieren, einbluten und zu einem lokalen Hämatom führen.

► **Diagnostik.** Die Diagnose wird aufgrund der Klinik und des Thoraxbildes vermutet (► Abb. 32.18a). Die transösophageale Echokardiografie wird häufig als erste diagnostische Maßnahme eingesetzt. Des Weiteren kommen die CT (► Abb. 32.18b) und die MRT zur Anwendung.

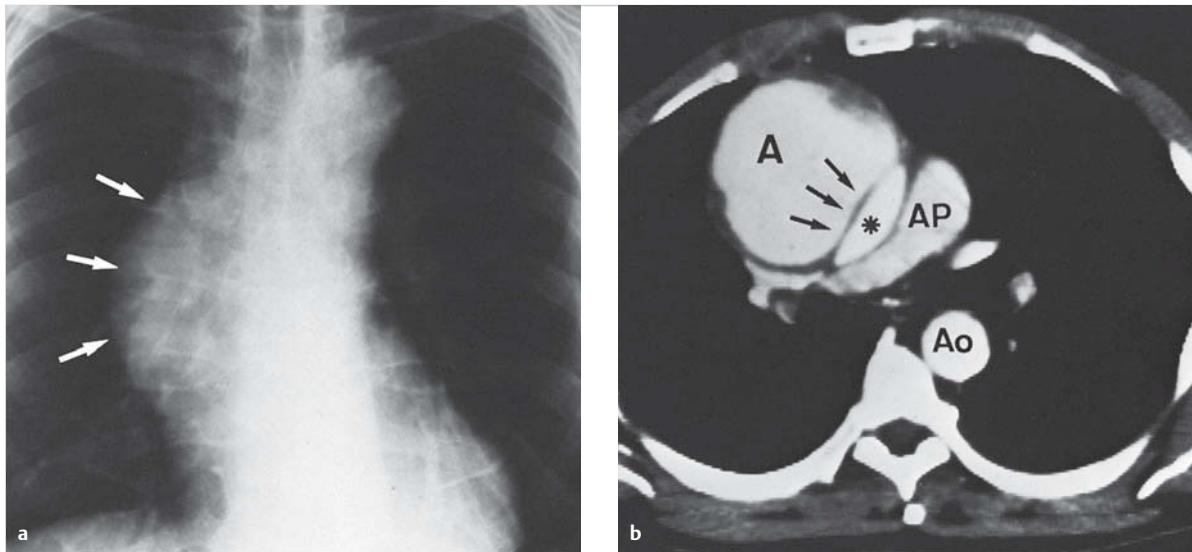


Abb. 32.18 Aneurysma dissecans der Aorta ascendens (Typ A). 57-jähriger Patient.

- a Die grotesk erweiterte Aorta ascendens kommt im Thoraxröntgenbild deutlich zur Darstellung (Pfeile).
- b Die Diagnose wird mittels CT gestellt, wobei das Aneurysma (A) und die Dissektionsmembran (Pfeile) nach Kontrastmittelverabreichung nachgewiesen werden können. AP: A. pulmonalis, Ao: Aorta descendens, \*: wahres Lumen der Aorta ascendens.

► **Ursachen.** Am häufigsten kommt es in der 6. bis 7. Lebensdekade zu einer Aortendissektion. Begünstigt wird die Entstehung der Aorta dissecans durch eine Hypertonie, die bei 80% der Patienten vorliegt. Es wird vermutet, dass die *Hypertonie* zur idiopathischen Medianekrose durch Kompression der Vasa vasorum beiträgt. Daneben findet sich häufig eine Atherosklerose der Aorta oder eine vorangegangene Operation an der Aorta (z.B. Bypassoperation oder Aortenklappenoperation). Dissektionen können aber auch bei jüngeren Patienten auftreten. In diesen Fällen ist häufig eine Erkrankung der Aorta der auslösende Faktor. Das *Marfan-Syndrom* ist dabei die wichtigste Ätiologie. Daneben kann es auch bei einem *Ehlers-Danlos-Syndrom*, bei einer Koarztation der Aorta und bei einer fibromuskulären Dysplasie zu einer Dissektion der Aorta kommen. Eine Aortendissektion kann auch während der Schwangerschaft auftreten. Beim Marfan-Syndrom kommt es typischerweise im 3. Trimester zur Aortendissektion. Weiter können Verletzungen der Aorta durch Unfälle oder iatrogene Verletzungen durch Herz-katheter oder Ballonpumpe zur Aortendissektion führen.

► **Verlauf und Therapie.** Die Aortendissektion Typ A hat eine hohe Mortalität von 1% pro Stunde. Der Patient verstirbt meistens an einer Ruptur der Aorta. Das Rupturrisiko kann durch die Gabe von blutdrucksenkenden Mitteln (Nitroprussid, Betablocker) gesenkt werden. Die Therapie der Typ-A-Dissektion besteht jedoch in der chirurgischen Sanierung. Die Dissektion Typ B wird operiert, wenn durch die Dissektion Komplikationen wie viszerale oder periphere Durchblutungsstörungen entstehen.

## 32.5 Von der Pleura ausgehende Schmerzen



### Merke

Für Pleuraschmerzen charakteristisch ist ihre Atem-abhängigkeit. Sie sind beim Einatmen am stärksten, während in der Expiration keine oder nur geringe Beschwerden verspürt werden.

Die Schmerzausbreitung folgt dem afferenten sensorischen Schenkel (Dermatom) der betreffenden Nerven. Dies erklärt, weshalb sich die Schmerzen bei Beteiligung der Pleura diaphragmatica entweder in die Schulterregion (zentrales Diaphragma) oder häufiger in das Abdomen (periphere Zwerchfellanteile) projizieren.

► **Pleurareiben.** Typischerweise sind die Atemexkursionen auf der betroffenen Seite gegenüber der gesunden Seite herabgesetzt („Schonatmung“). Das klinische Leitsymptom ist aber ein atemsynchrones Reibegeräusch (Pleurareiben). Es kann mit oder ohne Schmerzen vorkommen. Das Geräusch ist über den gesamten Atemzyklus zu hören, am stärksten jedoch zum Zeitpunkt der größten Atemexkursion, d.h. am Ende der Inspiration und zu Beginn der Expiration. Mit zunehmender Ergussbildung verschwindet das Geräusch.

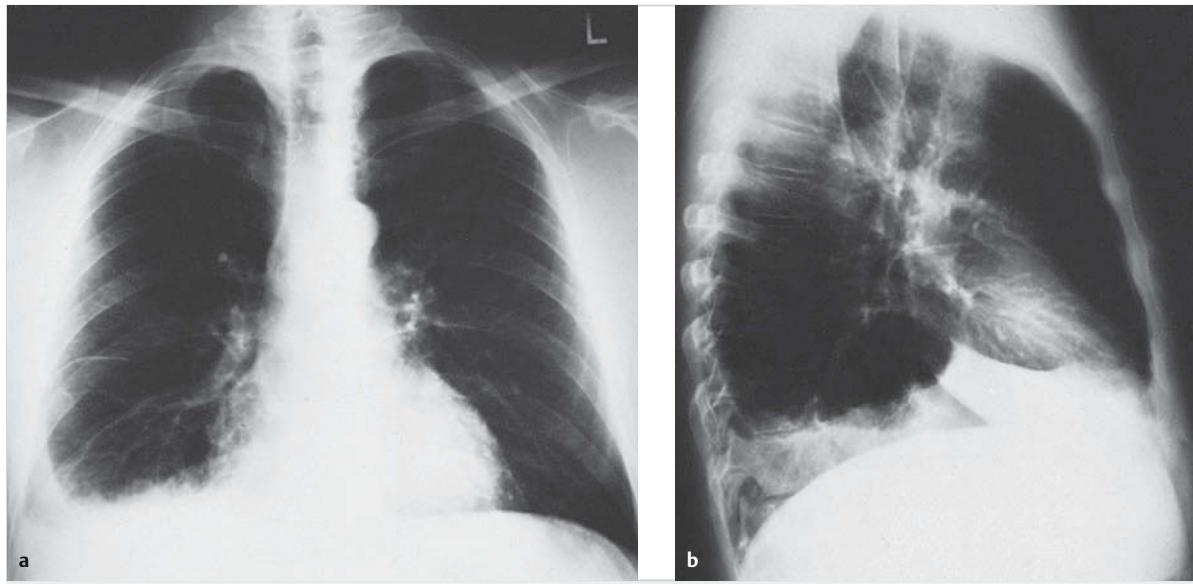


Abb. 32.19 Typisches Röntgenbild eines rechtsseitigen Pleuraergusses.

- a P.-a.
- b Seitliche Aufnahme.

### 32.5.1 Pleuritis und Pleuraerguss

► **Pleuritis.** Entzündliche Veränderungen der Pleura können mit oder ohne Erkrankungen des Lungenparenchyms auftreten. Von einer *Pleuritis sicca* spricht man, wenn sich noch kein Pleuraerguss gebildet hat und die Pleurablätter aneinander reiben (Pleurareiben). Sie ist demzufolge meist Vorläufer der *exsudativen Pleuritis* mit gleicher Ätiologie. Bei jungen Patienten wird pleuritisches Reiben ohne Erguss vor allem bei Coxsackie-Infektionen, aber auch bei anderen Virusinfektionen beobachtet. Doppelseitigkeit deutet auf diese Ätiologie. Eine Pleuritis sicca kann auch im Anschluss an eine Lungenembolie auftreten.

► **Pleuraerguss.** Die häufigsten Ursachen eines Pleuraergusses sind Linksherzinsuffizienz, Malignome, Infektionen (Pneumonie, Tuberkulose) und Lungenembolie.

Eine Dämpfung, abgeschwächter bzw. aufgehobener Stimmfremitus und abgeschwächtes Atemgeräusch weisen auf eine pleurale Flüssigkeitsansammlung hin. Die Atemverschieblichkeit der Zwerchfellgrenze ist aufgehoben. Je größer der Erguss ist, umso stärker ist das Atemgeräusch abgeschwächt. Bei Kompression der Lunge hat das Atemgeräusch bronchialen Charakter („Kompressionsatmen“). Im dorsoventralen Röntgenbild sind Ergüsse unter 300 ml kaum erkennbar. Bei größeren Ergüssen zeigt das Röntgenbild die typische homogene, nach lateral ansteigende Verschattung (► Abb. 32.19).

Schwierigkeiten bereitet manchmal die Diagnose von Interlobärergüssen, die als Tumor missdeutet („Pseudotumor“, „Vanishing Tumor“) werden (► Abb. 32.20) sowie

von lokalisierten Ergüssen (diaphragmal, mediastinal). Die typischen Ergussbilder fehlen bei abgekapselten chronischen Ergüssen.

#### Merke

Die Ultraschalluntersuchung ist die Methode der Wahl, um schon einen kleinen Pleuraerguss zu erfassen und liefert Zusatzinformationen bezüglich Septierung, Verdickung der Pleura (Pleuraschwarze) und unmittelbar darunter liegender Lunge.



Weitere Informationen über den Pleuraraum, vor allem gegen das Mediastinum zu, liefert die CT. Eine starke Kontrastmittelaufnahme in einer verdickten Pleura ist charakteristisch für ein Pleuraempyem.

► **Differenzialdiagnostische Überlegungen.** Die differenzialdiagnostischen Überlegungen gehen zunächst von Klinik und Röntgenbild aus.

- Fieber spricht für *entzündliche Ätiologie*, Ergüsse ohne Fieber sind in erster Linie auf einen *Tumor* verdächtig.
- Auch bei einem *Stauungserguss* ist kein Fieber vorhanden, in der Regel auch keine Schmerzen. Das Leitsymptom ist *Dyspnoe*. Wenn man andere Zeichen der Herzinsuffizienz findet, ist die Diagnose einfach zu stellen. Stauungsergüsse sind meist beidseitig, bei einseitigen Ergüssen sind diese häufiger rechts. Der Erguss bei *Lungenembolie* ist häufig ein Begleitphänomen eines Lungenvarktes.



Abb. 32.20 Interlobärerguss bei Herzinsuffizienz.

- a Vor Therapie.
- b Nach diuretischer Therapie: „Vanishing Tumor“.

- Bei der Differenzialdiagnose von Pleuraergüssen ist der radiologische Nachweis von *Lungenparenchymprozessen* (Begleiterguss), z. B. von Pneumonien, tuberkulösen Infiltraten oder von Tumoren, wichtig.
- *Oberbaucherkrankungen*, die per continuitatem zu Pleuraergüssen führen können, müssen ausgeschlossen bzw. nachgewiesen werden.
- Entscheidend bei der Abklärung der Ätiologie eines Pleuraergusses ist die Untersuchung des *Pleurapunkts*.

### Merke

Jeder Pleuraerguss sollte punktiert werden, wenn seine Ätiologie nicht unmittelbar aus den klinischen Begleitumständen (z. B. manifeste Herzinsuffizienz) klar wird.

M!

### Wissenswertes

#### Analyse des Pleurapunkts

##### Aussehen

Mitunter ermöglicht schon das Aussehen des Punktats wichtige Folgerungen. Eitriges Punktat spricht für Infekt und hämorrhagisches Punktat weist auf Tumor oder Lun-

genembolie. Ist der aus dem Punktat ermittelte Hämatokrit höher als die Hälfte des Bluthämatokrits, so weist dies auf eine Blutung in den Pleuraraum hin und man spricht von einem Hämatothorax, meist infolge eines Thoraxtraumas. Ein Hämatothorax kann auch iatrogen nach Pleurapunktion bzw. Pleurabiopsie und Einlegen eines Subklaviakatheters entstehen.

Erscheint das Pleurapunktat trüb und milchig, sollte es zentrifugiert werden. Ist danach der Überstand klar, so war die Trübung durch zelluläre Bestandteile verursacht. Hält die Trübung an, so ist die Ursache am wahrscheinlichsten ein hoher Lipidgehalt entweder aufgrund eines Chylothorax oder eines Pseudochylothorax (S. 1011). Die Differenzialdiagnose ist einfach: Während beim Chylothorax ein hoher Triglyceridgehalt charakteristisch ist, zeigt der Pseudochylothorax eine hohe Cholesterinkonzentration.

##### Transsudat und Exsudat

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen Transsudaten, die bei Veränderungen des hydrostatischen und onkotischen Drucks auftreten, und Exsudaten, die aufgrund einer veränderten Membranpermeabilität entstehen. Demzufolge sind Exsudate eiweißreicher als Transsudate (► Tab. 32.14).

**Tab. 32.14** Differenzialdiagnose zwischen Transsudat und Exsudat aufgrund verschiedener Bestandteile des Pleurapunktats.

Parameter	Transsudat	Exsudat
Eiweiß-Quotient Pleura/Serum	<0,5	>0,5
LDH-Konzentration	<½ der Obergrenze der normalen Serumkonzentration	>½ der Obergrenze der normalen Serumkonzentration
LDH-Quotient Pleura/Serum	<0,6	>0,6
Cholesterin	<1,16 mmol/l	>1,16 mmol/l

LDH: Laktatdehydrogenase

Die Unterscheidung zwischen Transsudat und Exsudat ist wichtig, da bei Nachweis eines Transsudats weitere diagnostische Schritte in der Regel überflüssig sind und als zugrunde liegende Ursache eine Herzinsuffizienz, eine Hypoproteinämie bei Leberzirrhose oder nephrotischem Syndrom zusammen mit der Klinik diagnostiziert werden kann. Liegt ein Exsudat vor, sind weitere diagnostische Abklärungen des Pleurapunktats angezeigt.

#### Laborparameter

Zur Analyse des Pleurapunktats stehen folgende Laboruntersuchungen zur Verfügung:

- mikrobiologische und zytologische Untersuchungen
- Parameter zur Differenzierung zwischen Transsudat und Exsudat wie Eiweiß und LDH (► Tab. 32.14)
- Parameter wie z. B. Glukose, Amylase, Triglyzeride, Leukozyten und Erythrozyten, die bei pathologischem Ausfall gewisse Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Ursache ermöglichen
- Die Bestimmung des pH (unter anaeroben Bedingungen im Blutgasautomat) ist wertvoll zur Beurteilung eines parapneumonischen Ergusses. Ein pH-Wert unter 7,20 weist auf einen komplizierten parapneumonischen Erguss hin, der drainiert werden sollte.

Pleuraergüsse mit hoher LDH-Konzentration, hohem Proteingehalt, hohem Pleura-Plasma-LDH-Quotienten und hohem Cholesteringehalt weisen auf ein Exsudat hin (► Tab. 32.14). Allerdings können sich auch Stauungs-ergüsse, die normalerweise Transsudate sind, wegen eines hohen Eiweißgehalts als Exsudate manifestieren, wenn vorher unter Diuretika eine partielle Resorption des Ergusses erfolgte. Weiterhin können Ergüsse, die Zellbestandteile enthalten, einen hohen LDH-Quotient aufweisen.

#### Leukozyten

Bedeutsam ist auch die Analyse der absoluten Leukozytenzahl und deren Differenzierung. Sehr hohe Leukozytenzahlen ( $> 50\,000 - 100\,000/\text{mm}^3$ ) sind meist als eitrige Ergüsse (S. 1012) erkennbar. Tiefere Leukozytenzahlen

erlauben nicht die differenzialdiagnostische Abgrenzung zwischen infektiösen und nicht infektiösen Ursachen und lassen sich bei einem großen Spektrum von Erkrankungen nachweisen (u. a. parapneumonische Ergüsse, Lungenembolie, Neoplasien inkl. Bronchialkarzinom, virale Pleuritiden, Pankreatitis und akute Tuberkulose). Finden sich vor allem Lymphozyten, so kommen differenzialdiagnostisch Neoplasien, ein medikamentös bedingter Erguss oder eine Tuberkulose infrage. Der Nachweis von Eosinophilen ist meist unspezifisch, kommt aber auch als Folge kleinerer Blutungen, z. B. Punktation, vor.

#### Mikrobiologie

Pleuraerguss kann lichtmikroskopisch auf Bakterien untersucht werden (Gram-Färbung), was im positiven Fall die Diagnose eines Empyems erlaubt. Zudem werden auch Kulturen angelegt.

#### Pleurabiopsie

Führt die Untersuchung des Pleurapunktats nicht weiter, wird eine Pleurabiopsie durchgeführt. Ist die Pleura diffus von der Erkrankung befallen, können die diagnostischen histologischen Veränderungen durch eine Pleurabiopsie nachgewiesen werden. Eine ausgezeichnete diagnostische Ausbeute hat die Thorakoskopie, bei der multiple Biopsien sowohl von der Pleura parietalis als auch nötigenfalls von der Pleura visceralis unter Sicht entnommen werden können.

### Pleuritis tuberculosa exsudativa

► **Ursachen.** Sie kann sowohl als seltene klinische Erstmanifestation einer Tuberkulose (postprimäre Pleuritis tuberculosa) als auch als Begleiterkrankung bei fortgeschrittenen Lungentuberkulose auftreten. Die postprimäre Pleuritis tuberculosa tritt im Verlaufe von Monaten nach Primärinfektion auf. Sie wird in jedem Lebensalter beobachtet, meist jedoch bei Jugendlichen und im frühen Erwachsenenalter. Sie geht in der Regel mit Fieber, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust einher, kann jedoch auch asymptomatisch oder symptomarm verlaufen. Gelegentlich werden hohes Fieber und Pleuraschmerzen beobachtet. Die Tuberkulinreaktion fällt in fast allen Fällen positiv aus.

► **Diagnostik.** Beim Pleurapunktat handelt es sich um ein Exsudat, das typischerweise lymphozytenreich ist. Die Glukosekonzentration ist niedrig. Das Punktat ist unter Verwendung üblicher Untersuchungsmethoden steril. Der direkte Nachweis säurefester Stäbchen gelingt nur in seltenen Fällen, Kulturen des Punktats werden nur in etwa 20 % positiv. Eine weit bessere Ausbeute erbringt die Pleurabiopsie, die am besten thorakoskopisch, d. h. unter Sicht entnommen wird. So finden sich in über 50 % entweder typische tuberkulöse Granulome oder/und positive Tuberkulosekulturen (Kultur der Biopsie!).

## Maligne Pleuraergüsse

► **Ursachen.** Die häufigsten Tumoren, die einen malignen Pleuraerguss verursachen, sind das Bronchialkarzinom und das metastasierende Mammakarzinom. Ist der Primärtumor bekannt, so ist die Diagnose einfach zu stellen. Schwierigkeiten ergeben sich bei unbekanntem Primärtumor, da im Prinzip jedes metastasierende Karzinom Ursache eines Pleuraergusses sein kann.

► **Diagnostik.** Ein maligner Pleuraerguss hat in der Regel Exsudatcharakter und ist oft hämorrhagisch. Die Diagnose lässt sich in bis zu 70% der Fälle durch eine zytologische Untersuchung des Pleurapunkts stellen. Bleibt diese Untersuchung ohne diagnostisches Resultat, wird der Pleuraraum thorakoskopisch inspiziert und die Pleura für histologische Untersuchungen biopsiert.

## Pleuraergüsse bei abdominalen Erkrankungen

Pleuraergüsse werden bei verschiedenen abdominalen Erkrankungen beobachtet. Bei *Pankreatitis* oder Pankreaspseudozysten werden zuweilen linksseitige Pleuraergüsse angetroffen. Es handelt sich um ein Exsudat, das typischerweise eine hohe Konzentration an Amylase aufweist.

Eine hohe Amylasekonzentration wird auch bei *Ösophagusruptur* beobachtet. Dies kommt dadurch zustande, dass über die Ruptur Speichel, der einen hohen Amylasegehalt aufweist, in den Pleuraraum gelangt.

Andere begleitende Ergüsse können bei verschiedenen abdominalen Prozessen wie *Abszessen* (besonders subdiaphragmatische und paranephritische), *Milzaffektionen* und *Leberzirrhose* auftreten. Bei der Leberzirrhose kann Aszites über kleine mikroskopische Lücken in den rechten Pleuraraum übertreten.

Als *Meigs-Syndrom* wird die Kombination eines benignen Ovarialtumors mit Aszites und Pleuraerguss bezeichnet. Der Pleuraerguss ist meist rechtsseitig und kann entweder ein Exsudat oder ein Transsudat sein. Er soll durch Übertritt von Aszites durch das Zwerchfell zustande kommen. Nach operativer Entfernung des Ovarialtumors bilden sich sowohl Aszites als auch Pleuraerguss rasch zurück.

## Pleuraerguss bei Myxödem

Selten finden sich ein Pleura- und Perikarderguss mit hohem Eiweißgehalt auch beim Myxödem.

## Pleuraergüsse bei Kollagenosen

Pleuraergüsse können bei Kollagenosen wie *chronischer Polyarthrit* (s. Kap. 35) und systemischem *Lupus erythematoses* (s. Kap. 22.6.2) auftreten. Derartige Pleuraexsudate sind durch eine sehr niedrige Glukosekonzentration

charakterisiert. Der Nachweis von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten mit randständigem Kern und großen Vakuolen mit phagozytiertem Material, sog. LE-Zellen, im Pleurapunktat oder ein ANA-Titer, der ebenso hoch oder höher als der im Plasma gewonnene Wert liegt, sind diagnostisch für einen Pleuraerguss bei systemischem Lupus erythematoses.

## Pleuraerguss beim Yellow-Nail-Syndrom

Das ausgesprochen seltene Yellow-Nail-Syndrom manifestiert sich mit gelben Nägeln, Lymphödem der Extremitäten und Pleuraerguss. Als Ursache für den Pleuraerguss wird ein gestörter Abfluss der Lymphe angenommen.

## Eosinophile Pleuritis

Sie liegt definitionsgemäß dann vor, wenn die im Pleurapunktat ermittelte Gesamtzellzahl mehr als 10% Eosinophile enthält. Der Nachweis von Eosinophilen ist unspezifisch und kann bei Malignomen, bei einem Z. n. Pneumothorax oder einer Blutung und als Nebenwirkung eines Medikaments gesehen werden.

## Chylothorax und Pseudochylothorax

Ein Chylothorax kommt entweder durch traumatische Verletzung des Ductus thoracicus (Trauma, Operation) oder durch Arrosion des Lymphabflusses (Malignom: Lymphom, Pankreaskarzinom, Magenkarzinom etc.) oder eine andere Störung des Lymphabflusses (Lymphangiomyomatose) zustande.

Differenzialdiagnostisch muss der Chylothorax vom deutlich selteneren Pseudochylothorax bzw. vom chyliformen Pleuraerguss abgegrenzt werden. Diese Ergüsse sind charakteristischerweise trüb oder milchig aufgrund eines hohen Gehalts an Lipiden. Beim Chylothorax bestehen die Lipide aus Triglyceriden ( $> 110 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ ) in Form von Chylomikronen, die als Chylus durch ein Leck des Ductus thoracicus in den Pleuraraum gelangen. Der Pseudochylus hingegen ist durch eine Akkumulation von Cholesterin bedingt.

Die Ätiologien von Chylo- und Pseudochylothorax sind verschieden. Ursachen eines Chylothorax sind:

- Trauma
- Verletzung des Ductus thoracicus (Operation, Punktionsverletzung)
- Malignome (Lymphom, Metastasen eines Karzinoms)
- Lymphangiomyomatose

Die Ursache eines Pseudochylothorax ist ein chronisch entzündlicher Prozess (z. B. Tuberkulose).

## Pleuraerguss bei Lungeninfarkt

Meist ist nur wenig hämorrhagische Flüssigkeit vorhanden. Ab und zu kommt es im Rahmen eines ausgedehnten Lungeninfarktes zu größeren, z. T. abgekapselten Ergüssen.

## Pleuraerguss bei Pleuropneumonie

Über die Differenzialdiagnose der Pleuropneumonie mit pleuritischer Manifestation s. Kap. 5.2.

## Pleuraempyem

Das Pleuraempyem wird durch das typische eitrige Punktat, in dem in der Regel die verantwortlichen Erreger bakteriologisch leicht nachgewiesen werden können, diagnostiziert. Ein fauliger Geruch ist sehr typisch für anaerobe Bakterien. Mit den üblichen Methoden bakteriologisch steril gefundener Empyemeiter ist äußerst tuberkuloseverdächtig (Kultur!). Subakute Empyeme sind im Rahmen einer beginnenden Organisation häufig gekennert. Die CT zeigt eine Anreicherung der Empyemmembran mit Kontrastmittel. Führt die Drainage, ggf. nach Instillation von Streptokinase, nicht zum Erfolg, ist eine chirurgische Ausräumung des Empyems unerlässlich. Bei jeder nicht prompt auf Antibiotika ansprechenden Pneumonie muss ein begleitender Erguss (parapneumonischer Erguss) punktiert und analysiert werden.

### Merke

Ein erniedrigter pH-Wert (<7,20) weist auf einen komplizierten parapneumonischen Erguss hin, der wie ein Empyem drainiert werden muss.

M!

► Ursachen. Das Pleuraempyem wird durch eine bakterielle Infektion, die meist von der Lunge auf den Pleura-Raum übergreift, verursacht. Seltener liegt eine primäre Infektion der Pleura selbst vor. Die Erreger sind deshalb die gleichen wie bei bakteriellen Pneumonien (Pneumokokken, aerobe und anaerobe Mischflora). Ein typischer Erreger eines primären Pleurainfektes ist der Streptococcus milleri.

## 32.5.2 Neoplasien der Pleura

### Pleuramesotheliom

► Klinik. Die Diagnose des Pleuramesothelioms wird häufig erst spät im Verlauf gestellt. Das klinische Bild ist charakterisiert durch Thoraxschmerzen, die nicht atem-abhängig sind, und Anstrengungsdyspnoe verbunden mit einem Pleuraerguss bzw. einer zunehmende durch den Tumor bedingte Schrumpfung der betroffenen Thoraxseite. Das Thoraxröntgenbild dokumentiert eine häufig unilaterale Pathologie bestehend aus einer diffusen Verdickung der Pleura, einer Pleuramasse sowie evtl. einem Pleuraerguss (► Abb. 32.21). Verkalkte Pleuraplaques sind Marker für eine frühere Asbestexposition. Das Pleuramesotheliom ist ein typischer Tumor in Berufen mit Asbestexposition (Mechaniker, Elektriker etc.). Die Latenz zwischen stattgefunder Exposition und Manifestation des Tumors liegt zwischen 25 und 35 Jahren.

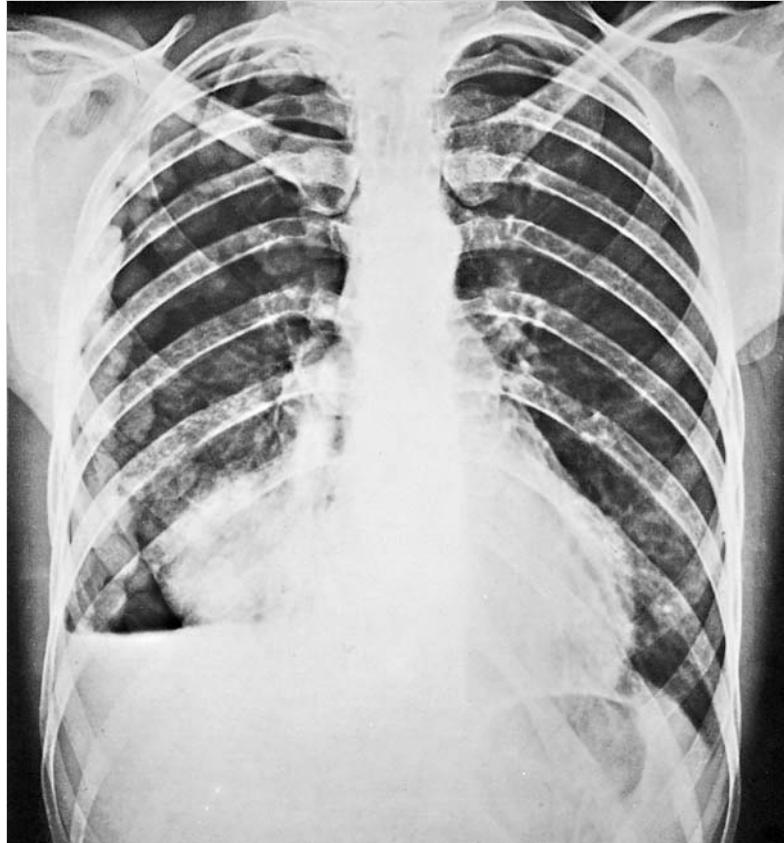


Abb. 32.21 Pleuramesotheliom. Typisches, aber seltenes Bild eines Pleuramesothelioms mit multinodulären Verdickungen der Pleura. Zytologische Ergussuntersuchung: 7-mal negativ.

- **Diagnostik.** Die CT des Thorax erhärtet den klinischen Verdacht auf ein Pleuramesotheliom, wenn folgende Befunde vorhanden sind: flächenhafte, z.T. knollige Verdickung der Pleura mit oder ohne begleitenden Erguss und Schrumpfung des betroffenen Hemithorax. Der Pleuraerguss ist häufig hämorrhagisch. Ab und zu lässt sich bereits zytologisch die Diagnose stellen. Bei negativen oder fraglichen Befunden ist eine chirurgische Pleurabiopsie indiziert.

### Gutartige Tumoren der Pleura

Gutartige Tumoren der Pleura sind Fibrome, Lipome, Chondrome, Angiome, Myxome und Neurinome. Diese Tumoren sind selten und können uncharakteristische Schmerzreaktionen im Bereich der betroffenen Seite verursachen. Röntgenologisch sind sie als scharf begrenzte, dichte Verschattungen charakterisiert.

### Maligne Lymphome

Pleuraergüsse treten bei Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen auf und sind in der Regel Ausdruck eines Stadiums IV. Ausgesprochene Hilusvergrößerungen werden bei diesen Erkrankungen kaum je vermisst.

### 32.5.3 Spontanpneumothorax

- **Ursachen.** Der Spontanpneumothorax äußert sich mit Thoraxschmerzen und Atemnot. Man unterscheidet zwischen primärem und sekundärem Spontanpneumothorax:
  - Der *primäre Spontanpneumothorax* manifestiert sich typischerweise bei jungen, groß gewachsenen Männern, die rauchen und bei denen radiologisch und funktionell noch keine manifeste Lungenerkrankung diagnostiziert werden kann. Trotzdem finden sich computertomografisch und vor allem bei der thorakoskopischen Behandlung, die nach einem ersten ipsilateralen Rezidiv indiziert ist, einzelne kleine Blasen an der Lungenspitze.

lung, die nach einem ersten ipsilateralen Rezidiv indiziert ist, einzelne kleine Blasen an der Lungenspitze.

- Ein *sekundärer Spontanpneumothorax* tritt bei Lungenerkrankungen wie einem Lungenemphysem, einer Lungenfibrose, einer Lymphangioleiomyomatose etc. auf.

Der *iatrogene Pneumothorax* ist eine typische Komplikation einer transthorakalen Punktion oder einer Punktions der V. subclavia.

Seltener ist das *mediastinale Luftemphysem*, das durch Lufteintritt über die Lungenwurzel ins Mediastinum bei starkem Husten oder einem extremen Valsalva-Manöver auftreten kann und sich klinisch mit einem subkutanen Luftemphysem am oberen Thorax und an der Halsregion manifestiert.

- **Diagnostik.** Ein kleiner Spontanpneumothorax kann sich der klinischen Diagnose entziehen, da das Atemgeräusch nur sehr gering abgeschwächt und noch kein tympanitischer Klopfschall vorhanden ist.



#### Merke

Der plötzlich auftretende einseitige Thoraxschmerz, gefolgt oder begleitet von Dyspnoe, sind die führenden Symptome beim Spontanpneumothorax.

Die Diagnose wird klinisch vermutet, der Verdacht kann bei ausgeprägtem Pneumothorax durch die klinische Untersuchung erhärtet werden. Die Diagnose wird schließlich anhand klassischer radiologischer Zeichen wie eine dünne Linie, die der abgehobenen Pleura visceralis entspricht, gestellt (► Abb. 32.22). Ein erstes Rezidiv tritt bei rund einem Drittel, ein weiteres Rezidiv in gut der Hälfte der Fälle auf.

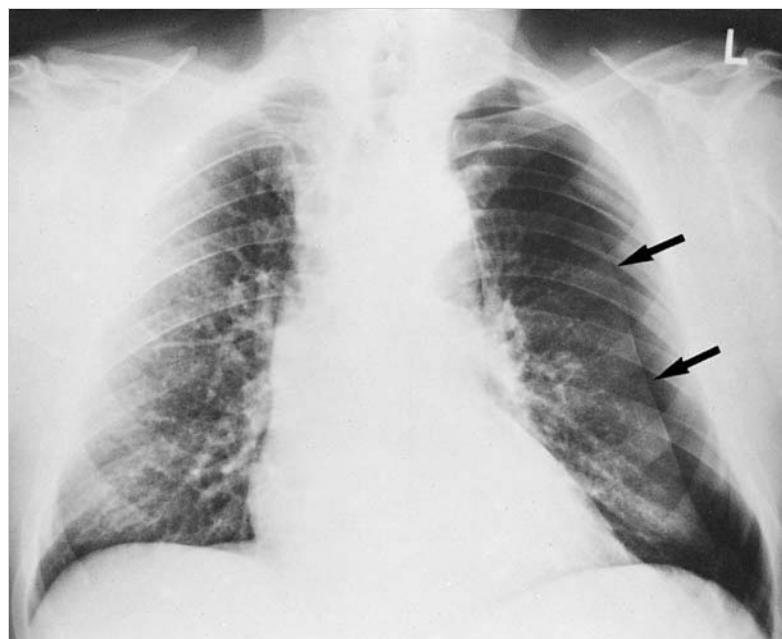


Abb. 32.22 Idiopathischer Spontanpneumothorax.

► **Spannungspneumothorax.** Diese Komplikation ist lebensbedrohlich und darf nicht verpasst werden. Sie wird vermutet, wenn nach der typischen initialen Manifestation des Pneumothorax die Atemnot nicht wie beim unkomplizierten Pneumothorax abnimmt, sondern zunimmt. Durch einen Ventilmechanismus tritt während der Inspiration Luft in den Pleuraraum, die während der Exspiration nicht entweicht. Der Spannungspneumothorax ist ein medizinischer Notfall gekennzeichnet durch eine Tachykardie, Hypotonie (Schock) und gestaute Halsvenen. Meist fehlt die Zeit zur Anfertigung eines Thoraxröntgenbildes, auf dem eine Verschiebung des Mediastinums zu erkennen wäre. Die sofortige Drainage ist unabdingbar. Der Spannungspneumothorax ist am häufigsten nach Thorakotomie bei nicht funktionierender oder bereits entfernter Pleuradrainage. Diese Komplikation tritt häufiger im Rahmen eines sekundären als eines primären Pneumothorax auf.

## 32.6 Interkostale Schmerzen

Interkostale Schmerzen sind nicht selten nach thoraxchirurgischen Eingriffen, speziell einer Thorakoskopie, bei der der Interkostalnerv mechanisch geschädigt wurde. Weitere Gründe sind radikuläre Irritationen aufgrund einer Pathologie der Wirbelsäule oder bei einem Neurinom (z. B. im Rahmen einer Neurofibromatose).

► **Differenzialdiagnostische Abgrenzung.** Ein *Herpes zoster* kann zu Beginn – einige Tage bis wenige Wochen vor dem Auftreten der typischen Effloreszenzen – interkostale Schmerzen verursachen. Wenn die charakteristischen Herpesbläschen in segmentaler Anordnung auftreten, ist die Diagnose gesichert. Gefürchtet sind vor allem die hartnäckigen Neuralgien nach Abheilen des Herpes zoster (s. Kap. 22.4.1).

Die *Bornholm-Krankheit* oder Pleurodynie verursacht durch Coxsackie-Viren (s. Kap. 22.4.8) wird häufig anfänglich als Interkostalneuralgie, später wegen der meist heftigen Schmerzen in den unteren Thoraxpartien als Pleuritis verkannt.

## 32.7 Von Gelenken bzw. Wirbelsäule ausgehende Schmerzen

Siehe Kap. 34.2 und Kap. 35.

## 32.8 Muskuloskelettale Thoraxschmerzen

Von Muskeln und Knochen ausgehende Schmerzen sind in der Regel durch ihre lokale Druckschmerhaftigkeit unschwer zu erkennen. Bei Muskelschmerzen ist an eine *Polymyalgia rheumatica* oder eine *Dermatomyositis* zu

denken. Nach starker Muskelbeanspruchung ist die Diagnose *Myalgie* (im Sinne des „Muskelkaters“) berechtigt. Umschriebene schmerzhafte Muskelverhärtungen werden als *Myogelosen* bezeichnet. Weitere Ursachen für Weichteilschmerzen im Thoraxbereich sind Rippenfrakturen nach starkem Husten, eine Fibromyalgie, Verspannungen bei Fehlhaltung, infiltrative Thoraxwandprozesse, ein eosinophiles Granulom, Rippenmetastasen oder ein malignes Pleuramesotheliom.

## 32.9 Vom Ösophagus ausgehende Schmerzen

Siehe Kap. 10.

## 32.10 Andere thorakale Schmerzursachen

► **SAPHO-Syndrom.** Bei diesem sehr seltenen Syndrom (sternokostoklavikuläre Hyperostose) wird in den meisten Fällen die vordere Thoraxregion befallen. Die Patienten klagen über schmerzhafte Schwelungen in diesem Bereich. Die Schmerzen können fassbaren Befunden vorausgehen und können dann beträchtliche diagnostische Schwierigkeiten bereiten. Der röntgenologische Befund zeigt im Regelfall eine Verdickung und dickere Struktur beider Claviculae.

Das Syndrom ist definitionsgemäß mit anderen Symptomen vergesellschaftet (SAPHO = S: Synovitis, A: Akne, P: Pustulosis, H: Hyperostosis, O: Osteitis). Die Pathogenese ist unbekannt.

► **Tietze-Syndrom.** Das Tietze-Syndrom wurde definiert als benigne, schmerzhafte, nicht eitrige, lokalisierte Schwelling von kostosternalen, sternoklavikulären oder kostochondralen Gelenken und manifestiert sich am häufigsten im Gebiet der 2. und 3. Rippe. Die für das Syndrom typische diffuse Verdickung der Rippenknorpel, die streng auf den Knorpelanteil beschränkt ist (► Abb. 32.23), kommt häufiger einseitig, aber auch doppelseitig vor. Subkutis und Kutis sind stets frei. Die Erkrankung manifestiert sich am häufigsten bei jungen Erwachsenen.

► **„Slipping-Rib“- oder „Rib-Tipp“-Syndrom.** So wird ein thorakales, vor allem aber abdominales Schmerzsyndrom genannt, dessen genaue Ätiologie unbekannt ist. Meist handelt es sich um Patienten im mittleren Alter, bei denen durch Anheben des Rippenbogens (der Untersucher umfasst mit gekrümmten Fingern den Rippenbogen und zieht diesen auf sich zu) der Schmerz reproduziert werden kann. Zuweilen wird dabei ein klickendes Geräusch nachweisbar. Die Diagnose lässt sich dadurch erhärten, dass mit dem beschriebenen Manöver kein Schmerz auf der Gegenseite ausgelöst werden kann.



**Abb. 32.23 Tietze-Syndrom.** Schwellung links vom Sternum im Bereich der sternalen Knorpelansätze auf Höhe der 2. Rippe.

► **Mondor-Krankheit.** Diese meist mit geringen Beschwerden einhergehende Phlebitisform der oberflächlichen lateralen Thoraxvenen ist in Kap. 34.3.5 besprochen.

► **Mammakarzinom.** Das Mammakarzinom kann ge ringgradig „schmerzhafte Sensationen“ verursachen, häufiger aber verläuft es völlig schmerzlos. Die betroffenen Frauen entdecken eine verhärtete knotige Schwellung der Brust oft zufällig. Manchmal fällt eine eingezogene Brustwarze (sogar gelegentlich Frühsymptom) auf. Die Diagnose wird aus verschiedenen Gründen oft zu spät gestellt. Dies hängt mit den anfänglich geringen oder überhaupt fehlenden Beschwerden, dem Übersehen bei Allgemein untersuchungen und den Schwierigkeiten bei der Abgrenzung gegenüber gutartigen Prozessen zusammen.

## Literatur

### Weiterführende Literatur

- [1] Ayaram D, Bellolio MF, Murad MH et al. Triple rule-out computed tomographic angiography for chest pain: a diagnostic systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2013; 20: 861–871
- [2] Birnbaum Y, Wilson JM, Fiol M et al. ECG diagnosis and classification of acute coronary syndromes. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014; 19: 4–14
- [3] Bybee AK, Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes. *Circulation* 2008; 118: 397–409
- [4] Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. on behalf of the SCORE project group. Estimation of the year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003
- [5] Damman P, Wallentin L, Fox KA et al. Long-term cardiovascular mortality after procedure-related or spontaneous myocardial infarction in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: A collaborative analysis of individual patient data from the FRISC II, ICTUS, and RITA-3 trials (FIR). *Circulation* 2012; 125: 568–576
- [6] Hollander JE, Chase M. Evaluation of the adult with chest pain in the emergency department; 2016. Im Internet: <http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-adult-with-chest-pain-in-the-emergency-department>; Stand: 09.06.2016
- [7] Hollander JE, Chase M. Evaluation of the adult with chest pain in the emergency department. 2016. Im Internet: <http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-adult-with-chest-pain-in-the-emergency-department>; Stand: 09.08.2016
- [8] Jain T, Ting HT, Bell M et al. Utility of left bundle block as a diagnostic criterion for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1111–1116
- [9] Julius BK, Spillmann M, Vassalli G et al. Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries: mechanisms and pathophysiological concepts. *Circulation* 1997; 95: 892–898
- [10] Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1976; 38: 46–51
- [11] Litt HI, Gatsonis C, Snyder B et al. Angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2012; 366: 1393–1403
- [12] Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10<sup>th</sup>. ed. Philadelphia: Saunders; 2014
- [13] Manning WJ, Black HJ. Clinical manifestations and diagnosis of aortic dissection. 2016. Im Internet: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-aortic-dissection>; Stand: 09.06.2016
- [14] Martinez-Garcia MA, Cases-Viedma E, Cordero-Rodriguez PJ et al. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. *Eur Respir J* 2000; 15: 166–169
- [15] Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 2014; 35: 552–556
- [16] Nikus K, Birnbaum Y, Eskola M et al. Updated electrocardiographic classification of acute coronary syndromes. *Curr Cardiol Rev* 2014; 10: 229–236
- [17] Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C et al. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *Am Heart J* 2013; 165: 371–378, e373
- [18] Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN et al. Mechanism of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2011; 124: 1414–1425
- [19] Rubin GM, Reiter M, Twerenbold R et al. Sex-specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 241–249

- [20] Sahn SA. State of the art. The pleura. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 184–234
- [21] Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS et al. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. J Nucl Cardiol 2012; 19: 364–376
- [22] Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A et al. Stress echocardiography expert consensus statement – executive summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). Eur Heart J 2009; 30: 278–289
- [23] Templin C, Ghadri JR, Diekmann J et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. N Engl J Med 2015; 373: 929–938
- [24] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2012; 33: 2551–2567
- [25] Wagner GS, Macrulan P, Wellens H et al. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. Part IV: Acute Ischemia/Infarction. J Am Coll Cardio 2009; 53: 1003–1011
- [26] Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348: 933–940

## ► Leitlinien

- [27] Erbel R, Abouys V, Boileau C et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014; 35: 2873–2926
- [28] Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2014; 35: 3033–3033
- [29] Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34: 2949–3003
- [30] Roffi M, Patroni C, Collet JP et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2016; 37: 267–315
- [31] Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33: 2569–2619
- [32] Windecker S, Kohl P, Alfonso F et al. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2014; 35: 2541–2619

## Kapitel 33

### Schmerzen im Bereich des Abdomens

33.1	Überblick und Einteilung	1018
33.2	Differenzialdiagnostisches Management	1021
33.3	Akutes Abdomen	1027
33.4	Differenzialdiagnose von Abdominalschmerzen mit akutem Beginn	1029
33.5	Differenzialdiagnose von chronischen und chronisch-rezidivierenden Abdominalschmerzen	1047



# 33 Schmerzen im Bereich des Abdomens

S. Vavricka

## 33.1 Überblick und Einteilung



### Kernpunkte

- Im klinischen Alltag muss zunächst zwischen Abdominalschmerzen mit akutem Beginn und chronischen bzw. chronisch-rezidivierenden Schmerzen unterschieden werden.
- Bei akuten Schmerzen ist es wichtig, zwischen Schmerzursachen zu differenzieren, die eine dringende Operationsindikation darstellen („akutes“ Abdomen, ggf. Notfalloperation) und Schmerzursachen, die im Allgemeinen nicht operativ behandelt werden müssen.
- Das sog. „akute Abdomen“ ist definiert als im Verlauf weniger Stunden einsetzende, heftige Abdominalschmerzen unklarer Ätiologie, die wegen des Lokalbefundes und der Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes als (chirurgischer) Notfall imponieren.
- Hierbei müssen auch extraabdominelle Prozesse bedacht werden, die ein akutes Abdomen imitieren können und ein rasches Handeln erforderlich machen, wie z. B. ein Myokardinfarkt oder metabolische Störungen (Ketoazidose, Porphyrie).
- Wichtig für die Eingrenzung der Differenzialdiagnose ist die Lokalisation des Schmerzes als generalisiert oder fokussiert auf einen der 4 Quadranten (rechtes Hypochondrium, linkes Hypochondrium, rechte Fossa iliaca, linke Fossa iliaca), die suprapubische Gegend oder das Epigastrium.
- Chronische abdominale Schmerzen treten häufig periodisch auf bzw. zeigen einen bestimmten Tagesrhythmus. Die häufigste Ursache sind funktionelle Störungen, deren Diagnose mittels definierter Kriterien erfolgt und das Fehlen eines organischen Leidens voraussetzt.

### 33.1.1 Einteilungen

#### Unterscheidung zwischen viszeralen und somatischen Schmerzen

► **Sensible Versorgung der Bauchorgane.** Die Abdominalorgane werden auf zweifache Weise sensibel versorgt. Aus Eingeweiden und Peritoneum viscerale entspringen Fasern des vegetativen Nervensystems („viszeraler Schmerz“), aus Bauchwand einschließlich Peritoneum parietale und Mesenterialansatz solche des zentralen Nervensystems („somatischer Schmerz“). Die charakteristische Symptomatik von viszeralem und somatischem Schmerz ist schematisch in ► Tab. 33.1 zusammengestellt.

► **Viszerale Schmerzen.** Viszeralschmerzen treten auf, wenn Hohlorgane im Abdomen, wie Darm oder Gallengangssystem, ungewöhnlich heftig kontrahieren oder wenn sie gedehnt werden. Feste Organe wie die Leber verursachen Schmerzen, wenn ihre Kapsel gedehnt wird. Somit stehen als Hauptursachen für viszerale Schmerzen rasche Druckerhöhung in Hohlorganen, Kapselspannung sowie intensive Muskelkontraktionen im Vordergrund. Typischerweise wird der viszerale Schmerz in oder nahe der Mittellinie des Abdomens verspürt. Viszerale Schmerzen der Hohlorgane, vor allem des Darms, sind in der Regel charakterisiert durch Koliken, d. h. intermittierend zu- und abnehmende Schmerzattacken mit schmerzfreien Intervallen. Im Gegensatz dazu umfasst der Laienbegriff „Kolik“ jeden heftigen Schmerz. Die Schmerzausstrahlung bei viszeralem Schmerz erfolgt in Gebiete, die dem gleichen Neurosegment angehören wie das erkrankte Organ (► Tab. 33.2). Sehr starke Viszeralschmerzen können mit Schweißausbrüchen, Blässe, Übelkeit, Erbrechen und Ruhelosigkeit einhergehen.

Tab. 33.1 Differenzialdiagnose zwischen viszeralem und somatischem Schmerz.

Charakteristika	viszeraler Schmerz	somatischer Schmerz
Ausgangsort	vor allem abdominale Hohlorgane	vor allem Peritoneum parietale inkl. Bauchwand und Retroperitoneum
Leitung	Nn. splanchnici bilateral	segmentale sensible Fasern unilateral
Auslösung	vor allem Dehnung und Spasmus	alle Formen von Gewebebeschädigung
Empfindung	Krämpfe, bohrender oder nagender Schmerz	dumpfer bis scharfer Dauerschmerz
Lokalisation	unbestimmt, symmetrisch, nahe der Mittellinie	umschrieben, asymmetrisch, oft seitlich
Nebenerscheinungen	Unruhe, Nausea, Erbrechen, Blässe, Schwitzen	Lage- und Bewegungsabhängigkeit
Erleichterung	Herumgehen, sich winden	Betruhe, in Schonhaltung
Verschlimmerung	Ruhe	Erschütterung, Husten, Niesen, Bewegungen

**Tab. 33.2** Segmentale Lokalisation viszeraler Schmerzen.

Organ	Segment	Dermatom
Zwerchfell	C3–C5	Hals bis Deltoidgegend
Herz	C5–Th 6	Arm bis Xiphoid
Ösophagus	Th 1–Th 6	Kleinfinger bis Xiphoid
Oberbauchorgane	Th 6–Th 8	Xiphoid bis Epigastrium, untere Skapulagegend
Dünndarm und rechtes Kolon	Th 9–Th 10	perumbilikal
linkes Kolon	Th 11–Th 12	Unterbauch

► **Somatische Schmerzen.** Somatischer Schmerz entsteht vor allem bei Reizung des parietalen Peritoneums (z.B. Peritonitis) oder des Mesenterialansatzes. Dieser Schmerz ist lokalisiert am Ort der maximalen Entzündung (z.B. rechter Unterbauch bei Appendizitis) und ist typischerweise ein Dauerschmerz. Die Schmerzen sind im Allgemeinen stärker als viszerale Schmerzen und präziser über dem betreffenden Organ lokalisiert. Sie werden meist durch Bewegung oder Husten verschlimmert und der Patient bleibt am liebsten ruhig liegen.

### Unterscheidung zwischen akuten und chronisch-rezidivierenden Abdominalschmerzen

Praktisch unterscheiden wir Abdominalschmerzen mit akutem Beginn und chronische bzw. chronisch-rezidivierende Abdominalschmerzen.

► **Akuter Schmerz.** Beginn und Intensität der Abdominalschmerzen einerseits, Lokalfund und Allgemeinsymptome andererseits sind entscheidend für die erste Beurteilung von Patienten mit akuten Abdominalschmerzen. Besonders wichtig sind diese Kriterien für die Unterscheidung von primär chirurgisch zu behandelnden Erkrankungen und klinisch ähnlichen Schmerzzuständen, die konservativ anzugehen sind. Diese Differenzialdiagnose bedingt in vielen Fällen eine enge Zusammenarbeit zwischen Internisten und Chirurgen (s. Kap. 33.3 „Akutes Abdomen“).

► **Chronische und rezidivierende Schmerzen.** Von den akuten Abdominalschmerzen abzugrenzen sind chronische und in Schüben rezidivierende Abdominalschmerzen mit weniger intensiven Allgemein- und Lokalsymptomen und ohne Hinweise auf eine chirurgische Notfallsituation. Über die Hälfte aller Patienten mit chronischen Abdominalschmerzen leidet an sog. funktionellen Störungen, vor allem dem Reizdarmsyndrom (Irritable Bowel Syndrome, IBS, Colon irritabile). Voraussetzung für die Diagnose funktioneller Störungen ist der Ausschluss eines organischen Leidens.

Der Schmerzcharakter chronischer und chronisch-rezidivierender Abdominalschmerzen kann sehr unterschiedlich sein und ist abhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Häufig zu beobachten sind ein periodisches Auftreten, u.U. mit Nahrungsabhängigkeit (Cholelithiasis, Pankreatitis), ein typischer Tagesrhythmus der Schmerzen (z.B. Ulkusschmerz) sowie Lage- und Bewegungsabhängigkeit (Refluxkrankheit, Bauchwandprozesse) und Ausstrahlung der Schmerzen in andere Körperregionen (z.B. Cholelithiasis).

### 33.1.2 Ursachen

► Tab. 33.3 zeigt häufige Ursachen von akuten und chronischen Abdominalschmerzen mit Berücksichtigung extraabdominaler Prozesse, die Schmerzen im Abdomen verursachen können. Die häufigsten Ursachen akuter Abdominalschmerzen und einige seltene, aber folgenschwere Ursachen zeigt ► Tab. 33.4.



**Tab. 33.3** Häufigste Ursachen von akuten und chronischen Abdominalschmerzen.

intraabdominale Prozesse		extraabdominale Prozesse
<b>mit generalisierter Peritonitis</b>		<b>retroperitoneal</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perforation eines Hohlorgans (z. B. Ösophagus, Ulkus, Gallenblase, Appendix, Divertikel)</li> <li>• primär bakterielle Peritonitis (z. B. Chlamydien, Pneumokokken, Tuberkulose)</li> <li>• nicht bakterielle Peritonitis (z. B. gallige Peritonitis, Hämorperitoneum, Extrauterinengravidität)</li> <li>• familiäres Mittelmeerfebrer</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• renal und ableitende Harnwege</li> <li>• Aortenaneurysma</li> <li>• Hämatom</li> <li>• Neoplasie</li> <li>• retroperitoneale Fibrose (Morbus Ormond)</li> </ul>
<b>mit lokalisierter Peritonitis</b>		<b>thorakal</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abdominaltrauma</li> <li>• Appendizitis</li> <li>• Cholezystitis</li> <li>• Ulkus</li> <li>• Kolitis, Morbus Crohn</li> <li>• Divertikulitis</li> <li>• abdominaler Abszess</li> <li>• Pelvoperitonitis/Mittelschmerz</li> <li>• Endometriose</li> <li>• Extrauterinengravidität</li> <li>• Ovarialzyste</li> <li>• Perihepatitis acuta</li> <li>• Pankreatitis</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonie (Pleuritis)</li> <li>• Embolie</li> <li>• Empyem</li> <li>• Herzinfarkt</li> <li>• Perikarditis</li> <li>• Ösophagitis, Ösophagusruptur</li> <li>• Ösophagusspasmus</li> </ul>
<b>Schmerzen bei massiver Druckerhöhung (Hohlorgane, Kapselspannung)</b>		<b>neurogen und psychogen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mechanischer Ileus</li> <li>• intestinale Hypermotilität (z. B. Gastroenteritis, Reizkolon, Parasiten)</li> <li>• biliäre Obstruktion</li> <li>• Blasenobstruktion</li> <li>• Leberkapselspannung</li> <li>• Uterusobstruktion</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuritiden/Neuralgien</li> <li>• radikuläre Schmerzen bei Wirbelsäulenaffektionen</li> <li>• Herpes zoster</li> <li>• Tabes dorsalis</li> <li>• häusliche Gewalt, Inzest, Vergewaltigung</li> </ul>
<b>Ischämieschmerz</b>		<b>metabolische Störungen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inkarnation einer Hernie</li> <li>• Angina abdominalis</li> <li>• thromboembolische Prozesse (mesenterial, Leber, Milz)</li> <li>• Torsion von Organen (z. B. Darmvolvulus, Ovarialzysten)</li> <li>• Darmwandblutungen</li> <li>• Tumornekrosen</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Porphyrie</li> <li>• endokrine Krankheiten (z. B. Phäochromozytom, Hyperparathyreoidismus, Ketoazidose)</li> <li>• Hämochromatose</li> <li>• Hyperlipidämie</li> </ul>
<b>andere</b>		<b>Intoxikationen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• funktionellen Störungen, v. a. Reizdarmsyndrom (Colon irritabile)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blei, Arsen, Thallium</li> <li>• Urämie</li> </ul>
		<b>Verschiedenes</b>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kollagenosen</li> <li>• Hypersensitivitätsreaktion (z. B. Serumkrankheit)</li> <li>• akute Hämolyse</li> <li>• Bauchwandprozesse (z. B. Trauma, Hämatom)</li> <li>• Hüftgelenkprozesse (z. B. Coxarthrose, Koxitis)</li> </ul>

**Tab. 33.4** Häufigste und seltene, folgenreiche Ursachen akuter Abdominalschmerzen.

Ursachen	Inzidenz (I) und Prävalenz (P)	häufig betroffene Patienten, typische Beschwerden
<b>häufigste Ursachen</b>		
akute Appendizitis	I: 100/100 000/Jahr	ehler Jugendliche, initial periumbilikale, später rechtsseitige Unterbauchschmerzen (McBurry), Loslassschmerz
perforiertes Ulcus ventriculi/duodeni	I: Ulcus ventriculi: 0,3 %/Jahr	plötzlich einsetzende heftigste Schmerzen im Epigastrium
Divertikulitis	I: 160/100 000 Hospitalisationen/Jahr P: bei > 70 Jahre 60 %	Schmerzen vor allem im linken Unterbauch, Stuhlunregelmäßigkeiten
akuter mechanischer Ileus (inkarzierte Hernien, Brüden, kolorektales Karzinom)	–	akut oder langsam progredient auftretende heftige kolikartige Schmerzen mit Übelkeit, Erbrechen sowie Meteorismus, Stuhl- und Windverhalten
akute Cholezystitis/Gallensteineinklemmung	I: akute Cholezystitis: 0,88/1000/Jahr P: Frauen 15 %, Männer 7,5 %, Leberzirrhose/Morbus Crohn 25–30 %	Kolikschmerzen im rechten und mittleren Oberbauch, ausstrahlend in Rücken und rechte Schulter, häufig mit Nausea und Erbrechen, positives Murphy-Zeichen
akute Pankreatitis	I: 10–20/100 000/Jahr	Oberbauchschmerzen, gürtelförmig in den Rücken ausstrahlend mit Übelkeit, Erbrechen
<b>seltene, folgenreiche Ursachen (Problem)</b>		
Mesenterialinfarkt (Nekrose des Darms)	I: 2–4/100 000/Jahr	höheres Alter, oft mit Herzerkrankung, initial postprandiale Abdominalschmerzen, später Dauerschmerzen und Malabsorptionssyndrom
Porphyrie (neurologische Störungen, Atemlähmung)	I: AIP und PCT 1/10 000	AIP: Bauchkoliken, neurologisch-psychiatrische Symptome, kardiovaskuläre Symptome
Aortenaneurysma/Aortendissektion (Ruptur)	I: 3,5/100 000/Jahr; P: bei > 50 Jahre 10 %	Aortenaneurysma häufig symptomfrei, Aortendissektion sehr starke wandernde Schmerzen mit zerreißendem oder schneidendem Charakter mit Ausstrahlung in den Bauch
Lymphadenitis mesenterica (unnötige Appendektomie)	I: Yersiniose: 7/100 000/Jahr	Erkrankung des Kindesalters, ähnliche Symptome wie Appendizitis, Fieber und Druckdolenz
Extrauteringravität (Eileiterruptur, Blutung)	I: 19/1000 Schwangerschaften	Frauen in gebärfähigem Alter, Brustspannen, Dysurie, Übelkeit und Erbrechen und Unterbauchschmerzen, vaginale Blutung
Adnexitis (Chronifizierung)	I: 12/1000 Frauen/Jahr	plötzlich einsetzende stärkste Schmerzen im Unterbauch, Fieber, Dysurie, Scheidenausfluss

AIP: akute intermittierende Porphyrie, PCT: Porphyria cutanea tarda

## 33.2 Differenzialdiagnostisches Management

### 33.2.1 Schmerzanalyse

Die 7 Dimensionen des Symptoms Abdominalschmerz sind:

- Lokalisation und Ausstrahlung
- Qualität
- Intensität
- zeitlicher Ablauf
- verschlimmernde und lindernde Einflüsse
- Begleitsymptome
- soziale Situation

► **Lokalisation und Ausstrahlung.** Aus der Lokalisation und der Art der Schmerzen lassen sich häufig entscheidende Rückschlüsse ziehen. Der Schmerz organischer Leiden, wie z. B. Ulkus, Cholelithiasis, Pankreatitis, ist im Gegensatz zu „funktionellen“ Störungen in der Regel umschrieben. Die Ausstrahlung der Schmerzen, z. B. in die Schulter bei Cholelithiasis, in die Leisten- und Genitalgegend bei Nephrolithiasis oder in den Rücken bei Pankreasaffektionen, Aortenaneurysma und Ulkuspenetrations, ist wegweisend (► Abb. 33.1).

► **Qualität.** Abdominalschmerzen können als brennend, ziehend, drückend, stechend, blähend oder krampfartig beschrieben werden. Kolikartige Bauchschmerzen weisen



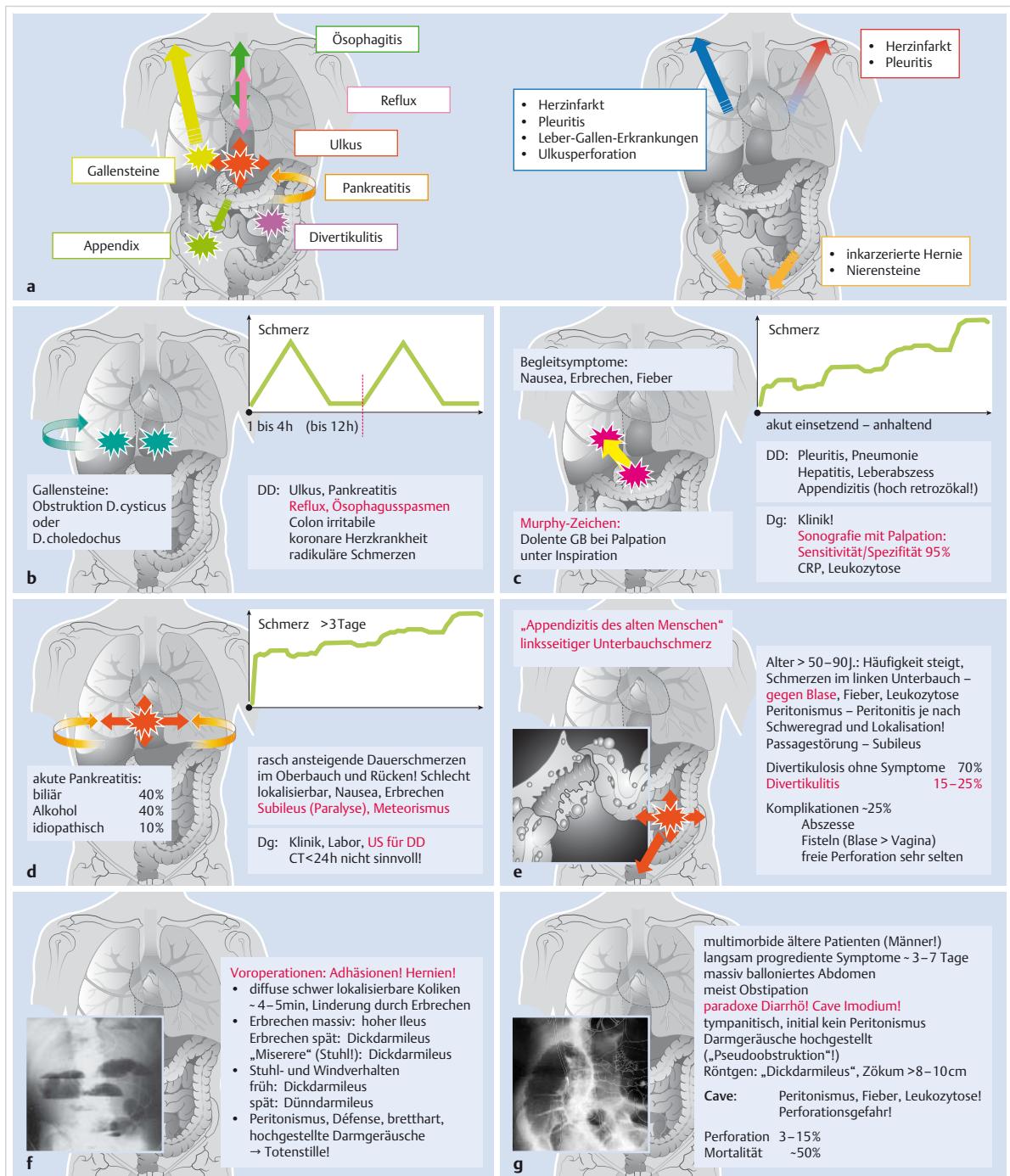


Abb. 33.1 Schmerzlokalisation, -ausstrahlung und Schmerzmuster verschiedener Krankheitsbilder. DD: Differenzialdiagnose,

Dg: Diagnose.

a Schmerzausstrahlung verschiedener Krankheitsbilder.

b Cholezystolithiasis (s. Kap. 33.5.3).

c Akute Cholezystitis: Schmerz, Erbrechen, Fieber (s. Kap. 33.4.1 und Kap. 33.5.3). CRP: C-reaktives Protein, GB: Gallenblase.

d Akute Pankreatitis (s. Kap. 33.4.1). CT: Computertomografie, US: Ultraschall.

e Akute Divertikulitis (s. Kap. 11.4.1).

f Mechanischer Ileus (s. Kap. 33.4.2).

g Akute Pseudoobstruktion „Ogilvie“ (s. Kap. 33.4.2 und Kap. 12).



auf ein Hohlorgan hin, während dumpfe Bauchschmerzen eher von parenchymatösen Organen ausgehen.

► **Intensität.** Typischerweise werden akut einsetzende Bauchschmerzen eher als stark vom Patienten empfunden (z. B. akute Appendizitis, akute Cholezystolithiasis) und chronisch bestehende Abdominalschmerzen als weniger intensiv (z. B. Reizdarmsyndrom).

► **Zeitlicher Ablauf.** Wichtige Punkte der Anamnese sind die Umstände des Auftretens der Beschwerden, der initiale Verlauf, der initiale Charakter und die Entwicklung bis zum aktuellen Zeitpunkt (Kap. 33.1). Bei Ulkusleiden und Reizdarmsyndrom ist zusätzlich häufig ein typischer Tagesrhythmus vorhanden (s. Kap. 33.5.1 und Kap. 33.5.2).

► **Verschlimmern und lindernde Einflüsse.** Schmerzauslösende und schmerzlindernde Faktoren können Wärme, Kälte, Lage, Bewegung und Nahrungsaufnahme sein. Typische Lageabhängigkeit mit Verstärkung der Schmerzen im Liegen findet sich z. B. bei Refluxkrankheit und Pankreasaffektionen, Schmerzintensivierung im Stehen zeigt sich bei Hernien. Verstärken sich die Schmerzen in Abhängigkeit von Körperbewegungen, ist an Bauchwandprozesse (z. B. Trauma), vertebragene Schmerzen (z. B. Diskopathie) oder Refluxkrankheit (Signe du Soulier) zu denken. Akzentuierung der Schmerzen nach Nahrungsaufnahme ist typisch für Cholelithiasis, Pankreatitis, Angina abdominalis, Reizdarmsyndrom sowie organische Stenosen im Gastrointestinaltrakt.

► **Begleitsymptome.** Der Abdominalschmerz, der bei Ulkusleiden auftritt, wird eher selten von Nausea begleitet, während Nausea bei Gallenblasenerkrankungen häufig ist. Saures Aufstoßen mit oder ohne Sodbrennen deutet bei Patienten mit Abdominalschmerzen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Refluxkrankheit hin. Bauchschmerzen mit einer Abnahme der Beschwerden nach Defäkation und wechselnde Stuhlgewohnheiten (Diarröh, Obstipation oder Wechsel zwischen Diarröh und Obstipation) lassen die Diagnose eines Reizdarmsyndroms stellen.

► **Soziale Situation.** Hier treten Fragen auf wie z. B., ob sich die Symptome durch familiären Stress oder emotionalen, physischen oder sexuellen Missbrauch verstärkt haben. Nicht selten haben chronische Abdominalschmerzen bei jungen Frauen den Ursprung in einem traumatischen sexuellen Missbrauch in der Anamnese.

### 33.2.2 Vorgehen

Entscheidend ist die Differenzierung zwischen Schmerzursachen, die eine dringende Operationsindikation darstellen, und solchen, die im Allgemeinen nicht mit einer Operationsindikation einhergehen (► Tab. 33.5).

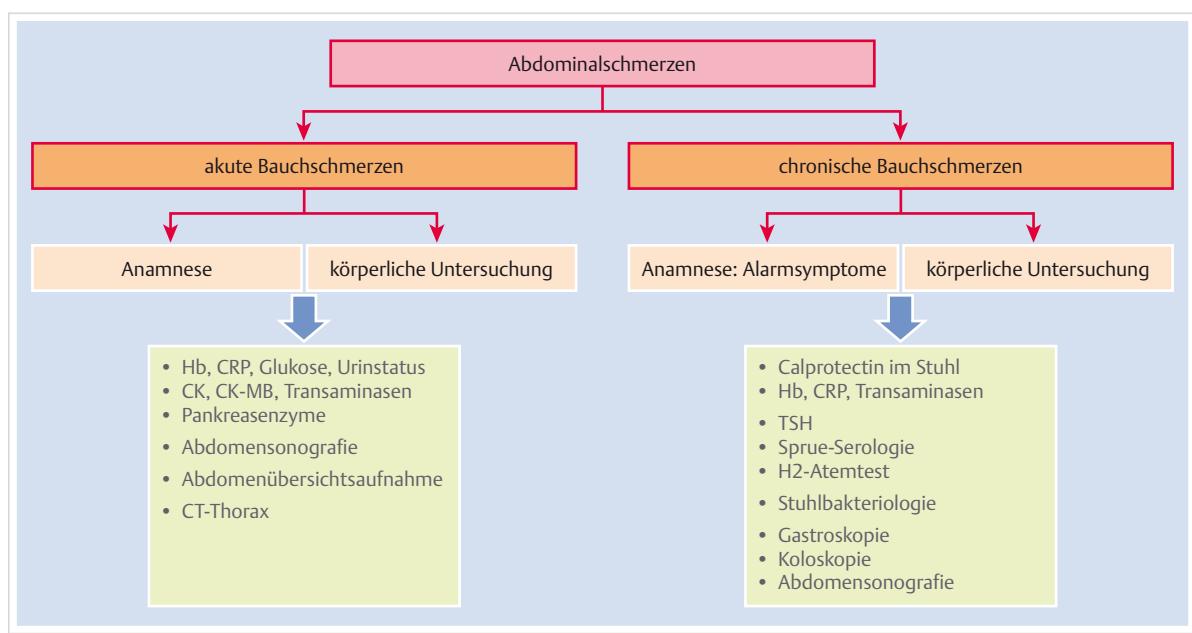
► Tab. 33.6 zeigt die wichtigsten diagnostischen Maßnahmen bei akuten und chronischen Abdominalschmerzen, ► Abb. 33.2 den „Clinical Pathway“. In ► Tab. 33.7 ist die Triage des Abdominalschmerzes dargestellt. ► Abb. 33.3 fasst als Synopse häufige und seltene Differenzialdiagnosen sowie wegweisende Konstellationen bei abdominalen Schmerzen zusammen.

**Tab. 33.5** Abdominalerkrankungen und Operationsindikation.

im Allgemeinen mit dringender Operationsindikation	im Allgemeinen ohne Operationsindikation
<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute Appendizitis</li> <li>• akuter mechanischer Ileus <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ inkarzierte Hernie</li> <li>◦ Brüden nach Abdominaloperationen</li> <li>◦ Tumoren oder entzündliche Stenosen</li> <li>◦ Invagination, Volvulus</li> <li>◦ Fremdkörperobstruktion, vor allem Gallensteine</li> </ul> </li> <li>• Perforation, vor allem Magen- oder Duodenalulkus, Divertikel, ulzeröse Darmleiden</li> <li>• akute Cholezystitis mit Peritonitis</li> <li>• Torsion (Ovarialzyste, Genitaltumor, Omentum)</li> <li>• Ruptur der Tube bei Extrauteringravität</li> <li>• Abdominaltrauma, z. B. Ruptur von Hohlorganen, Milz, Pankreas, Leber</li> <li>• vaskuläre Leiden (Mesenterialgefäßverschluss, Aortenaneurysma, Embolie der Aortenbifurkation)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute Pankreatitis</li> <li>• akute Entzündungen oder Koliken <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ des Magens (akute Gastritis)</li> <li>◦ des Darms (akute Enterokolitis, akute Divertikulitis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Reizdarmsyndrom)</li> <li>◦ der Gallenblase (Cholelithiasis)</li> <li>◦ der Leber (akute Hepatitis, alkoholische Hepatitis, akute Leberstauung u. a.m.)</li> <li>◦ der Urogenitalorgane (Nephrolithiasis, Zystopyelitis, Adnexitis, Mittelschmerz)</li> </ul> </li> <li>• mesenteriale Lymphadenitis</li> <li>• idiopathische intestinale Pseudoobstruktion</li> <li>• hereditäres Angioödem</li> <li>• Porphyrie</li> <li>• familiäres Mittelmeerfever</li> <li>• Perihepatitis acuta (Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom)</li> </ul>

**Tab. 33.6** Diagnostik bei akuten und chronischen Abdominalschmerzen.

Untersuchungen	Wertung/Bemerkung
<b>akute Abdominalschmerzen</b>	
Anamnese	wo, seit wann, primäre Schmerzlokalisation, Schmerzcharakter, Begleitsymptome: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall; Voroperationen
körperliche Untersuchung	Peritonismus, Défense musculaire, Loslassschmerz, Klopfschmerz, Darmgeräusche, Narben, Resistenzen, digital rektale Untersuchung: Resistenzen, Druckschmerz, Portioverschiebeschmerz, Prostata vergrößert, Blut am Finger
Temperaturmessung	
Routinelabor	Blutbild (Hb-Abfall?), C-reaktives Protein, (Prokalzitonin), Glukose, Urinstatus inklusive Ketonkörper (Bakterien? Leukozyten? Erythrozyten?), CK, CK-MB, Transaminasen, Pankreasenzyme, Gerinnungsstörung?, Blutgruppe (OP-Vorbereitung)
Abdomensonografie	Weite des Gallenganges, Gallensteine
Abdomenübersichtsaufnahme, Thoraxaufnahme	Spiegel, freie Luft, pathologische Luft im Dünndarm, Luft in den Gallenwegen, freie Luft unter dem Zwerchfell, Zwerchfellhernie, Pleuraerguss, Pneumothorax, Herzkonfiguration
<b>chronische Abdominalschmerzen</b>	
Anamnese	wo, seit wann, Schmerzcharakter, Begleitsymptome
körperliche Untersuchung	Resistenzen, digitale rektale Untersuchung
Routinelabor	großes Blutbild, C-reaktives Protein, Transaminasen
TSH	bei klinischem Verdacht
Sprue-Serologie	Anti-Transglutaminase-AK und Gesamt-IgA
H <sub>2</sub> -Atemtest	auch möglich via LCT 1-Gen im Blut, aus Dünndarmbiopsie mit Bestimmung der Lactase-Aktivität
Calprotectin im Stuhl	insbesondere bei Vorhandensein von Diarröhö
Abdomensonografie	Gallensteine, chronische Pankreatitis
Ösophagogastroduodenoskopie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei V. a. Sprue mit Biopsien aus Duodenum, Bulbus duodeni und Antrum und Korpus</li> <li>• bei Dyspepsie mit Biopsie aus Antrum und Korpus zur Suche nach Helicobacter pylori</li> <li>• bei Diarröhö mit Biopsie aus dem Dünndarm zur Suche nach Lamblien und Tropheryma whippelii</li> </ul>
Stuhlbakteriologie und Parasitologie	mit oder ohne Reiseanamnese
Koloskopie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vor allem ab 50. Lebensjahr, bei positiver Familienanamnese für Kolonkarzinom oder chronisch entzündliche Darmkrankheit</li> <li>• bei Vorhandensein von Diarröhö mit Kolonstufenbiopsien (mikroskopische/eosinophile Kolitis)</li> </ul>

**Abb. 33.2** „Clinical Pathway“ zur Abklärung akuter und chronischer Abdominalschmerzen.

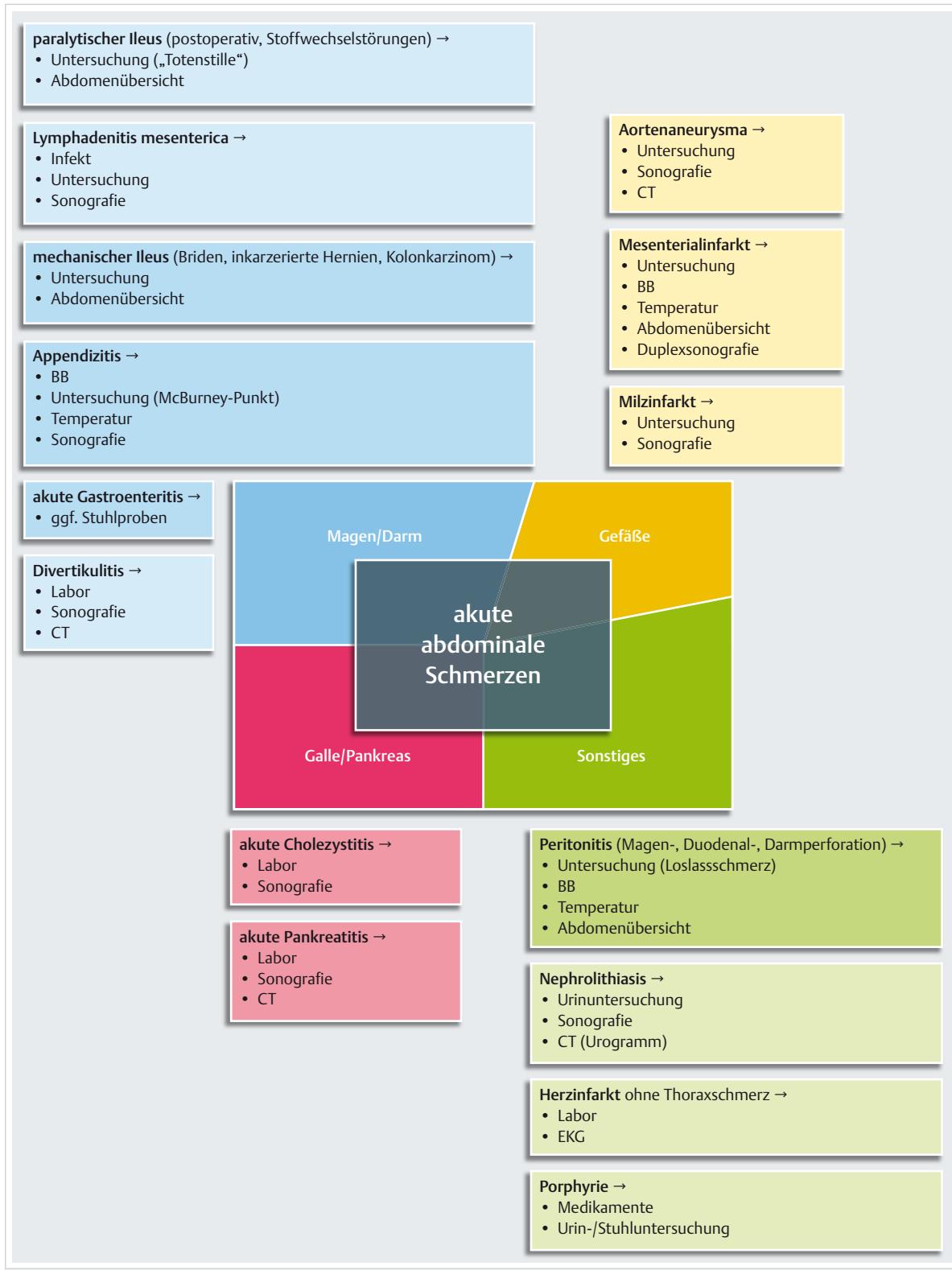


Abb. 33.3 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Abdominalschmerzen. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen.

a Synopse der Differenzialdiagnosen bei akuten abdominalen Schmerzen.



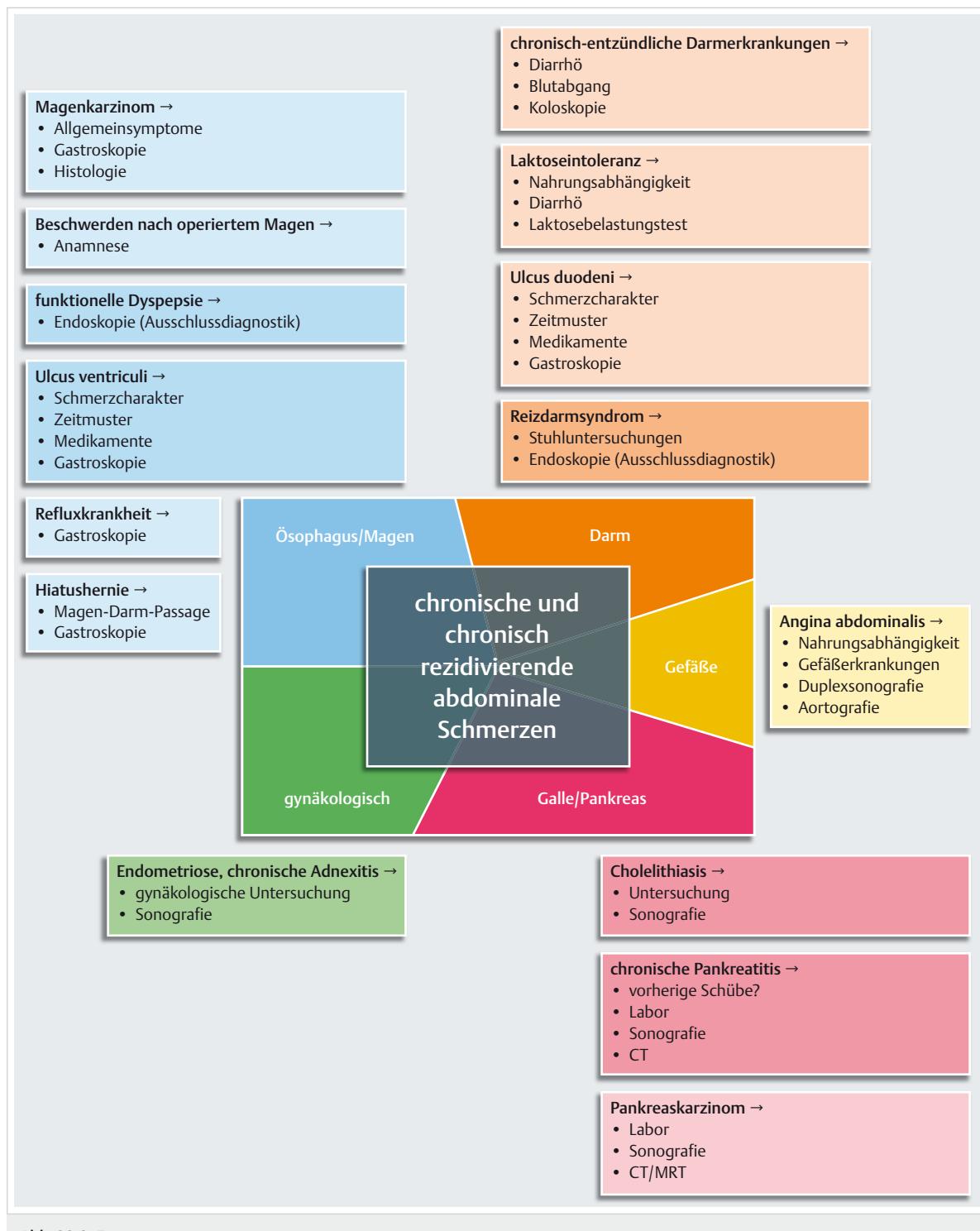


Abb. 33.3 Fortsetzung.

b Synopse der Differenzialdiagnosen bei chronischen und chronisch rezidivierenden abdominalen Schmerzen.

Tab. 33.7 Triage des Abdominalschmerzes.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
intensivpflichtig (und Indikation zur Notfallopoperation klären)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• massiv beeinträchtigter Patient mit Gefährdung der Vitalfunktionen</li> <li>• Schock, Oligurie, Exsikkose, Elektrolytentgleisung, Sepsis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fortgeschrittener Ileus</li> <li>• Peritonitis</li> <li>• schwere akute Pankreatitis</li> <li>• Mesenterialinfarkt</li> </ul>
Hospitalisation (und Operationsindikation klären)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stark beeinträchtigter Patient ohne Gefährdung der Vitalfunktionen</li> <li>• starke, akut aufgetretene Schmerzen, Hypotonie, Übelkeit/Erbrechen, Fieber, Zeichen der lokalisierten Peritonitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Appendizitis</li> <li>• akute Cholezystitis</li> <li>• Divertikulitis</li> <li>• Porphyrie</li> <li>• Ketoazidose</li> </ul>
ambulante Klärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gering beeinträchtigter Patient mit chronischer Symptomatik</li> <li>• seit Längerem unveränderter Schmerz bzw. rezidivierende Schmerzen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reizdarmsyndrom, funktionelle Dyspepsie</li> <li>• Refluxkrankheit</li> <li>• unkompliziertes Ulkus</li> <li>• akute Gastroenteritis</li> </ul>

### 33.3 Akutes Abdomen

► **Definition und Ursachen.** Das akute Abdomen ist definiert als im Verlauf weniger Stunden einsetzende, heftige Abdominalschmerzen unklarer Ätiologie, die wegen des Lokalbefundes und der Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes als (chirurgischer) Notfall imponieren.  
► Abb. 33.4 zeigt die wichtigsten Ursachen des akuten Abdomens.

► **Lokale Symptome.** Hauptsymptom ist der Spontanschmerz, der entweder als Kolik- oder Dauerschmerz verespürt wird. Beim „chirurgischen akuten Abdomen“ sind häufig umschriebene oder diffuse peritoneale Reizerscheinungen (*Peritonismus*) bzw. Zeichen eines Ileus nachweisbar, während diese beim „internistischen akuten Abdomen“ in der Regel fehlen. Im Gegensatz zu kolikartigen (viszeralen) Schmerzen, z.B. bei Cholelithiasis oder mechanischem Ileus, bei denen sich die Patienten

vor Schmerzen krümmen und unruhig im Bett bewegen, verharren Patienten mit somatischem Dauerschmerz infolge peritonealer Reizerscheinungen (z.B. akute Peritonitis) immobil in Rückenlage und vermeiden jede Art von Erschütterung. Besonders wichtige Zeichen peritonealer Reizung sind die *Abwehrspannung* (Défense musculaire), der *Loslassschmerz*, d.h. kurz dauernde, aber intensive Schmerzzunahme nach plötzlichem Abheben der palpierenden Hand, und der *Klopfschmerz* im Bereich der stärksten peritonealen Reizung. Bei der klinischen Untersuchung nicht zu vergessen sind die Perkussion der Leberdämpfung (fehlt im Allgemeinen bei Pneumoperitoneum), die Auskultation der Darmgeräusche („Totenstille“ bei Peritonitis, hohe metallische Töne bei mechanischem Ileus) und die digitale rektale und evtl. gynäkologische Untersuchung.

Die Differenzialdiagnose akuter Abdominalschmerzen mit und ohne Loslassschmerz anhand der Schmerzlokalisation ist in ► Tab. 33.8 aufgeführt.

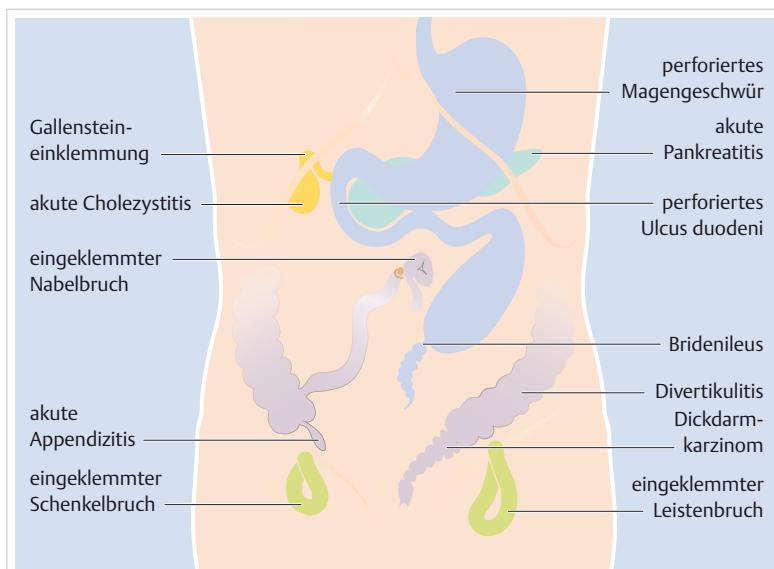


Abb. 33.4 Die wichtigsten Ursachen des akuten Abdomens (nach Saegesser). Erst nach Ausschluss dieser Möglichkeiten müssen die übrigen Ursachen (s. ► Tab. 33.3) überdacht werden.



## Schmerzen des Abdomens

**Tab. 33.8** Differenzialdiagnose akuter Abdominalschmerzen anhand der Schmerzlokalisation.

mit Loslassschmerz	ohne Loslassschmerz
<b>diffuse Bauchschmerzen</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• diffuse Peritonitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akuter Ileus von           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Dünndarm (Koliken, Erbrechen, Kahnbauch bei hohem/Meteorismus bei tiefem Verschluss; Überprüfen der Bruchpfosten bzw. Operationsnarben)</li> <li>◦ Dickdarm (Wind-Stuhl-Verhaltung, starker Meteorismus, Erbrechen fehlt oder Spätsymptom)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Regio epigastrica</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• umschriebene Peritonitis, z. B. Ulkusperforation (Bauch bretthart)</li> <li>• akute Pankreatitis (weiche Défense)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Porphyrie, Kollagenose usw.</li> <li>• akute Gastritis</li> <li>• Pankreatitis</li> <li>• Appendizitis (Verlagerung des Schmerzes in wenigen Stunden in Appendixgegend)</li> <li>• koronare Herzkrankheit</li> <li>• Pleuropneumonie, Perikarditis</li> <li>• Aneurysma</li> <li>• Coma diabeticum</li> </ul>
<b>Nabelgegend</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute Enterokolitis</li> <li>• epigastrische oder Nabelhernie</li> <li>• Reizdarmsyndrom</li> <li>• mechanischer Ileus</li> </ul>
<b>rechtes Hypochondrium</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute Cholezystitis</li> <li>• Ulcus duodeni mit Penetration oder Perforation</li> <li>• akute Appendizitis</li> <li>• Perihepatitis acuta</li> <li>• Pankreaskopfpankreatitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cholelithiasis</li> <li>• Leberabszess</li> <li>• akute Leberstauung</li> <li>• Hepatitis</li> <li>• Pleuropneumonie</li> <li>• Herpes zoster</li> <li>• Nierenkolik</li> </ul>
<b>linkes Hypochondrium</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulkusperforation</li> <li>• Pankreatitis</li> <li>• Milzruptur</li> <li>• Ösophagusruptur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Milz-/Nierenaffektion, z. B. Infarkt</li> <li>• Pankreatitis</li> <li>• Herzinfarkt</li> <li>• inkarzerierte Hiatushernie</li> <li>• Pleuritis</li> </ul>
<b>rechte Fossa iliaca</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Appendizitis</li> <li>• Adnexitis, Tuberruptur</li> <li>• stielgedrehte Ovarialzyste</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nephrolithiasis</li> <li>• Morbus Crohn</li> <li>• akute Ileitis</li> <li>• Adnexerkrankung, z. B. Mittelschmerz</li> <li>• Meckel-Divertikulitis</li> <li>• Beckenvenenthrombose</li> <li>• Pankreatitis</li> <li>• Hernia inguinialis</li> <li>• akute Koxitis</li> </ul>
<b>linke Fossa iliaca</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute Divertikulitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kolondivertikulose</li> <li>• Colon irritable</li> <li>• wie rechte Fossa</li> </ul>
<b>Regio suprapubica</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urinverhalt</li> <li>• Aneurysma</li> </ul>

► **Allgemeinsymptome.** Die lokalen Symptome werden oft von Allgemeinreaktionen begleitet, die einerseits differenzialdiagnostische Rückschlüsse auf die Art der zu-

grunde liegenden Erkrankung und andererseits auf die Ausdehnung und die Schwere des Prozesses erlauben: Fieber, Leukozytose mit oder ohne toxische Veränderun-



Abb. 33.5 Schmerzmuster bei akuten Abdominalschmerzen unterschiedlicher Genese.

a Kolik: Gallenkolik, Ileus (Obstruktion/Hyperperistaltik).

b Perforation: Ulkus, Gallenblase.

c Entzündung: Appendizitis, Cholezystitis, Pankreatitis, Divertikulitis.

gen, Erbrechen, Wind- und Stuhlverhaltung, Tachykardie, fadenförmiger Puls, trockene Zunge, Unruhe, kalter Schweiß, Hypotonie, quälender Durst und Exsikkose. Das Schmerzmuster bei akuten Abdominalschmerzen lässt auf die Genese schließen (► Abb. 33.5).

► **Komplikationen bei akutem Abdomen.** Lebensbedrohlich bei akutem Abdomen sind vor allem Herz-Kreislauf-Versagen infolge Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts oder septische Komplikationen. Bei der Beurteilung des akuten Abdomens ist daher immer gleichzeitig auf „Alarmsymptome“ zu achten, vor allem Hypotonie, Oligurie, Exsikkose, Ileus, Peritonitis, protractierte Symptome über 24 h und Status nach stumpfem Abdominaltrauma innerhalb der letzten 8 Tage.

## 33.4 Differenzialdiagnose von Abdominalschmerzen mit akutem Beginn

### 33.4.1 Von den Oberbauchorganen ausgehende Schmerzen

#### Akute Gastritis

► **Klinik.** Das Bild der akuten Gastritis wird beherrscht von einem diffusen Druck, der sich bis zu intensivem Schmerz in der Magengegend steigern kann. Nahrungsaufnahme verstärkt die Beschwerden. Nach Erbrechen tritt meist Linderung ein. Im Verlauf weniger Stunden bis Tage klingen die Beschwerden ab. Häufig werden die Magensymptome von intestinalen Erscheinungen (Meteorismus, Durchfälle) begleitet.

Die erosive Gastritis ist eine wichtige Ursache der Hämatemesis (► Abb. 33.6).

► **Ursachen.** Die Ursachen der akuten Gastritis sind neben Infektionen (vor allem *Helicobacter pylori*, sehr selten andere bakterielle [phlegmonöse, mykobakterielle oder luetische Gastritis], virale [Herpes-simplex- und Zy-

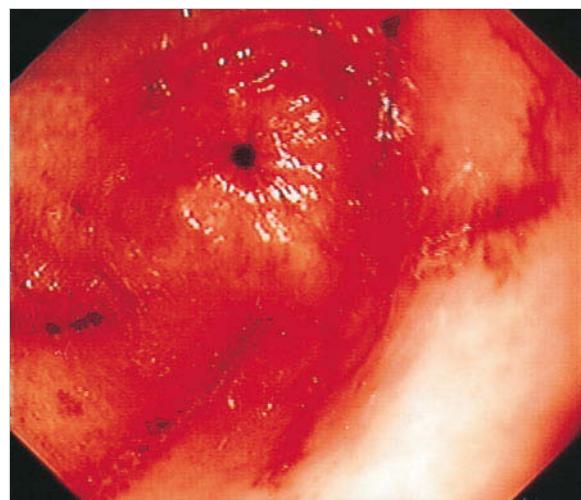


Abb. 33.6 Ausgeprägte Gastritis mit auf den Pylorus zulaufenden Erosionen.

tomegalievirus, besonders bei AIDS], parasitäre Erreger oder Pilze), Nahrungsmittelintoxikation (*Staphylococcus aureus*-Toxin), Alkohol und Stresssituationen (Operation, schweres Trauma, Schock) besonders Medikamente, vor allem nichtsteroidale Antirheumatika, Salizylate, Phenylbutazon, Indometacin, Kortikosteroide und Zytostatika.

► **Differenzialdiagnose.** Eine Gastritis wird oft als primär interpretiert, obwohl sie nur Ausdruck einer allgemeinen Grundkrankheit ist. Differenzialdiagnostisch müssen daher diese Grundkrankheiten, die mit gastrischen Beschwerden einhergehen können, in Erwägung gezogen werden:

- Jede schwere Allgemeinerkrankung zeigt Symptome, die auch bei Magenerkrankungen auftreten können wie Aufstoßen, Inappetenz, evtl. Erbrechen.
- Besonders häufig finden sich solche Erscheinungen bei der *chronischen Urämie*.
- Akute oder chronische Leberkrankheiten, z. B. bei chronischem Alkoholabusus, gehen häufig einher mit gastrischen Beschwerden.

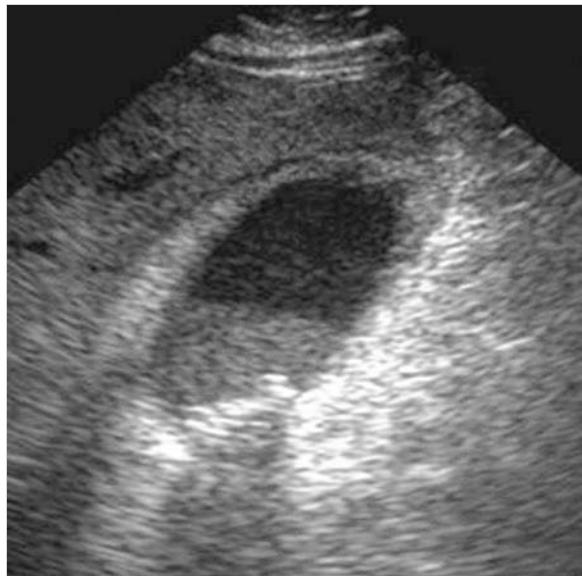
- Die *Stauungsgastritis* als Ausdruck einer Herzinsuffizienz bzw. einer portalen Hypertension ist bei Beachtung der kardialen bzw. hepatischen Symptome abzugrenzen.
- Von den Medikamenten ist besonders die *Digitaliswirkung* auf den Magen bekannt.
- Die *allergische Gastritis* als Folge von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel, vor allem auf Milch, Schokolade, Hefe, Nüsse, Zitrusfrüchte, Erdbeeren, Muscheln usw., tritt vorwiegend auf als Teil einer generalisierten gastrointestinalen Reaktion mit Brechdurchfall und Schmerzen, u.U. kombiniert mit Allgemeinsymptomen wie Tachykardie, Blutdruckabfall, Asthma, Kopfschmerzen, Urtikaria.

## V

## Akute Cholezystitis

► **Klinik.** Meistens beginnt die akute Cholezystitis mit heftigsten Schmerzen im rechten Oberbauch, die in die rechte Schulter ausstrahlen und begleitet sind von Übelkeit und Erbrechen. Das Auftreten von Fieber spricht für eine bakterielle Genese der Entzündung. Verzehr von fetigen Nahrungsmitteln sowie von Kaffee und Wein führen durch einen gesteigerten Gallefluss zu einer Exazerbation der Beschwerden. Typische sonografische Zeichen einer akuten Cholezystitis sind in ► Abb. 33.7 dargestellt.

► **Ursache.** Die häufigste Ursache für eine akute Cholezystitis sind Gallensteine (s. Kap. 33.5.3), die den Abfluss stören und zu einer Überfüllung der Gallenblase mit der Ausbildung eines Hydrops führen. Als Risikofaktoren für Gallensteine werden im englischen Sprachraum die 5 „F“



**Abb. 33.7 Sonografische Zeichen einer akuten Cholezystitis.** Verdickung der Gallenblasenwand über 3 mm, Sludge und Stein in der Gallenblase, hypoechogenes Ödem um die Gallenblase, Schichtung der Gallenblasenwand (hier nicht sichtbar).

verwendet: female (weiblich), fertile (fruchtbar), fat (übergewichtig), forty (Alter über 40 Jahre) und fair (blond). Die akute Cholezystitis verläuft initial ohne Mitbeteiligung von Bakterien. Im Verlauf der Entzündung kann es zu einer aufsteigenden Infektion durch Bakterien (wie z. B. Escherichia coli, Enterokokken, Proteus mirabilis und Klebsiellen) aus dem Duodenum in die Gallenwege kommen. Selten kann eine akute Cholezystitis infolge einer parenteralen Ernährung, eines Traumas oder chemisch-toxisch auftreten.

► **Differenzialdiagnose.** Die Differenzialdiagnose der akuten Cholezystitis umfasst eine Ulkusperforation (Ausschluss von freier Luft im Abdomen), eine akute Pyelonephritis (klopfadolente Nierenloge und Brennen beim Wasserlassen), akute Appendizitis (hier wandern aber die Schmerzen im Verlauf von periumbilikal in den rechten Unterbauch), Aortendissektion (rasche Abklärung mittels CT), akute Hepatitis (Transaminasen, Hepatitisserologie, Ultraschall Abdomen), Divertikulitis (CT Abdomen), Pankreatitis (Lipase) und akuter Herzinfarkt (Troponin und EKG).

## Akute Pankreatitis

► **Klinik.** Die akute Pankreatitis präsentiert sich in der Regel als ein schweres allgemeines Krankheitsbild mit oft peritonitischen Reizerscheinungen und verschiedenen lokalen und systemischen Komplikationen bis zu Schock und Multiorganversagen. Führend ist der plötzlich auftretende, heftige epigastrische Dauerschmerz, der bei biliärer Pankreatitis häufig im rechten Oberbauch verspürt wird und oft von Übelkeit und Erbrechen begleitet ist. Gürtelförmige Ausstrahlung der Schmerzen beidseits entlang des Rippenbogens und in den Rücken ist die Regel. Gelegentlich strahlen die Schmerzen auch in den Unterbauch aus. Differenzialdiagnostisch sind daher in erster Linie Ulkus-, Darmperforation, akute Cholezystitis, aber auch der Herzinfarkt in Betracht zu ziehen.

Im Vergleich zu einer Perforation ist das Abdomen meist weniger stark gespannt. Es ist selten breithart, eher von gummiartiger Konsistenz, wenn auch eine starke diffuse Druckempfindlichkeit des in späteren Stadien meteoristischen Abdomens mit Loslassschmerz fast immer vorliegt. Initial kann das Abdomen aber noch durchaus weich und eindrückbar sein und der Loslassschmerz kann fehlen. Zeichen der Peritonitis sind bei Aufnahme selten, da sich die Entzündung zu Beginn der Erkrankung vor allem im Retroperitoneum abspielt. Der Kontrast zwischen der Schwere der Symptome und den geringen physikalischen Befunden ist typisch für dieses Stadium. Dagegen kann bereits in der Frühphase eine Paralyse einzelner Darmschlingen oder gar ein paralytischer Ileus vorliegen. Das Gesicht des Patienten ist bei Perforation blass, eingefallen, bei Pankreatitis dagegen oftmals gerötet. Leukozytose ist fast obligat. Bei schwerer Pankreatitis sind Haut-

zeichen nicht selten: bräunlich-grünliche Verfärbung und Ekchymosen der Nabelregion (Cullen-Zeichen) oder der Flankenregion (Grey-Turner-Zeichen). Sie weisen auf einen schweren Verlauf mit ernster Prognose hin.

### Merke



Im Hinblick auf die Differenzialdiagnose Herzinfarkt kann die Diagnose erschwert sein, weil bei akuter Pankreatitis ähnliche elektrokardiografische Veränderungen wie bei einem Hinterwandinfarkt beobachtet werden können.

Weitere Differenzialdiagnosen beinhalten den Mesenterialinfarkt, die intestinale Obstruktion oder Perforation oder das gedeckte perforierte Aortenaneurysma.

► **Diagnostik.** Siehe hierzu auch Kap. 33.5.4 mit ► Tab. 33.17, ► Tab. 33.18 und ► Tab. 33.19. Für die Diagnose der akuten Pankreatitis entscheidend sind typische Klinik, Nachweis von *erhöhten Amylase- und Lipasewerten* (3-Faches der Norm) im Serum (und ggf. Urin) und Ausschluss einer extrapankreatischen Hyperamylasämie (s. ► Tab. 33.19). Bei der Bewertung der Laborbefunde ist das Zeitintervall zwischen dem Auftreten der Beschwerden und der Blutentnahme zu beachten, da die Pankreasenzyme kurz nach Beginn der Beschwerden allenfalls noch im Normbereich liegen und wegen der kurzen Halbwertszeit innerhalb weniger Tage wieder in den Normbereich abfallen können. Die Serumwerte steigen in den ersten 12 h auf das 4- bis 5-Fache der Norm und fallen innerhalb von 1–5 Tagen. Die Lipase bleibt meist länger erhöht (7–14 Tage) und hat deshalb eine etwas größere diagnostische Wertigkeit, da seltener falsch positive Werte vorliegen.

### Merke



Das Ausmaß und die Dauer der Enzymentgleisung lassen keine Rückschlüsse auf den Schweregrad oder den Verlauf der Pankreatitis zu, sodass sich serielle Untersuchungen erübrigen, wenn die Diagnose einmal gesichert ist.

Eine passagere *Blutzuckererhöhung* ist zwar nicht obligat, weist aber, falls vorhanden, auf die akute Pankreaserkranzung. Ein Ikterus tritt selten auf, doch ist eine kurz dauernde Hyperbilirubinämie, kombiniert mit Cholestanse, biochemisch häufig nachzuweisen, teilweise erst nach Normalisierung der Amylasewerte. *Hypokalzämie* ist Hinweis auf eine schwer verlaufende akute Pankreatitis. Deshalb ist der Kalziumwert neben anderen Parametern (u. a. Leukozyten, Nüchternblutzucker, Harnstoff, arterielle Sauerstoffspannung, LDH) Teil des prognostischen Scores

zur Differenzierung zwischen milder und schwerer Form. In der klinischen Praxis hat sich in erster Linie die kontrastmittelverstärkte CT bewährt, aber auch die Bestimmung des C-reaktiven Proteins.

Die *bildgebenden Verfahren* sind in der Primärdiagnostik meist nicht erforderlich. Sie werden als Zusatzuntersuchungen gezielt eingesetzt bei klinisch oder laborchemisch atypischen Präsentationen, zur Klärung der Ätiologie (Gallensteine), zur Bemessung des Schweregrades (Nekrosen) oder zum Nachweis bzw. Ausschluss von Komplikationen (Abszesse und Pseudozysten). Die *Abdomensonografie* ist die Methode der ersten Wahl bei der Suche nach Gallensteinen. Pankreasödem und Exsudatstraßen als Zeichen der akuten Pankreatitis können in der Frühphase mittels CT und oft mittels Sonografie erfasst werden. Bei schwerem klinischem Verlauf ist die CT aufschlussreich zum Nachweis von Nekrosen in der Pankreasloge. Wenn immer möglich, soll mit der Untersuchung einige Tage zugewartet werden, da die Demarkation von Nekrosen einige Zeit in Anspruch nimmt und die Aussagekraft der CT in der Frühphase der akuten Pankreatitis eingeschränkt ist. Die *Endosonografie* hat zum Nachweis von Steinen im Gallengangssystem eine hohe diagnostische Wertigkeit und kann, sofern verfügbar, der ERCP vorgeschaltet werden. Bei akuter biliärer Pankreatitis ist die *ERCP* mit Steinextraktion Methode der Wahl.

► **Ursachen.** Die häufigste Ursache der akuten Pankreatitis ist die *Cholelithiasis* (40–70%). Es ist aber zu beachten, dass nur etwa 3% der Gallensteinträger jemals an einer akuten Pankreatitis erkranken. Sonografisch steinfreie Gallenwege schließen eine biliäre Genese der akuten Pankreatitis nicht aus, da kleine Steine dem Nachweis häufig entgehen oder zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits abgegangen sind. Die Gefahr, eine biliäre Pankreatitis zu erleiden, ist vor allem bei Vorliegen von kleinen Steinen mit einem Durchmesser unter 5 mm gegeben. Eine passagere Erhöhung der ALT und/oder der AST zu Beginn des Schubes ist als zuverlässiger Hinweis auf eine biliäre Pankreatitis zu werten. Bei Patienten mit einer Transaminaserhöhung auf den 3-fachen Wert der Norm liegt zu 95% eine biliäre Pankreatitis vor. Allerdings beträgt die Sensitivität dieses Befundes (Erhöhung > 3-fach der Norm) lediglich 50%. Mehrere Studien haben in überzeugender Weise gezeigt, dass ein großer Teil der Pankreatiden, die als idiopathisch bezeichnet wurden, auf eine Mikrolithiasis der Gallenwege zurückzuführen ist.

*Alkoholabusus* kann zwar ein klinisch identisches Bild hervorrufen, doch handelt es sich in der Regel um akute Schübe einer chronischen Pankreatitis. Weitere Ursachen der akuten Pankreatitis sind in ► Tab. 33.9 aufgeführt. In etwa 10–15% (idiopathisch) ist keine Ursache eruierbar. 30–50% der Pankreatiden rezidivieren in Schüben.

Weil die seltenen Ursachen der akuten Pankreatitis sowohl selten als auch vielfältig sind, ist im Einzelfall zu entscheiden, ob nach Ausschluss einer alkoholischen und

## Schmerzen des Abdomens

V

Tab. 33.9 Ursachen der akuten Pankreatitis.

Kategorie	Erläuterungen/Erkrankungen
<b>häufige Ursachen (ca. 80 %)</b>	
biliär	vor allem Cholelithiasis, 40–70 %
alkoholisch	10–40 %
<b>seltene Ursachen (10–15 %)</b>	
metabolisch	Hypertriglyceridämie, Hyperkalzämie (Hyperparathyreoidismus), Niereninsuffizienz
medikamentös	Azathioprin, 6-Mercaptopurin, antiretrovirale Nukleosidanaloge, insbesondere Didanosin (DDI), Pentamidin, Thiazide, Furosemid, Sulfonamide, orale Kontrazeptiva, Tetrazyklin, Valproinsäure, Metronidazol, Ranitidin, Sulindac, Salizylate etc.
infektiös	Mumps, Virushepatitis, andere Virusinfektionen (Coxsackie-, ECHO-, Zytomegalievirus, HIV), Mykoplasmen, Mycobacterium-avium-Komplex, Campylobacter jejuni etc.
traumatisch	vor allem stumpfes Bauchtrauma
postoperativ	nach abdominalen und nicht abdominalen Operationen, relativ häufig nach Nierentransplantation
vaskulär	ischämisch (z. B. nach Herzchirurgie), embolisch, im Rahmen einer Vaskulitis (z. B. bei systemischem Lupus erythematoses, Panarteriitis nodosa oder thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura)
iatrogen	endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie (ERCP)
Papillenobstruktion	z. B. Papillenstenose, Papillen- oder Pankreaskarzinom, Parasiten (Askariasis), Duodenaldivertikel, Morbus Crohn, Papillendysfunktion?
Ganganomalien	z. B. Pancreas divisum
autoimmun	
hereditär	
idiopathische Pankreatitis	10–15 %

Tab. 33.10 Komplikationen der akuten Pankreatitis.

lokale Komplikationen	systemische Komplikationen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nekrose (steril, infiziert)</li> <li>• Pseudozyste</li> <li>• Abszess</li> <li>• Obstruktion oder Fistelung ins Kolon</li> <li>• gastrointestinale Blutung (Ulkus, Varizen bei Milzvenenthrombose, rupturiertes Pseudoaneurysma)</li> <li>• rechtsseitige Hydronephrose</li> <li>• Milzruptur oder -hämatom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schock</li> <li>• Gerinnungsstörungen</li> <li>• respiratorisches Versagen</li> <li>• akutes Nierenversagen</li> <li>• Hyperglykämie</li> <li>• Hypokalzämie</li> <li>• Panniculitis nodularis</li> <li>• Retinopathie</li> <li>• Psychose</li> </ul>

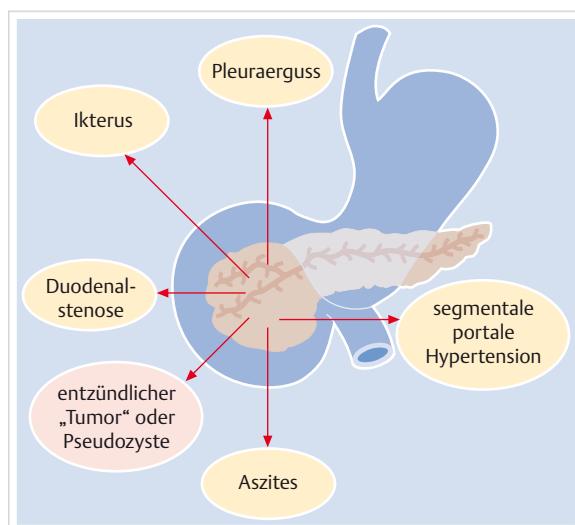


Abb. 33.8 Typische lokale Komplikationen der Pankreatitis.

biliären Genese Zusatzuntersuchungen angezeigt sind. Wahrscheinlich ist es richtig, bei einem ersten Pankreatisschub auf aufwendige Abklärungen zu verzichten. Diese sollen aber bei Auftreten eines Rezidivs nachgeholt werden.

► **Komplikationen der akuten Pankreatitis.** Lokale und systemische Komplikationen der akuten Pankreatitis sind in ► Tab. 33.10 zusammengefasst. Eine typische lokale Komplikation ist der *entzündliche „Tumor“*, meist vergesellschaftet mit Pseudozysten. Leitsymptome sind Persistenz der aktiven Pankreatitis über 10 Tage und/oder Kompression der umliegenden Organe durch das Pankreasödem. Das klinische Bild ist vielfältig, je nach Organbeteiligung. Typisch sind vor allem Cholestase, Stenoseerbrechen und Magen-Darm-Blutung (► Abb. 33.8).

**Tab. 33.11** Differenzialdiagnose zwischen mechanischem (Obturations- und Strangulationsileus) und paralytischem Ileus.

	mechanischer Ileus		paralytischer Ileus
	Obturationsileus	Strangulationsileus	
Anamnese	Karzinomanamnese, Gallensteine, Hernien, frühere Laparotomie	Obstipation, frühere Laparotomie, oft auch keine auf das Abdomen hinweisenden Symptome	häufig Ulkus- oder Gallensteinbeschwerden oder andere Affektionen im Abdomen, Appendizitis, Extrauteringravität
Beginn	stets allmählich	mittens aus voller Gesundheit	je nach Grundkrankheit plötzlich (Perforation) oder allmählich (Laparotomie)
Schmerz	im Allgemeinen kolikartig	heftig, mehr Dauerschmerz	je nach Grundleiden evtl. fehlend
Meteorismus	tritt zurück	lokaler Meteorismus und Peritonismus	diffus, sehr deutlich (Trommelbauch)
Peristaltik	verstärkt, Darmsteifungen	anfänglich vorhanden, später fehlend	fehlt völlig (Totenstille)
Allgemeinbefinden	wenig beeinträchtigt, ohne Schockzustand	stark beeinträchtigt, meist Schockzustand	hochgradig beeinträchtigt, oft Schockzustand

► **Differenzialdiagnose zur chronischen Pankreatitis.**

Die klinische Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Pankreatitis ist sehr schwierig, vor allem zu Beginn der Erkrankung. Beiden gemeinsam sind klinisch-biochemisch identische Schübe von Pankreatitis und das gehäufte Auftreten gleicher lokaler Komplikationen, vor allem von Pseudozysten. Der entscheidende Unterschied liegt in der progredienten exo- und endokrinen Pankreasinsuffizienz, die nur bei der chronischen Pankreatitis, meist 5–6 Jahre nach Beginn der Erkrankung, auftritt (s. Kap. 33.5.4).

## 33.4.2 Vom Darm ausgehende Schmerzen

### Ileus

Der Ileus kann in zwei Hauptformen eingeteilt werden (► Tab. 33.11):

- mechanischer Ileus (Obturations- und Strangulationsileus) und
- paralytischer Ileus.

### Mechanischer Ileus

► **Klinik Obturationsileus.** Der mechanische oder Obturationsileus verursacht *kolikartige Bauchschmerzen*, die häufig periumbilikal lokalisiert werden. Die Darmkolik, die durch schmerzhafte Kontraktion eines Darmabschnittes zur Überwindung eines Hindernisses entsteht, dauert Sekunden bis wenige Minuten, kann also leicht von Ureter- oder Gallensteinkoliken, die erheblich länger anhalten, abgegrenzt werden. Akute Wind- und Stuhlverhaltung sind immer sehr verdächtig auf einen Ileus und bilden zusammen mit Schmerzen und evtl. Erbrechen die wichtigsten Frühsymptome. Palpation der Bauchdecken löst oft eine Kolik aus. Anfänglich, solange Darmschlingen nicht stärker geschädigt sind, fehlen peritonitische Erscheinungen fast ganz, d.h. das Abdomen ist wenig druckschmerhaft, der Loslassschmerz ist nur angedeu-

tet. Auch die Entzündungsparameter sind nicht oder nur geringgradig erhöht (keine oder nur geringgradige Leukozytose, normales C-reaktives Protein). In späteren Stadien ändert sich das Bild. Die kolikartigen Schmerzen gehen in Dauerschmerzen über, und es treten die Rückwirkungen der nekrotischen Darmabschnitte in den Vordergrund (Peritonismus, Leukozytose, Schock).

Ein *asymmetrisches Abdomen* weist auf eine lokalisierte Darmüberdehnung als Ausdruck eines organischen Hindernisses hin (DD: akute Harnverhaltung).

► **Diagnostik.** Auskultatorisch sind die *Darmgeräusche* anfänglich verstärkt, sie verschwinden erst, wenn nach längerer Zeit der mechanische in einen paralytischen Ileus übergeht.

*Abnorme Darmbewegungen* (sog. Steifungen), die durch Stenosen des Darmlumens ausgelöst werden, können in vereinzelten Fällen palpiert, aber auch bei der Inspektion des Abdomens direkt beobachtet werden. Der inkonstante Charakter ist besonders typisch.

*Radiologisch* zeigt die Abdomenleeraufnahme schon frühzeitig geblähte Darmschlingen mit Luft-Flüssigkeits-Spiegeln (► Abb. 33.9). Bei organischer Kolonstenose sind die proximalen Abschnitte gebläht und die Haustren meist erkennbar. Distal der Stenose ist der Darm luftleer.

Die *Sonografie* kann durch Darstellung einer pathologischen Darmmotilität und distenderter Darmabschnitte zur Diagnose und Differenzierung des Ileus beitragen.

Durch die Beachtung der folgenden 4 wichtigsten Symptome ist auch eine *Lokalisationsdiagnostik* möglich (► Tab. 33.12):

- Erbrechen
- Schmerz
- Meteorismus
- Wind- und Stuhlverhaltung

► **Strangulationsileus, Komplikationen.** Tritt beim mechanischen Ileus eine Perfusionsstörung der Darmwand hinzu, kommt es zum Strangulationsileus mit Dauer-



Abb. 33.9 Dickdarmileus mit stark geblähtem Kolon. 73-jährige Patientin mit Karzinom im Colon descendens. Distal der Stenose ist der Darm luftleer.

Tab. 33.12 Lokalisationsdiagnostik der Störungen bei mechanischem Ileus.

	Erbrechen	Schmerz	Meteorismus	Wind- und Stuhlverhaltung
hoher Dünndarmileus	früh, intensiv	um den Nabel, intermittierend, heftig	fehlt oder minimal	fehlt
tiefer Dünndarmileus	später, erst nach Schmerz, weniger profus, fäkultert	heftig, krampfartig, um den Nabel	ausgeprägt, Mitte des Abdomens	anfänglich Stuhl und Flatus möglich
Kolonileus	selten, Spätsymptom	weniger heftig, krampfartig	ausgeprägt, Flanken	vollständig, evtl. Obstipation und Durchfall abwechselnd

schmerz, lokalisierter Peritonitis, Schock, Leukozytose (► Tab. 33.11). Der Blutdruck sinkt, der Puls wird hochfrequent (anfänglich meist bradykard) und schwach. Erbrechen kommt in allen Stadien vor. Bei länger dauerndem Ileus setzt Koterbrechen (*Miserere*) ein. Wind- und Stuhlverhaltung werden in den meisten Fällen beobachtet. Einzelne Kranke zeigen aber auch einen charakteristischen diarrhöischen Stuhl.

► Ursachen des mechanischen Ileus. Die häufigsten Ursachen des mechanischen Ileus sind:

- postoperative Verwachsungen (d. h. Briden)
- Neoplasien
- äußere Hernien

- Volvulus, Invagination
- diverse andere Faktoren wie z. B. Fremdkörper, Morbus Crohn, Divertikulitis und Mesenterialgefäßverschlüsse

Äußere Hernien (► Abb. 33.10) und Adhäsionen (sog. Briden), die sich nach Operationen bilden, z.B. nach Appendektomie (► Abb. 33.11), aber auch nach anderen chirurgischen Eingriffen im Abdomen (► Abb. 33.12), sind häufig für einen mechanischen Ileus verantwortlich.



Abb. 33.10 Sonografischer Befund bei inkarzerierter Leistenhernie. Die Pfeile zeigen die Bruchpforte an.



Abb. 33.12 Mechanischer Dünndarmileus infolge Briden. 70-jähriger Patient. Aufnahme im Liegen.



Abb. 33.11 Mechanischer Dünndarmileus infolge Briden nach Appendektomie. 50-jährige Patientin. Das Kolon ist praktisch luftleer, die Dünndarmschlingen sind deutlich dilatiert und zeigen Spiegelbildung.

### Merke

Bei einem Ileus ist besonders auf äußere Hernien und Operationsnarben zu achten!



Bei Kindern, selten bei jüngeren Erwachsenen, sind auch eine *Invagination* und Verschlingung der Därme (*Volvulus*) in Erwägung zu ziehen. Bei beiden Zuständen sind kolikartige Schmerzen die Regel, manchmal treten blutige Stühle auf.

Eine Verlegung des Lumens durch im Darm selbst gelegene Prozesse wird bei Erwachsenen meist durch ein *Kolonkarzinom* verursacht. Dünndarmkarzinome, die zu Ileuserscheinungen führen, sind selten.

Bei älteren Patienten mit akutem Abdomen ist auch immer an einen *Mesenterialinfarkt* zu denken, der sich zu Beginn oft als mechanischer Ileus manifestiert. Radiologisch typische Zeichen sind gasfreier Darm und später Gas in Darmwand und Pfortader.

### Wissenswertes

#### Seltene Ursachen des mechanischen Ileus

Selten ist das Krankheitsbild, das durch Abklemmung der Pars horizontalis duodeni durch das Lig. duodenojejunale (Treitz-Ligament) zusammen mit den Mesenterialgefäß (A. mesenterica superior) zustande kommt (A.-mesenterica-superior-Syndrom oder arteriomesenteriale Duo-

denalkompression). Postprandiales Erbrechen mit Galle, verstärkt im Stehen oder in Rückenlage, bei asthenischem Habitus ist der wichtigste Hinweis. Der radiologische Nachweis der Duodenalkompression ohne typische klinische Symptome genügt nicht für diese Diagnose. Beim Erwachsenen ist die Diagnose nur mit größter Zurückhaltung und nach Ausschluss aller anderen möglichen Ursachen (inkl. Reizmagen) zu stellen.

Sehr seltene Ursachen eines mechanischen Ileus sind ein großes *Meckel-Divertikel* oder eine *Endometriose*, die meist im Sigmoid lokalisiert ist. Bei der Endometriose führt die Beachtung des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Menstruation und Auftreten der Symptome zur richtigen Diagnose.

Bei einer *Cholezystitis* kann es bisweilen zu einer fistelbildenden Penetration in ein anderes Hohlorgan, am häufigsten in Form einer cholezystoduodenalen oder cholezystokolischen Fistel, kommen (biliodigestive Fistel). Die im Darm eingeklemmten Steine können einen Ileus verursachen (*Gallensteinileus*). Die Einklemmung erfolgt am häufigsten im distalen oder mittleren Ileum, seltener im Jejunum, und betrifft vor allem ältere Patienten. Der sonografische oder radiologische Nachweis von Luft in den Gallenwegen (Aerobilie) weist auf eine biliodigestive Fistel hin und macht damit einen Gallensteinileus wahrscheinlich. Wenn der Gallenstein im Bulbus duodeni zu liegen kommt mit der Folge einer Magenausgangsstenoze, wird das Syndrom Bouveret-Syndrom genannt.

Das klinisch-radiologische Bild des mechanischen Dünndarm-(und Dickdarm-) ileus kann auch selten einmal hervorgerufen werden durch die oft schubweise auftretende *idiopathische intestinale Pseudoobstruktion*. Langsam einsetzende Abdominalkoliken mit Erbrechen und zunehmendem Meteorismus sowie Tendenz zu Diarröh sind typische Symptome. Radiologisch finden sich geblähte Darmschlingen und Spiegelbildungen von Dünnd- und evtl. Dickdarm. Es fehlen aber Zeichen einer Stenose mit luftleeren Darmabschnitten distal davon, und die Krankheitsepisode klingt spontan innerhalb weniger Tage ab.

### Paralytischer Ileus

► **Klinik.** Beim paralytischen Ileus ist die Darmmuskulatur gelähmt, während das Darmlumen selbst durchgängig ist. Die Hemmung der motorischen intestinalen Aktivität verhindert die Beförderung des Darminhaltes. Es kommt zur Aufreibung des Abdomens, das insgesamt druckschmerhaft ist. Es gehen keine Gase ab und auskultatorisch können keine Darmgeräusche nachgewiesen werden („Totenstille“). In späteren Stadien kann gallig-fäkalenter und flüssiger Darminhalt erbrochen werden (Miserere).

► **Diagnostik.** Radiologisch sind im ganzen Gastrointestinaltrakt geblähte Schlingen mit glatter Wandkontur und Flüssigkeitsspiegeln nachweisbar.

► **Komplikationen.** Als Folge der intestinalen Intoxikation und Überblähung (hochgedrängtes Zwerchfell) ist die Atmung beschleunigt. Es bestehen Tachykardie, Hypotonie und Exsikkose.

► **Ursachen des paralytischen Ileus.** Häufigste Ursachen des paralytischen Ileus sind:

- Operationen mit postoperativer reflektorischer Darmatonie
- Peritonitis z. B. nach Darmperforation
- schwere Infektionen (gramnegative Sepsis)
- Stoffwechselstörungen (Urämie, Coma diabeticum)
- Elektrolytstörungen
- Becken- oder Wirbelfraktur
- retroperitoneale Prozesse (z. B. Pankreatitis, Hämatom)
- mesenteriale Ischämie
- neurogene Störungen

### Akute Appendizitis

Bei abdominalen Schmerzen ist die akute Appendizitis immer in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einzubeziehen. In klassischen Fällen ist die Diagnose einfach, kann aber bei atypischer Symptomatologie sehr schwierig sein.

► **Klinik.** Der *Schmerz* beginnt zunächst meist epigastrisch und lokalisiert sich erst nach Stunden im Bereich des rechten Unterbauchs. Er ist selten sehr stark. Der Druckpunkt ist von der Lokalisation der Appendix, die sehr variabel sein kann, abhängig. Am häufigsten ist der *McBurney-Punkt* (Mitte einer zwischen Nabel und Spina iliaca anterior superior gezogenen Linie) auf Druck am empfindlichsten.

#### Merke

Eine andere Schmerzlokalisation im Bereich des rechten Unterbauchs und sogar des rechten Oberbauchs (bei hochgeschlagener Appendix) schließt eine Appendizitis nicht aus (Situs inversus in seltenen Fällen in Betracht ziehen!).



Bei Beckenlage der Appendix ist die *rektale Untersuchung*, die in keinem Fall von Appendizitisverdacht unterlassen werden sollte, entscheidend.

Der *Loslassschmerz* ist bei nicht ganz frühen Stadien stets vorhanden. Seine Ausdehnung gibt Hinweise auf das Ausmaß der peritonealen Beteiligung.

► **Diagnostik.** Leukozytose ist die Regel. Übelkeit und Erbrechen kommen häufig vor. Das Fieber ist in der Regel nicht sehr hoch, wobei die rektale Temperatur wesentlich höher ist als die axilläre. In der Regel besteht Obstipation; Diarröh ist initial selten vorhanden. Die Sonografie oder CT ist oft hilfreich.

Fehlen jeglicher peritonealer Spannung sowie die Entleerung von Schleim weisen auf diese Diagnose hin, die aber eine Ausschlussdiagnose darstellt.

Vor allem bei über 40 Jahre alten Patienten denke man an Kolonkarzinom und Divertikulitis!

## Wissenswertes

### Differenzialdiagnose von Schmerzen im rechten Unterbauch

Bei Schmerzen im rechten Unterbauch mit akutem Beginn ist differenzialdiagnostisch vor allem auch an Hernien, Nephrolithiasis und bei Frauen an gynäkologische Erkrankungen zu denken. Selten können akute Infekte mit Beteiligung der Mesenteriallymphknoten (vor allem bei Kindern) eine Appendizitis vortäuschen, z. B. virale Infektionen und Yersiniose (Lymphadenitis mesenterica). Weitere Ursachen sind Divertikulitis (Meckel, Zökum), Morbus Crohn, Karzinome, Invagination, Ileozäkaltuberkulose. Gelegentlich werden auch Erkrankungen benachbarter Organe in die Ileozäkalgegend lokalisiert: Cholezystitis, Pankreatitis, Magenperforation, Pyelitis, Senkungsabszess bei Wirbelsäulentuberkulose. Schwieriger ist die Abgrenzung einer rechtsseitigen Beckenvenenthrombose, wenn keine Thrombose an den unteren Extremitäten vorliegt. Selbstverständlich muss auch immer an Allgemeinerkrankungen (Pneumonie, Pleuritis etc.) gedacht werden, die sich gelegentlich als Schmerz im rechten Unterbauch vor den klassischen Symptomen manifestieren können.

Nach Einnahme gewisser Medikamente, z. B. nichtsteroidaler Antirheumatika, Kaliumchloridtabletten, kann es zu zirkulär stenosierenden Dünndarmulzera mit typischen klinischen Symptomen kommen. Kolikartige Abdominalschmerzen, vorwiegend nach Nahrungsaufnahme, auch mit Nausea und Erbrechen stehen im Vordergrund. Diese Schmerzen können während Tagen, Wochen oder auch Monaten anhalten, wenn die Tabletten immer wieder genommen werden. Darmperforationen sind beschrieben, sodass bei unklaren Bauch-, hier insbesondere Oberbauchbeschwerden auch an diese Ursache gedacht werden muss.

## Wissenswertes

### Differenzialdiagnose von Unterbauschmerzen

Schmerzen mit vorwiegender Lokalisation im Unterbauch sind in der Regel durch Veränderungen im Bereich der Genital- oder Harnwege bedingt. Im Weiteren ist zu denken an Hernien und Hüftgelenkerkrankungen. Auch das Reizdarmsyndrom (*Irritable Bowel Syndrome [IBS]*, Colon irritabile oder als Untergruppe Colica mucosa) kann mit intensiven Schmerzen, die vorwiegend im linken oder rechten Unterbauch lokalisiert sind, einhergehen. Das

## 33.4.3 Vom Peritoneum ausgehende Schmerzen

### Peritonitis

► **Klinik.** Die diffuse *bakteriell* bedingte Peritonitis bereitet kaum je differenzialdiagnostische Schwierigkeiten. Das stark druckempfindliche, aufgeblähte Abdomen, das schon bei der geringsten Berührung schmerhaft ist und einen ausgeprägten *Loslassschmerz* zeigt, führt zur richtigen Diagnose.

### Merke



Kranke mit Peritonitis vermeiden jede Bewegung; sie atmen oberflächlich; sie versuchen nicht, durch Eindrücken des Abdomens mit der Faust die Schmerzen zu verringern. Die Beine sind oft angezogen und bewegungslos. Dieses Bild unterscheidet sich in charakteristischer Weise von dem Verhalten beim Abdominalschmerz infolge Spasmen viszeraler Organe (Cholelithiasis, Nephrolithiasis, beginnender Obstruktionsileus).

► **Diagnostik.** Auskultatorisch sind keine Darmgeräusche hörbar („Totenstille“). Die Temperatur ist erhöht (rektal etwa 1–2 °C höher als axillär). Die Leukozytose erreicht hohe Werte.

► **Ursachen.** Die häufigste Ursache der diffusen Peritonitis ist die *Magen- oder Duodenalperforation* (► Abb. 33.13). Seltener sind *Darmperforationen* bei ulzerösen Prozessen (Typhus, Tuberkulose, Karzinom, Appendizitis). Weniger dramatisch verlaufen die Pneumokokken-, Chlamydien- und Gonokokkenperitonitiden, die entweder aszendierend (bei Mädchen oder Frauen) oder hämatogen vor allem bei Kindern auftreten. Bei alten resistenzgeschwächten Patienten können die Symptome einer Pneumokokkenperitonitis so zurücktreten, dass sie gegenüber den Symptomen des Grundleidens nicht beachtet werden.

Eine *oligo- oder asymptotische Peritonitis* wird auch beobachtet bei der spontanen bakteriellen Peritonitis im Rahmen einer dekompensierten Leberzirrhose (s. Kap. 13) und bei Peritonitis tuberculosa. Bei sexuell aktiven Frauen ist ferner an die *Perihepatitis acuta* (Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom) durch Gonorrhö oder Chlamydien zu denken (peritonitisches Bild vor allem im rechten Oberbauch). Eine „*chemische*“ Peritonitis mit ähnlichem klinischem Bild wie die eitrige Peritonitis wird ausgelöst

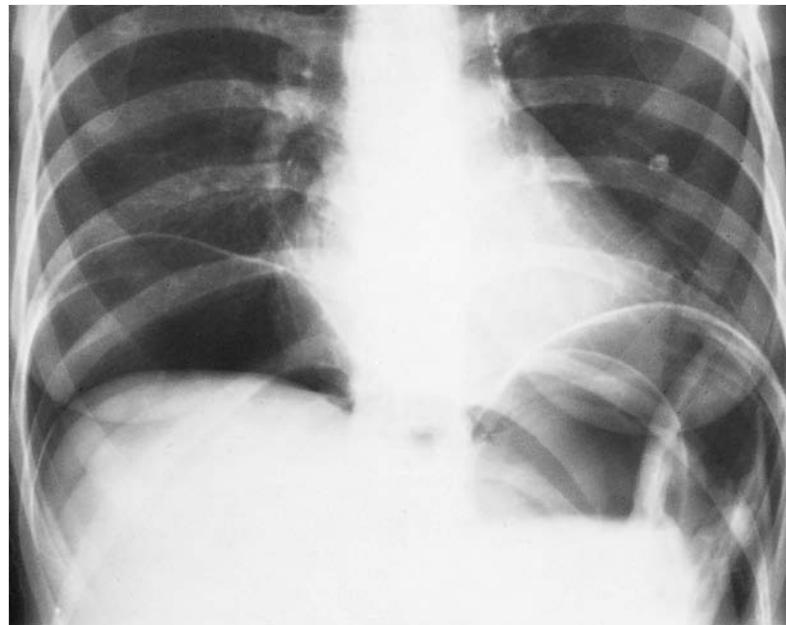


Abb. 33.13 Perforiertes Ulcus duodeni. Luftsicheln unter dem Zwerchfell. 43-jähriger Patient.

V

durch Austritt von Galle ins Peritoneum (gallige Peritonitis), z. B. nach akzidenteller Punktion der Gallenblase oder größerer Gallengänge, posttraumatisch oder nach Perforation der Gallenblase sowie durch Bariumaustritt in die freie Bauchhöhle. Selten kann die Ruptur einer Ovarialzyste oder eine intraperitoneale Blutung (z. B. hepatozelluläres Adenom oder Karzinom, Gefäßruptur, Extrauteringravität) das Bild einer Peritonitis hervorrufen.

#### Wissenswertes

##### Seltene Ursache einer Peritonitis

Differenzialdiagnostisch ist auch das seltene *familiäre Mittelmeerfeber* zu erwähnen. Es handelt sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit rezidivierenden Episoden von Fieber, Peritonitis und/oder Pleuritis, die vor allem in der östlichen Mittelmeerregion (Türken, sephardische Juden, Nordafrikaner, Araber, Armenier) vorkommt. Chronische Arthritis und schmerzhafte Erytheme werden gelegentlich zusätzlich beobachtet. Als Komplikation kann sich eine Amyloidose mit Niereninsuffizienz entwickeln. Das für die Erkrankung verantwortliche MEFV-Gen konnte identifiziert werden, wodurch sich die Möglichkeit der molekularen Diagnostik dieser sonst oft schwierig zu diagnostizierenden Erkrankung ergibt.

#### 33.4.4 Vaskulär bedingte Schmerzen

##### Mesenterialinfarkt und Angina abdominalis

► **Klinik.** Die heftigsten Abdominalschmerzen überhaupt werden durch einen akuten arteriellen Verschluss der Mesenterialgefäß (Mesenterialinfarkt) verursacht. Der Schmerz ist kontinuierlich, zeigt aber in der Regel deutliche kolikartige Exazerbationen und ist im Allgemeinen weniger lokalisierbar als der Cholelithiasis-, Nephrolithiasis- oder Ulkusschmerz. Das Abdomen ist anfänglich zwar gespannt, aber gut eindrückbar, und es besteht kein besonderer Loslassschmerz. Später beherrschen die Auswirkungen der Gangrän der ischämischen Darmabschnitte das Bild. Es treten Leukozytose, Fieber, peritonitische Reizerscheinungen, Darmatonie und blutige Durchfälle hinzu.

► **Diagnostik.** Im *Abdomenleerbild* lassen sich oft typische Veränderungen nachweisen: initial der gasfreie Darm, später Darmwandverdickung, sog. Haarnadelschlingen, und im Spätstadium Gas in der Darmwand bzw. in den Portalvenenverzweigungen. *Duplexsonografie* bzw. Arteriografie sichern die Diagnose.

► **Ursachen und Pathogenese.** Der arterielle Gefäßverschluss ist häufig *embolisch* (vorbestehende Herzklappenfehler, Vorhofflimmern, Cor bovinum, Z. n. Herzinfarkt mit Wandaneurysma, Endokarditis) oder *arteriosklerotisch-thrombotisch* bedingt. Weniger dramatisch verlaufen arterielle Gefäßverschlüsse, die die Milz- und die Nie-

renarterie betreffen. Ein nichtokklusiver Mesenterialinfarkt wird bei Herzkrankheiten mit Abfall des Herzminutenvolumens, bei Schock oder schwerer Hypoxämie beobachtet.

► **Angina abdominalis.** Bei Arteriosklerose der Bauchgefäße kann eine Angina abdominalis auftreten. Die Schmerzen treten in der Regel 20–30 min nach opulenten Mahlzeiten auf und dauern 1–2 h.

### Merke

Das Alter der Patienten (vor allem über 50 Jahre), zusätzliche vaskuläre Manifestationen (koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit), eine früher negative Magenanamnese und negative Befunde am Gastrointestinaltrakt lenken den Verdacht auf eine Angina abdominalis.

Die Angina abdominalis ist durch Duplexsonografie oder Aortografie zu beweisen. Ähnliche Schmerzanfälle wie bei Angina abdominalis werden bei der Panarteriitis nodosa beobachtet.

Abdominalschmerzen, okkulter Blutverlust (Anämie) und Durchfall während Hochleistungssport sind wahrscheinlich auf mesenteriale Ischämie zurückzuführen („Jogging-Anämie“ bzw. „Runner's Stomach“).

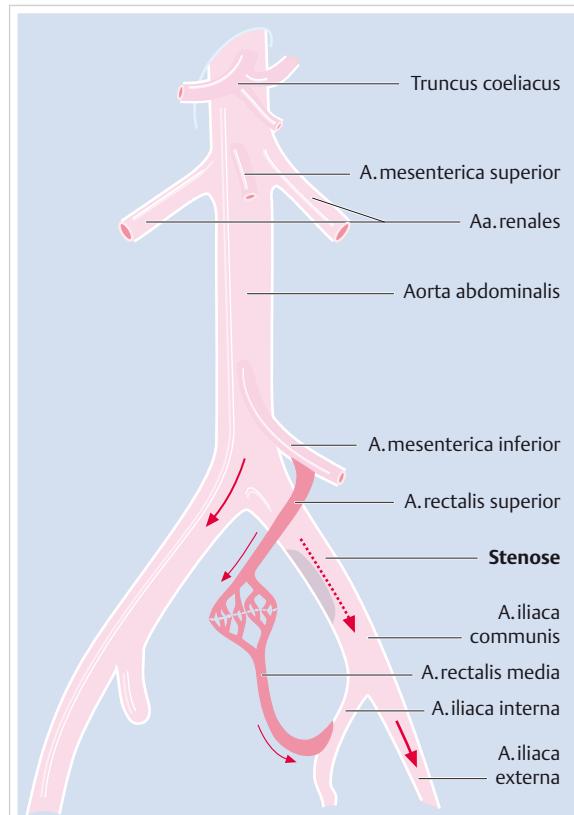
### Aortoiliakales Steal-Syndrom

Treten unbestimmte Abdominalbeschwerden nach Gehen auf, muss ein aortoiliakales Steal-Syndrom in Erwägung gezogen werden. Ursache ist ein obliterierender Prozess der Beckenarterien und der kaudalen Aorta distal des Abgangs der A. mesenterica inferior. Der Pathomechanismus ist aus ► Abb. 33.14 ersichtlich. Typisch ist, dass sich die Abdominalbeschwerden vor der Claudicatio der unteren Extremitäten einstellen.

### Aortaneurysma

► **Klinik.** Das Aneurysma der *Aorta abdominalis* kann sehr heftige Schmerzen verursachen, vor allem bei drohender Ruptur. In manchen Fällen lässt sich eine pulsierende, mit der Aorta in Zusammenhang stehende bis kleinfäustgroße Vorwölbung im Bereich des linken Mittelbauchs palpieren. Kompression oder Verschluss von Abgangsarterien durch das Aneurysma führt zu Ischämiesymptomen mesenterial und/oder renal, selten zu Paraparesen oder arterioarteriellen Embolien.

Am häufigsten ist mit zunehmend längerer Lebenserwartung der Menschen das arteriosklerotische *Aneurysma der infrarenalen Aorta*. Bei Männern ist es etwa dreimal häufiger als bei Frauen. Die Symptome sind unbestimmt: Palpationsbefund in manchen Fällen, unklare Rückenschmerzen. Wichtigste Komplikation ist die Rup-



**Abb. 33.14** Schematische Darstellung des A.-mesenterica-Steal-Syndroms bei Stenose der A. iliaca communis. Reicht die Versorgung durch die A. iliaca externa infolge der Stenose nicht aus, kann die A. mesenterica inferior über die A. rectalis superior, A. rectalis media und die A. iliaca interna die A. iliaca externa versorgen mit konsekutiver Hypoxämie im Versorgungsgebiet der A. mesenterica inferior.

tur mit Blutung in die Bauchhöhle oder in den Darmtrakt, vor allem in die Pars III des Duodenums.

Die *Aortendissektion*, die mehrheitlich von der Thorakal-aorta ausgeht, macht in etwa 25 % abdominelle Symptome. Die Art wechselt nach der Lokalisation. Hoher Blutdruck (trotz eines schockähnlichen Zustandes) und akuter Oberbauchschmerz sind auf Aortendissektion verdächtig (s. Kap. 32.4.2 und Kap. 34.3).

► **Diagnostik.** Auskultatorisch findet sich gelegentlich ein systolisches Strömungsgeräusch über dem Aneurysma. Mittels Sonografie, CT bzw. Aortografie wird die Diagnose gesichert (► Abb. 33.15).

### Thrombosen im Pfortadersystem

Weniger akut einsetzend als beim arteriellen Verschluss ist im Allgemeinen der Schmerzbeginn bei *Mesenterialvenenthrombose*. Die Schmerzen sind kontinuierlich, können aber ebenfalls sehr heftig werden. Erst nach einigen

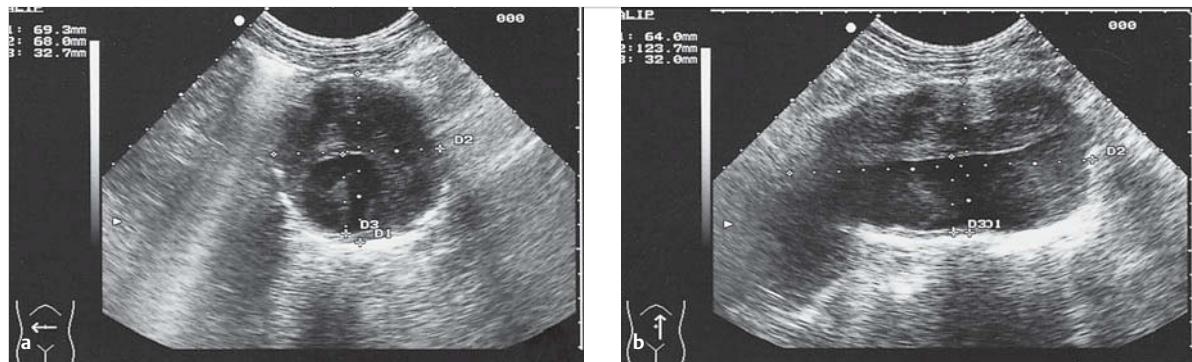


Abb. 33.15 Bauchaortenaneurysma. Sonografischer Befund bei partiell thrombosiertem infrarenalem Bauchaortenaneurysma. Querdurchmesser 6,8 cm.

- a Querschnitt.
- b Längsschnitt.

V

Tagen treten die Folgen der Darmnekrose in den Vordergrund. Dagegen erscheint die Meläna sofort, also früher als beim Arterienverschluss. Die Diagnose wird häufig erst während der Operation gestellt.

Die *akute Pfortaderthrombose* ist eine seltene Komplikation, fast immer infolge von vorausgegangenen abdominalen Erkrankungen (chirurgische Eingriffe, Appendizitis, Pankreatitis usw.). Sie verursacht oft ein hochfieberhaftes Bild und ist durch heftige, uncharakteristische Bauchschmerzen, vorwiegend im Bereich des rechten Oberbauchs, geringgradige Défense, blutige Durchfälle und durch Entwicklung einer Splenomegalie charakterisiert.

### 33.4.5 Von der Milz ausgehende Schmerzen

► **Milzinfarkt.** Akute abdominelle Erscheinungen werden beim Milzinfarkt beobachtet, wie er u. a. bei der Endokarditis oder bei Vorhofflimmern als Manifestation des Morbus embolicus oder bei ausgeprägter Splenomegalie aus verschiedenen Ursachen auftritt. Der plötzlich einsetzende Schmerz im linken Oberbauch, eine mäßige Spannung der Bauchdecken im linken Epigastrium mit mehr oder weniger starker Einschränkung der Atemexkursionen sowie Schulterschmerz (N. phrenicus) weisen in diese Richtung. Umschriebene Druckschmerhaftigkeit und nach 1–2 Tagen auftretendes perisplenisches Reiben sind wertvolle diagnostische Kriterien.

► **Milzruptur.** Die Milzruptur, z. B. bei Malaria, Typhus abdominalis oder nach Trauma, manifestiert sich durch heftigen Oberbauchschmerz links, Schulterschmerz und Zeichen der inneren Blutung.

### 33.4.6 Vom Retroperitoneum ausgehende Schmerzen

Schmerzen, die ihren Ursprung in retroperitoneal gelegenen krankhaften Prozessen haben, werden im Allgemeinen im Rücken, in der Lumbalgegend beidseits der Wirbelsäule seltener seitlich und vorn empfunden.

In erster Linie müssen Wirbelsäulenerkrankungen ausgeschlossen werden.

- **Einteilung.** Man kann die retroperitonealen Schmerzen einteilen in
  - akute und chronische,
  - von gutartigen oder bösartigen Prozessen ausgehende und
  - durch renale und extrarenale Krankheiten bedingte.

Die Übergänge sind fließend, besonders weil die Ureterstauung eine sehr häufige Ursache von retroperitonealen Schmerzen ist, die in der Regel ohne Schwierigkeiten mit der Sonografie oder CT bzw. einem intravenösen Urogramm diagnostiziert werden kann.

- **Ursachen.** Wichtige Ursachen sind:
  - Nierensteine mit typischen Ureterkoliken
  - Papillennekrose, die oft unter dem klinischen Bild der Nephrolithiasis verläuft
  - Hydronephrose verschiedener Ätiologie

#### Retroperitoneale Fibrose

Ein Krankheitsbild, das heftige tief liegende Rückenschmerzen verursachen kann, ist die retroperitoneale Fibrose.

Sie kann unterteilt werden in

- die *idiopathische* Form (eigentlicher Morbus Ormond) und

- die *symptomatische retroperitoneale Fibrose*. Mit diesem Ausdruck werden entsprechende Veränderungen bezeichnet infolge
  - entzündlicher Prozesse (Pankreatitis, Ileitis terminalis, Divertikulitis, Spondylitis tuberculosa, Appendicitis, inflammatorisches Aortenaneurysma),
  - tumoröser Prozesse (vor allem maligne Lymphome, Lymphknotenmetastasen, z. B. Hodentumoren bzw. Bestrahlungsfolgen) und
  - gewisser Medikamente, z. B. Methysergid.

Die Fibrose kann einseitige oder doppelseitige *Ureterenverschlüsse* mit den entsprechenden Folgen nach sich ziehen.

► **Differenzialdiagnostische Abgrenzung.** Liegt keine Ureterenobstruktion vor, müssen bei retroperitonealen Schmerzen folgende Möglichkeiten in Betracht gezogen werden:

- retroperitoneale Appendix mit appendizitischem Abszess
- Psoasabszess
- renaler Infarkt
- retroperitoneales Hämatom (unter Antikoagulation)
- Wilms-Tumoren (bei Kindern)
- Aortendissektion
- vertebrale Ursachen (Diskopathie, Spondylitis)

### 33.4.7 Abdominalschmerzen bei Intoxikationen und systemischen Erkrankungen

#### Intoxikationen

Am bekanntesten sind die heftigen kolikartigen, diffusen Abdominalkrämpfe bei *Bleiintoxikation*. Das Abdomen kann gespannt sein, bleibt aber doch eindrückbar und ist auf Druck nicht wesentlich schmerhaft. Loslassschmerz fehlt. Alle Schwermetalle können im Prinzip Abdominalbeschwerden verursachen. Bei den heutigen gewerbehygienischen Vorschriften sind Intoxikationen mit den bekanntesten wie Antimon, Arsen und Zink jedoch sehr selten.

Die Abdominalkrämpfe bei *Thalliumvergiftung* sind ähnlich wie bei der Bleiintoxikation. Wegen der gleichzeitigen hartnäckigen Obstipation ist die Verwechslung auch mit Porphyrie leicht möglich. Für die Porphyriekoliken ist jedoch der intermittierende Charakter typisch, d. h. Krampfperioden von einigen Tagen können mit längeren dauernden beschwerdefreien Intervallen wechseln (s. u.).

#### Porphyrien

Bei unklaren rezidivierenden Abdominalschmerzen ist u. a. auch an die sehr seltenen Porphyrien zu denken. Typisch sind die positive Familienanamnese und das schubweise Auftreten. Schübe können z. T. medikamentös aus-

gelöst werden und sind meistens vergesellschaftet mit neurologischen Symptomen bzw. Hautsymptomen (Fotosensibilität).

#### Merke

Die Abdominalkoliken bei Porphyrie werden häufig fehlgedeutet und führen dann zu nicht indizierten operativen Interventionen.

M!

33

► **Pathogenese.** Den Porphyrien liegen erblich bedingte Störungen des Hämstoffwechsels zugrunde (► Abb. 33.16). Die Porphyrien werden je nach Ort der Überproduktion und Akkumulation von Porphyrinvorläufern oder Porphyrinen in hepatische und erythropoetische Formen eingeteilt. Ähnliche Abdominalkoliken werden beobachtet bei der akuten intermittierenden Porphyrie, der hereditären Koproporphyrerie und der gemischten (variegata) Porphyrie. Alle 3 Formen können u. a. durch bestimmte *Medikamente* ausgelöst werden. Zeichen der kutanen *Fotosensibilität* finden sich bei der hereditären Koproporphyrerie, der gemischten (variegata) Porphyrie, der *Porphyria cutanea tarda* und den erythropoetischen Porphyrien. In den letzten Jahren konnten die für die verschiedenen Porphyrien verantwortlichen Enzymdefekte und die zugrunde liegenden genetischen Mutationen im Detail charakterisiert werden.

#### Hepatische Porphyrien

Die wichtigsten hepatischen Porphyrien sind die akute intermittierende Porphyrie, die hereditäre Koproporphyrerie, die gemischte (variegata) Porphyrie und die *Porphyria cutanea tarda*.

► **Akute intermittierende Porphyrie.** Die ersten Symptome der akuten intermittierenden Porphyrie setzen meist in der 3. Lebensdekade, sehr selten vor der Pubertät, gelegentlich auch erst nach 60 Jahren ein. Das Verhältnis Männer zu Frauen ist 2 : 3. *Abdominalkoliken* (häufig werden die Patienten mehrfach laparotomiert ohne Befund), oft begleitet von Obstipation oder Ileus, Nausea, Erbrechen ohne druckschmerhaftes Abdomen, *motorische Lähmungen* im Rahmen einer vorwiegend motorischen peripheren Neuropathie und *zerebrale Erscheinungen* bestimmen das bunte klinische Bild. Oft ist nur eine leichte Muskelschwäche feststellbar. Alle Muskeln, eingeschlossen die Gesichtsmuskeln, können betroffen sein. Aufsteigende Lähmungen kommen vor. Beteiligung der Atemmuskulatur kann zur respiratorischen Insuffizienz führen. Die Paresen können sich zurückbilden. Krampfanfälle und psychische Veränderungen (Angstzustände, Schlaflosigkeit, Depression, Halluzinationen etc.) sind nicht ungewöhnlich. Weitere Symptome sind *Tachykardie*, *Hypertonie*, unklare Fieberzustände und mäßige Leukozytose.

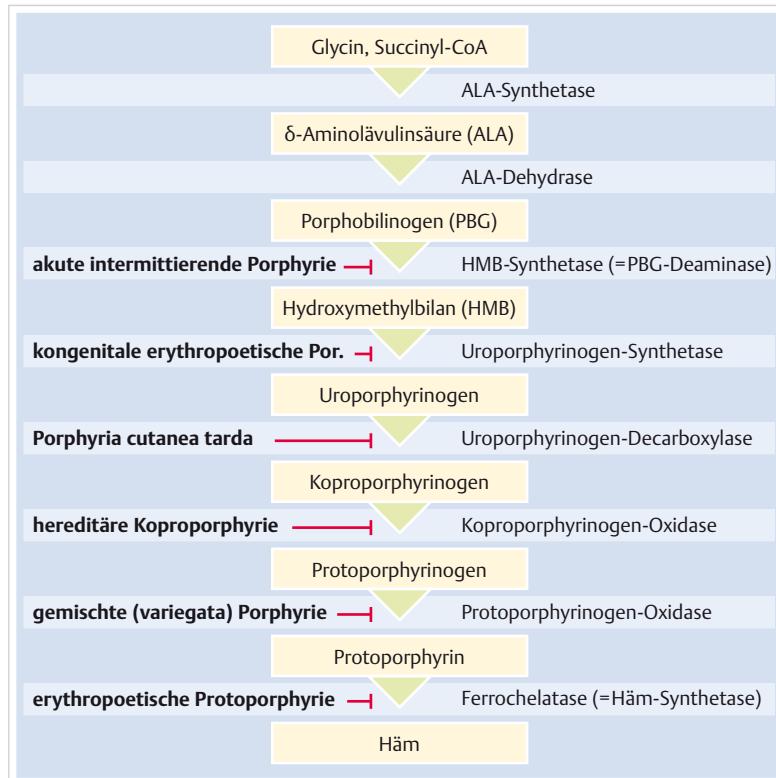


Abb. 33.16 Stoffwechsel bei Porphyrien. Hämstoffwechsel und Enzymdefekte bei hepatischen und erythropoetischen Porphyrien.

V

### Merke

Die Auslösung der akuten Attacken durch *Barbiturate*, aber auch andere Medikamente, z. B. Sulfonamide, Pyrazolone, Ergotaminpräparate, Succinimide, Carbamazepin, ist diagnostisch wichtig.

M!

Alkohol, Reduktionsdiäten und endo- oder exogene Sexualhormone können ebenfalls einen Schub auslösen. Der während des Anfalls gelassene rötliche Urin dunkelt nach und hellt sich im Gegensatz zum normalen urobilinogenhaltigen Urin nicht nach wenigen Stunden auf (► Abb. 33.17). Erhöhte Ausscheidung von δ-Aminolävulinsäure (ALA) und Porphobilinogen (PBG) im Urin während eines akuten Schubes sind diagnostisch. Im Gegensatz zur hereditären Koproporphyrerie und der gemischten (variegata) Porphyrie ist die Ausscheidung von Porphyrienen im Stuhl bei der akuten intermittierenden Porphyrie meist normal.

Im Latenzstadium kann die Krankheit durch die verminderte Hydroxymethylbilan-(HMB-)Synthetase-Aktivität in Erythrozyten nachgewiesen werden.

### Merke

#### Wichtigste Merkmale der akuten intermittierenden Porphyrie (Porphobilinogen-Deaminase)

- Vererbung: autosomal-dominant
- Symptome: neuroviszerale Symptome vorhanden
- Labor:
  - im Urin: δ-Aminolävulinsäure ↑, Porphobilinogen ↑
  - im Stuhl: Porphyriene normal

M!

► **Hereditäre Koproporphyrerie**. Auslösende Faktoren sowie neuroviszerale und andere Symptome entsprechen denen der akuten intermittierenden Porphyrie. Die Hautveränderungen mit kutaner Fotosensibilität sind ähnlich wie bei der gemischten (variegata) Porphyrie und bei der Porphyria cutanea tarda. Die Ausscheidung von Koproporphyrin in Urin und Stuhl ist während der akuten Schübe, oft aber auch im Intervall erhöht. Die ALA- und PBG-Ausscheidung im Urin ist während der Anfälle erhöht.

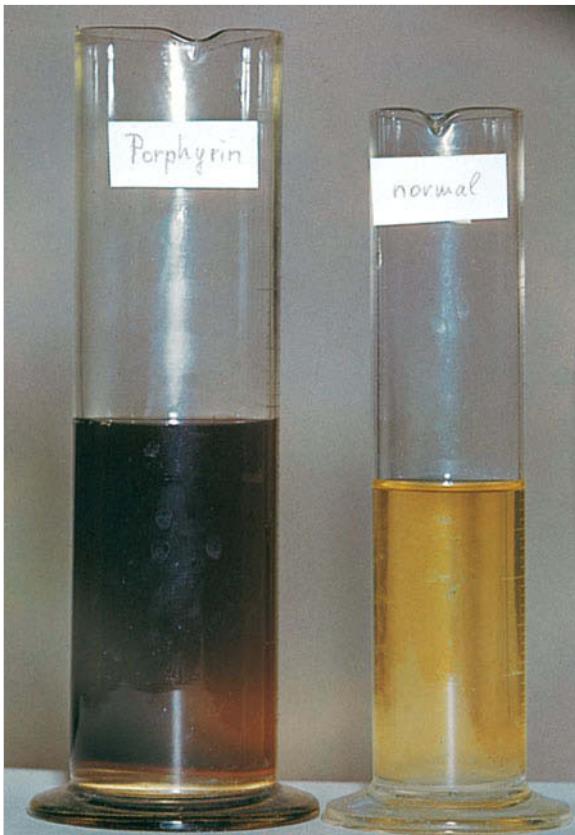


Abb. 33.17 Urinproben im Vergleich. Links Urin bei Porphyrinurie, rechts Urin einer Normalperson.



Abb. 33.18 Porphyria cutanea tarda. Blasenbildung, Krustenbildung bei abheilenden Blasen, Pigmentverschiebungen am Handrücken.

### Merke



#### Wichtigste Merkmale der hereditären Koproporphyrie (Koproporphyrinogen-Oxidase)

- Vererbung: autosomal-dominant
- Symptome: kutane Fotosensibilität tritt auf, neuroviszerale Symptome vorhanden
- Labor:
  - im Urin: δ-Aminolävulinsäure ↑, Porphobilinogen ↑, Koproporphyrin ↑
  - im Stuhl: Koproporphyrin ↑, Protoporphyrin ↑

► **Gemischte (variegata) Porphyrie.** Von der gemischten (variegata) Porphyrie sind in Südafrika beinahe 0,3% der weißen Bevölkerung befallen, in Europa ist sie aber ungewöhnlich. Auslösende Faktoren sowie neuroviszerale und andere Symptome sind ähnlich wie bei der akuten intermittierenden Porphyrie. Die Hautveränderungen mit kutaner Fotosensibilität sind ähnlich wie bei der hereditären Koproporphyrie und bei der Porphyria cutanea tarda. Im Anfall ist die Ausscheidung von ALA, PBG und Koproporphyrin im Urin und von Koproporphyrin und Protoporphyrin im Stuhl erhöht.

### Merke



#### Wichtigste Merkmale der gemischten (variegata) Porphyrie (Protoporphyrinogen-Oxidase)

- Vererbung: autosomal-dominant
- Symptome: kutane Fotosensibilität tritt auf, neuroviszerale Symptome vorhanden
- Labor:
  - im Urin: δ-Aminolävulinsäure ↑, Porphobilinogen ↑, Koproporphyrin ↑
  - im Stuhl: Koproporphyrin ↑

► **Porphyria cutanea tarda.** Die Porphyria cutanea tarda ist die häufigste Porphyrieform und kommt überwiegend bei Männern vor. Die Hauterscheinungen (Fotosensibilität) stehen im Vordergrund (► Abb. 33.18). Neurologische Manifestationen und Abdominalschmerzen werden nicht beobachtet. Es werden verschiedene Typen unterschieden, denen aber allen ein Defekt der hepatischen Uroporphyrinogen-Decarboxylase gemeinsam ist. Verschiedene Faktoren sind assoziiert mit Porphyria cutanea tarda, besonders Alkoholabusus, hepatische Eisenüberladung und Östrogene sowie die chronische Hepatitis C.

Sehr oft besteht eine *Hepatopathie* (Steatose, Fibrose, Zirrhose), die klinisch ganz in den Vordergrund treten kann. Patienten mit Porphyria cutanea tarda haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines hepatzellulären Karzinoms.

Porphyrine sind in Urin und Stuhl erhöht. Die ALA- und PBG-Ausscheidung im Urin ist typischerweise normal.

**Merke****M!****Wichtigste Merkmale der Porphyria cutanea tarda (Uroporphyrinogen-Decarboxylase)**

- Vererbung: autosomal-dominant
- Symptome: kutane Fotosensibilität tritt auf
- Labor:
  - im Urin: δ-Aminolävulinsäure normal, Porphobilinogen normal, Porphyrine ↑
  - im Stuhl: Porphyrine variabel

**Erythropoetische Porphyrien**

Die wichtigsten erythropoetischen Porphyrien sind die kongenitale erythropoetische Porphyrie und die erythropoetische Protoporphyrerie.

► **Kongenitale erythropoetische Porphyrie.** Sie ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch hämolytische Anämie, hochgradige Fotosensibilität der Haut und Akkumulation des Typ-I-Isomers von Uro- und Koproporphyrin gekennzeichnet ist. Ausgeprägte Hautveränderungen mit Blasen, dann Narben und dystrophischen Folgen an lichtexponierten Stellen dominieren das klinische Bild, das sich schon bald nach der Geburt manifestiert. Der rote Urin enthält vor allem Uroporphyrin I und etwas weniger Koproporphyrin I. Dieses Verhältnis ist im Stuhl umgekehrt. ALA- und PBG-Ausscheidung sind normal. Hämolytische Anämie mit ausgesprochen ineffektiver Erythropoese und Splenomegalie sind die Regel.

**Merke****M!****Wichtigste Merkmale der kongenitalen erythropoetischen Porphyrie, Morbus Günther (Uroporphyrinogen-Synthetase)**

- Vererbung: autosomal-rezessiv
- Symptome: starke kutane Fotosensibilität tritt auf
- Labor:
  - im Urin: Uroporphyrin I ↑, Protoporphyrin ↑
  - im Stuhl: Koproporphyrin I ↑

► **Erythropoetische Protoporphyrerie.** Die erythropoetische (oder erythrohepatische) Protoporphyrerie ist nach der Porphyria cutanea tarda die zweithäufigste Porphyriiform. Sie wird autosomal-dominant vererbt und ist durch einen Defekt der Ferrochelatase gekennzeichnet. Protoporphyrin akkumuliert in den Erythrozyten und im Plasma und wird über Galle und Stuhl ausgeschieden. Die Symptome beschränken sich in den meisten Fällen auf relativ leichte und passagere Hauterscheinungen nach Sonnenlichtexposition (Jucken, Brennen, Rötung, Urtikaria), wobei von Patient zu Patient und im Verlauf der Krankheit große Unterschiede bestehen. Blasenbildung ist im

Gegensatz zu den anderen mit kutaner Fotosensibilität einhergehenden Porphyrien selten. Hämolyse oder Anämie fehlen in der Regel oder sind mild. Bei einzelnen Patienten führt die Akkumulation von Protoporphyrin zu einer chronischen Lebererkrankung. Entscheidend ist die deutliche Erhöhung von Protoporphyrin in den Erythrozyten und die erhöhte Protoporphyrinausscheidung im Stuhl. Der Urin enthält keine abnormen Substanzen und ist nie verfärbt.

**Merke****M!****Wichtigste Merkmale der erythropoetischen Protoporphyrerie (Ferrochelatase)**

- Vererbung: autosomal-dominant
- Symptome: kutane Fotosensibilität
- Labor:
  - im Urin: keine Auffälligkeiten
  - im Stuhl: Protoporphyrin ↑

► **Bleiintoxikation.** Sie stellt eine besondere Form der Porphyrinurie dar. Klinisch dominieren bei Kindern die Enzephalopathie, bei Erwachsenen die Bleikoliken und die neuromuskulären Erscheinungen. Typisch ist auch der Bleisaum am Zahnfleisch. Die Bleianämie ist Folge einer Hämolyse, bedingt durch direkte Schädigung der zirkulierenden Erythrozyten sowie eine Hemmung der Erythropoese. Die relative Beteiligung dieser beiden Mechanismen ist sehr unterschiedlich. So kann die Retikulozytose ausgeprägt sein oder fehlen. Die charakteristische basophile Punktierung der Erythrozyten entspricht alterierten Ribosomen. Länger dauernde subklinische Intoxikationen können bei Kindern zu intellektuellen Entwicklungsdefiziten und bei Erwachsenen zur Niereninsuffizienz führen. Blei hemmt die Hämsynthese auf verschiedenen Stufen (ALA-Synthetase, ALA-Dehydrase, Ferrochelatase). Erhöhte ALA-Ausscheidung im Urin ist ein feines, frühes und anhaltendes Symptom. Die Koproporphyrin-III-Ausscheidung ist ebenfalls erhöht. Die PBG-Ausscheidung ist meist normal, höchstens mäßig erhöht. Das Erythrozyten-Protoporphyrin ist stark vermehrt. Diagnostisch ist der Nachweis erhöhter Bleikonzentrationen im Vollblut oder einer erhöhten Bleiausscheidung im Urin und Stuhl.

**Abdominalschmerzen bei Allgemeinerkrankungen**

Schmerzen im Abdomen sind nicht nur bei lokalen krakhaften Prozessen, sondern als gelegentlich führendes Symptom vieler Allgemeinerkrankungen zu beobachten. Die häufigsten Allgemeinerkrankungen, an die gedacht werden muss, sind die im Folgenden dargestellten.

► **Stoffwechsel- und endokrine Erkrankungen.** Im präkomatösen Stadium wird die *diabetische Stoffwechselent-*

gleisung nicht selten von heftigen, vorwiegend im Oberbauch lokalisierten Bauchkrämpfen begleitet. Da gleichzeitig heftiges Erbrechen besteht, stehen die Differenzialdiagnosen „perforiertes Ulkus, Cholezystitis, akute Pankreatitis“ im Vordergrund. Eine hohe Leukozytose ist allen diesen Zuständen gemeinsam.

Auch Patienten mit *endokrinologischen Störungen* klagen in akuten Phasen der Krankheit nicht selten über unklare Bauchkrämpfe, oft verbunden mit Erbrechen oder Durchfall. Solche Beschwerden werden z.B. beobachtet bei Thyreotoxikose, akutem Hyperparathyreoidismus, akuter Nebenniereninsuffizienz und Phäochromozytom. Diese Krankheiten müssen bei der Differenzialdiagnose abdominaler Krämpfe stets in Erwägung gezogen werden.

Sehr heftige Abdominalschmerzen werden auch bei den *familiären Hyperlipidämien* (Typ I, IV, V) beobachtet. Ist bei einem „chirurgischen Abdomen“ diese Diagnose wahrscheinlich, wird man nach weiteren Erscheinungen dieser seltenen Krankheiten suchen: Xanthomatose, lipämische Retinitis und selten Hepatosplenomegalie. Im Serum, das durch seine milchige Beschaffenheit auffällt, sind die Triglyceride erheblich vermehrt.

Vorübergehende Hyperlipidämie bei Alkoholikern, gleichzeitig mit Ikterus und hämolytischer Anämie auftretend (*Zieve-Syndrom*, s. Kap. 13), kann mit heftigen Schmerzen im Epigastrium einhergehen. Ähnliche akute Schmerzzustände werden u.U. bei *alkoholischer Hepatitis* beobachtet (s. Kap. 13).

► **Thoraxkrankheiten.** In den Oberbauch ausstrahlende Schmerzen sind bei *Herzinfarkt*, besonders beim Hinterwandinfarkt, keineswegs selten. Die Diagnose wird leicht gestellt, wenn der Infarktschmerz gleichzeitig auch im Thorax empfunden wird; sie wird dagegen oft verpasst, wenn der Schmerz ausschließlich im Oberbauch lokalisiert ist. Sobald diese Diagnose aber in Erwägung gezogen wird, lässt sie sich durch das EKG und Labortests in der Regel ohne Schwierigkeiten ausschließen oder bestätigen.

Akute *Lungenkrankheiten*, vor allem Pleuritis, Pneumonie, Spontanpneumothorax, Lungenembolie (-infarkt), können sich mit Abdominalschmerzen manifestieren. Die Thoraxaufnahme gehört daher zur Abklärung von akuten unklaren Abdominalschmerzen.

### Merke



Kleine Mengen von freier Luft unter dem Zwerchfell sind auf der Thoraxaufnahme besser erkennbar als auf der Abdomenübersichtsaufnahme!

► **Arterielle und venöse Gefäßerkrankungen.** Siehe Abschnitt „Vaskulär bedingte Schmerzen“, s. Kap. 33.4.4.

► **Leberkrankheiten.** Starke Oberbauchschmerzen werden gelegentlich bei verschiedenen, oft anikterischen Leberkrankheiten beobachtet, vor allem bei akuter kardialer Leberstauung, alkoholischer Hepatitis und bei Neoplasien der Leber. Zur Erfassung umschriebener schmerzhafter Leberprozesse wie Neoplasie, Abszess oder Echinokokkus ist die Sonografie die Methode der ersten Wahl.

► **Kollagenosen.** Sie können vor allem durch Befall kleiner und mittelgroßer Gefäße Abdominalschmerzen hervorrufen. Gefäßverschlüsse bei *systemischem Lupus erythematoses* oder *Panarteriitis nodosa* führen entweder zum Infarkt (z.B. Milz, Pankreas) oder zu ulzerösen Schleimhautprozessen im Gastrointestinaltrakt und zu entsprechenden Komplikationen (Blutung, Perforation oder Darmstenosen).

Abdominalschmerzen sind auch bei verschiedenen Krankheiten, die in enger Beziehung zum rheumatisch-allergischen Formenkreis stehen, zu beobachten, z.B. bei der *Purpura Schoenlein-Henoch* und beim *Morbus Behcet*.

Unbestimmte gastrointestinale Beschwerden sowie ein schwerstes abdominales Bild mit Zeichen von Ileus, Perforation und Peritonitis können vorwiegend bei jungen Männern bei der *Köhlmeier-Degos-Krankheit* beobachtet werden. Diagnostisch führend sind die Hautveränderungen (maligne atrophische Papulose), die meist den gastrointestinalen Symptomen vorausgehen. Die rötlichen Papeln erscheinen am Rumpf und den proximalen Teilen der Extremitäten im Verlauf von Tagen bis Wochen, sie blassen in der Mitte ab und sind von einem leicht erhöhten violetten Ring mit Teleangiektasien umrandet. Die Ursache der zugrunde liegenden obliterierenden endothelialen Reaktion der kleinen Arterien, Arteriolen und Venen ist nicht bekannt. Diese seltene Erkrankung verläuft meist letal.

► **Hämatologische Erkrankungen.** Abdominalschmerzen bei primären Blutkrankheiten sind oft durch Komplikationen bedingt, wie z.B. Cholelithiasis bei kongenitaler Sphärozytose, Nephrolithiasis bei Leukämien, Milzinfarkt bei Polyzythämie, retroperitoneale oder intestinale Hämatome bei Gerinnungsstörungen.

► **Allergische Erkrankungen.** Bei starken allergischen Reaktionen wie der Serumkrankheit können abdominale Schmerzen entweder als heftige andauernde Schmerzen in der Nierengegend oder als krampfartige Schmerzen über dem Epi- und Hypogastrium anderen auf eine allergische Erkrankung hinweisenden Symptomen (Hauterscheinungen) vorausgehen.

► **Infektionskrankheiten.** Bei den meisten akuten Infektionen sind Abdominalbeschwerden die Regel und reichen von Appetitlosigkeit bis zu erheblichen Schmerzen. Die Schmerzen bei *Bornholm-Krankheit* (virale Entzündung der Pleura) können gelegentlich vorwiegend im Ab-

dominalbereich lokalisiert sein. Bei verschiedenen Parasiten, vor allem Trichinose, Askaridiasis, Trichiuriasis und Bandwurmbefall, können leichte bis heftige Bauchschmerzen auftreten (s. Kap. 22.5.4 und Kap. 11).

### Neurogene Schmerzen im Bereich des Abdomens

Schmerzen im Abdomen können auch Ausdruck einer neurologischen Affektion sein. Differenzialdiagnostisch sollten u. a. folgende typische Syndrome in Betracht gezogen werden:

- Tabes dorsalis
- Interkostalneuropathie (sog. Interkostalneuralgie)
- proximale asymmetrische diabetische Neuropathie
- Überdehnungs-/Einklemmungsneuropathie der Rr. anteriores Th 7–Th 12
- radikuläre Schmerzsyndrome
- Herpes zoster

#### ► Klinik und differenzialdiagnostische Abgrenzung.

Anhand des Schmercharakters können neurogene Schmerzen im Abdominalbereich am ehesten abgegrenzt werden.

- Die stereotyp lanzinierenden punktuellen Schmerzen bei *Tabes dorsalis* am Rumpf, vorzugsweise im Mamillarbereich, sind heute selten.
- Wie der Name sagt, äußert sich die *Interkostalneuralgie* (Interkostalneuropathie) vorwiegend als Neuralgie mit einschießenden Schmerzen stets am selben Ort. Husten/Niesen oder Druck auf den R. cutaneus lateralis an seiner faszialen Durchtrittsstelle provozieren manchmal. Dem Leiden kann eine „benigne“ chronische kompressive Radikulopathie zugrunde liegen bei degenerativ zusammengesintertem Wirbelkörper, bei thorakaler Diskushernie, nach Rippenfraktur oder Thorakotomie. Zunächst ist jedoch vielmehr eine maligne kompressive Radikulopathie auf Segmentenhöhe zu suchen, da sich Metastasen, Meningeosis carcinomatosa, Neurinom oder auch einmal eine tuberkulöse Läsion genauso ankündigen.
- Die oft akut einsetzenden prodromalen Gürtelrose-schmerzen sind diagnostisch nur beim seltenen „*Zoster ohne Zoster*“ zu verpassen. Die Abdominalschmerzen gehen dem Stadium der Bläschenbildung allerdings um Tage voraus. Die Differenzialdiagnose zur saisonalen, fast ebenso häufigen *Borrelia-radikulitis*, die ebenso intensive und akute Gürtelschmerzen, aber keine „Rose“ hervorruft, ist im Frühstadium nur mittels PCR im Liquor möglich (Pleozytose bei beiden Affektionen), später mittels Serologien.
- Häufig verkannt wird die *proximale asymmetrische diabetische Neuropathie* (Radikulopathie?), die wie die Borrelia-radikulitis nicht selten gekreuzt und eher segmental auftritt, mit Vorliebe in der Abdominalregion lokalisiert ist und oft über Monate anhält. Häufig besteht

eine starke „Druckdolenz“ (Berührungs-dolenz!) in den betroffenen Hautarealen. Der Diabetes kann ausnahmsweise auch nur leicht sein. Oft ist zusätzlich eine distale symmetrische Polyneuropathie assoziiert, und der komplexe sensible Befund täuscht dann manchmal ein Querschnittssyndrom mit sensiblem Niveau vor.

- Eine *Neuropathie der Rr. anteriores Th 7–Th 12* durch Einklemmung im M. rectus oder durch Überdehnung, z. B. in der Spätschwangerschaft, kann Beschwerden nahe der abdominalen Mittellinie verursachen. Bei solchen außergewöhnlichen Druck- oder Einklemmungsneuropathien ist immer eine prädisponierende Polyneuropathie zu evaluieren.
- Schmerzen im Abdominalbereich sind auch häufig bedingt durch neuralgiforme Ausstrahlung im Rahmen eines *radikulären Schmerzsyndroms* bei verschiedenen Wirbelsäulenleiden, vor allem Spondylarthrose, Diskopathie, Morbus Bechterew, Osteoporose etc. oder bei spinalen Erkrankungen.

### Beckenbodenschmerz

Häufig werden von Patienten Schmerzen im Bereich des Perineums oder des Analkanals angegeben. Mögliche Differenzialdiagnose umfassen die Pudendusneuralgie, das Levator-ani-Syndrom, die Proctalgia fugax, die Kokzygodynie, gynäkologische Ursachen (insbesondere die Endometriose), die chronische Prostatitis, das Painful-Bladder-Syndrom und die interstitielle Zystitis.

- Die *Pudendusneuralgie* kennzeichnen perineale und genitale lanzinierende oder Brennschmerzen zusammen mit Kribbeln, Taubheitsgefühl oder schmerzhafter Be-rührungsempfindlichkeit bei Läsion eines oder beider Nn. pudendi, selten auch bei einem beginnenden Kauda- oder Plexusprozess. Sitzen wird zur Qual, sexuelle Aktivität unmöglich. Ätiologisch sind geburtshilfliche Eingriffe, gynäkologische, urologische oder proktologische Affektionen/Operationen, perforierende Traumen, exzessives Reiten oder Fahrradfahren ausfindig zu machen. Im Gegensatz zur Pudendusneuralgie sparen die Genitofemoralisneuropathie – vorne – und die Kokzygodynie – hinten – den Damm aus.
- Das *Levator-ani-Syndrom* (Puborectalis Syndrome, Chronic Proctalgia, Piriformis Syndrome, Pelvic Tension Myalgia, Levator Spasm) ist charakterisiert durch chronische oder rezidivierende Episoden sowie rektale Schmerzen von über 20 min Dauer. Die auszuschließenden Diagnosen umfassen Ischämie, chronisch entzündliche Darmkrankheiten, Kryptitis, Abszess, Fissur, Hämmorrhoiden, Prostatitis, Kokzygodynie und das Solitary rectal Ulcer. Die Krankheit zeigt sich bei 6–7 % der Bevölkerung, Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer.
- Zur Diagnose der *Proctalgia fugax* (Analspasmus) gehören rezidivierende Schmerzen im Anus oder unteren Rektumbereich von einer Dauer von Sekunden bis Mi-

nuten. Zwischen den Episoden besteht Schmerzfreiheit. Die Schmerzen sind unabhängig vom Stuhlgang, treten unregelmäßig und häufig im Schlaf oder nach Geschlechtsverkehr auf. Befallen sind meist ansonsten gesunde Erwachsene (8–18 % der Bevölkerung), 50 % der Patienten haben < 5 Anfälle/Jahr. Befallene Patienten werden häufig als perfektionistisch, ängstlich und hypochondrisch beschrieben. Als Ätiologie wird ein Analspasmus vermutet.

- Die **Kokzygodynie**, deren Schmerz an der Steißbeinspitze teilweise durch (sekundäre) arachnitive Verwachsung sakraler Nervenwurzeln bedingt ist, hat überwiegend mechanische Ursachen wie Sturz auf das Gesäß, Mikrotraumatisierung („Television Bottom“), Sitzen auf harter Unterlage, Geschlechtsverkehr, Zustand nach vaginaler Geburt oder nach operativen Eingriffen. Die Schmerzen werden häufig als scharf und stechend mit Ausstrahlung in das Gesäß beschrieben. Die diagnostische Leitungs- oder Lokalanästhesie ist zur Differenzierung dieser Schmerzzustände oft entscheidend. Die Diagnose wird zudem gestellt, wenn die Schmerzen nach Manipulation am Os coccygis reproduzierbar sind.
- **Gynäkologische Ursachen** sollten bei Beckenbodenschmerzen ausgeschlossen werden. Hierbei kommen Adhäsionen, Endometriose, Pelvic Congestion, Vulvodynie, Ovarialschmerzen, zervikale Schmerzen oder sexueller Missbrauch infrage. Eine Endometriose präsentiert sich häufig mit Beckenschmerzen (68 %), aber auch mit Dysmenorrhö (79 %) und Dyspareunie (45 %).
- Bei **chronischer Prostatitis** (Chronic pelvic Pain) treten chronische Schmerzen im Perineum, an der Penisspitze, suprapubisch oder im Skrotalbereich auf. Häufig werden die Schmerzen schlimmer nach Miktion oder Ejakulation. Die Prävalenz in der Bevölkerung liegt bei 2–10 %.
- Das **Painful-Bladder-Syndrom** ist durch typische suprapubische Schmerzen in Abhängigkeit von der Füllung der Harnblase charakterisiert, wobei sich die Schmerzen nach Harnentleerung bessern. Als zusätzliches Symptom tritt eine Polyurie tagsüber und nachts auf. Differenzialdiagnostisch muss ein Harnwegsinfekt ausgeschlossen werden.
- Die **interstitielle Zystitis** bietet die gleichen Symptome wie das Painful-Bladder-Syndrom. Zystoskopisch finden sich Harnblasenanomalitäten wie z. B. mukosale Ulzera (Hunner's Ulcer) und punktförmige Einblutungen der Schleimhaut. Der M. detrusor weist eine erhöhte Anzahl an Mastzellen auf. Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

## 33.5 Differenzialdiagnose von chronischen und chronisch-rezidivierenden Abdominalschmerzen

Chronische Bauchschmerzen sind ein häufiges Symptom in der hausärztlichen Praxis. Man spricht von chronischen Bauchschmerzen bei Beschwerden über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten.

Über die Hälfte aller Patienten mit chronischen Abdominalschmerzen leidet an sog. funktionellen Störungen, vor allem dem Reizdarmsyndrom (IBS, Colon irritable). Jahrelange intermittierende Abdominalbeschwerden bei gutem Allgemeinzustand, meist kombiniert mit zahlreichen anderen „funktionellen“ Störungen machen ein Reizdarmsyndrom wahrscheinlich, vor allem bei Patienten unter 40 Jahren und nächtlicher Beschwerdefreiheit. Anderseits sollte das Auftreten von Alarmsymptomen (s. ▶ Tab. 33.16) immer auch eine weitere Suche nach organischen Ursachen nach sich ziehen.

### Merke



Voraussetzung für die Diagnose funktioneller Störungen ist stets der Ausschluss eines organischen Leidens.

Bei der Mehrzahl der Patienten mit chronischen Abdominalschmerzen führt die Anamnese zur richtigen Vermutungsdiagnose. Diese ist entscheidend für die Abklärungsstrategie. Es gilt aus der Vielzahl diagnostisch-technischer Methoden die richtige Auswahl für eine gezielte, rationale Abklärung zu treffen.

► **Zeitlicher Ablauf, Tagesrhythmus.** Das erste Auftreten der Beschwerden, der initiale Verlauf, der initiale Charakter und die Entwicklung bis zum aktuellen Zeitpunkt geben wichtige Hinweise bei der Abklärung chronischer Schmerzen. Bei Ulkusleiden und Reizdarmsyndrom ist häufig auch ein typischer Tagesrhythmus vorhanden. Charakteristisch für *Ulkusschmerz* sind:

- Auftreten 1–2 h postprandial
- nie morgens nüchtern
- Spontanschmerz um Mitternacht
- rasche Besserung auf Milch, Antazida oder Nahrung („Food Relief“)

Charakteristisch für *Reizdarmsyndrom* ist das Auftreten der Schmerzen:

- sofort postprandial
- oft morgens beim Aufstehen
- nie nachts
- nicht bei Nahrungskarenz

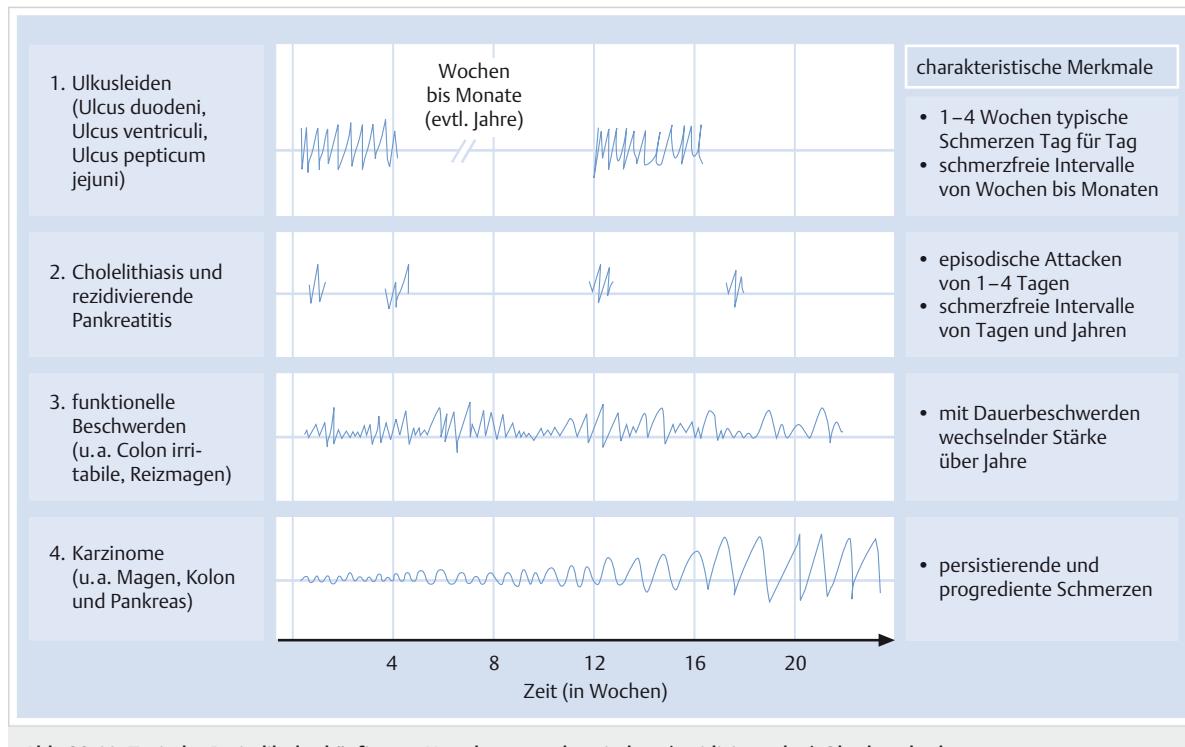


Abb. 33.19 Typische Periodik der häufigsten Ursachen von chronischen (rezidivierenden) Oberbauschmerzen.

Die typische Periodik der häufigsten chronischen Schmerzursachen ist in ► Abb. 33.19 zusammengefasst.

### 33.5.1 Von Magen und Dünndarm ausgehende Schmerzen

► **Einteilung.** Von Magen und Dünndarm ausgehende Schmerzen können grob eingeteilt werden in:

- chronische Gastritis
- funktionelle Magenstörungen (Reizmagen)
- Ulkuskrankheit (Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi)
- Magenkarzinom
- seltene Affektionen
- Magenbeschwerden als sekundäre Begleiterscheinungen von Allgemeinerkrankungen
- Nahrungsmittelunverträglichkeiten (Zöliakie, Laktoseintoleranz, FODMAP)

► **Diagnostik.** Die Differenzialdiagnose wird durch Anamnese, Untersuchungsbefund, bildgebende Verfahren (Endoskopie, Endosonografie, Röntgenuntersuchung) und Biopsie mit histologischer Untersuchung ermöglicht.

Eine sorgfältige *Anamnese* ist bei Magenkrankheiten von besonderer Bedeutung. Die Beschwerden bei funktionellen Magenleiden (Reizmagen) zeichnen sich durch ihren wenig definierten Charakter aus. Sie sind zeitlich unbestimmt und lassen vor allem keine Periodik erkennen (► Abb. 33.19). Sofort nach der Nahrungsaufnahme kommt es häufig zur Akzentuierung der Beschwerden.

#### Merke

Für die Abklärung der Ursache unklarer Oberbauschmerzen, Dysphagie, Sodbrennen und Gastrointestinalblutungen ist die *Endoskopie* die wichtigste Untersuchungsmethode.

Eine weitere typische Indikation für die Endoskopie ist die unklare Eisenmangelanämie.

Röntgenuntersuchungen sind hilfreich, vor allem bei Verdacht auf paraösophageale Hiatushernie, Motilitätsstörungen, Zenker-Divertikel, Kompression von außen oder endoskopisch nicht passierbaren Stenosen.

Mittels *Endosonografie* ist es möglich, intramurale Prozesse, vor allem Ausbreitung und Infiltrationsstiefe von Neoplasien in verschiedene Wandschichten und in die Umgebung, sowie lokale Lymphknotenmetastasen zu erfassen.

### Chronische Gastritis

Es sind Typ-A-, Typ-B- und Typ-C-Gastritis zu unterscheiden.

► **Typ-A-Gastritis.** Die Typ-A-Gastritis befällt vor allem Magenkörper und -fundus. Ihr liegt ein Autoimmunprozess zugrunde; sie ist typischerweise assoziiert mit *perniiziöser Anämie*. Es finden sich Autoantikörper gegen Pa-



rietalzellen und Intrinsic Factor. Das Gastrin ist stark erhöht.

### Merke

M!

Das Risiko der Entwicklung eines Magenkarzinoms ist bei der chronisch-atrophen Typ-A-Gastritis erhöht, weshalb eine endoskopische Surveillance empfohlen wird.

- ▶ **Typ-B-Gastritis.** Die Typ-B-Gastritis befällt vor allem das Magenantrum und wird typischerweise durch *Helicobacter pylori* verursacht. Sie ist häufiger als die Typ-A-Gastritis und ist assoziiert mit Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni und MALT-Lymphom.
- ▶ **Typ-C-Gastritis.** Die Typ-C-Gastritis ist eine „chemisch-toxische“, z.B. durch Galleflüssigkeit bei Gallereflux, nichtsteroidale Antirheumatika oder Alkohol hervorgerufene Gastritis.
- ▶ **Seltene Gastritiden.** Seltene chronische Gastritisformen sind die lymphozytäre, die eosinophile und die granulomatöse Gastritis.
- ▶ **Diagnostik.** Die Diagnose der chronischen Gastritis kann nur histologisch gestellt werden. Eine sichere Beziehung zu typischen klinischen Symptomen besteht nicht. Die Mehrzahl der Patienten mit chronischer Gastritis ist asymptomatisch.

### Reizmagen (funktionelle Dyspepsie)

Epigastrische Dauerschmerzen, Inappetenz, Nausea und gehäuftes Erbrechen sind die Hauptsymptome. Nahrungsaufnahme pflegt die Beschwerden zu verstärken, Periodizität und Tagesrhythmus fehlen in der Regel. Diese anamnestischen Angaben gestatten meistens die Abgrenzung gegenüber dem Ulkus. Entscheidend für die Differenzialdiagnose ist das Fehlen typischer endoskopischer Veränderungen beim Reizmagen.

### Morbus Ménétrier

Der Morbus Ménétrier (Riesenfaltengastropathie) ist gekennzeichnet durch wulstige, „hirnwindungsartige“ Magenfalten, die auch bei maximaler Magendilatation nicht verstreichen. Diesen liegt eine massive foveolare Hyperplasie zugrunde. Häufig bestehen sekundäre entzündliche Veränderungen. Klinisch klagen die Patienten über Oberbauchschmerzen und Erbrechen. Oft kommt es zu einem Eiweißverlust mit hypoproteinämischen Ödemen (exsudative Enteropathie). Die Ursache der Erkrankung ist unbekannt. Die Abgrenzung von einem intramural wachsenden Tumor kann schwierig sein (► Abb. 33.20).



Abb. 33.20 Morbus Ménétier. Die groben, starren Magenfalten täuschen einen infiltrativen malignen Magenwandprozess vor. 31-jährige Patientin.

### Ulkuskrankheit

Zentral in der Pathogenese der Ulkuskrankheit ist die Infektion mit *Helicobacter pylori* (Hp). Im Verständnis der Entstehung der Ulkuskrankheit hat sich ein radikaler Wandel vollzogen. Die Behandlung der Hp-Infektion bei Patienten mit Ulkus führt nicht nur zur Heilung der akuten Läsion, sondern verhindert in der Regel auch das Rezidiv und somit Komplikationen der Ulkuskrankheit. Nur etwa 10 % der Hp-Infizierten entwickeln in den industrialisierten Ländern ein Ulkus, andererseits sind 95 % der Patienten mit einem Ulcus duodeni mit Hp infiziert. Daraus wird deutlich, dass die Hp-Infektion allein nicht ausreicht, um ein Ulkus zu induzieren. Hp schafft vielmehr die Voraussetzungen dafür, dass weitere Risikofaktoren zur Ulusbildung führen können: Stress, Rauchen und eine genetische Prädisposition.

- ▶ ***Helicobacter pylori*-Nachweis.** Der Nachweis von *Helicobacter pylori* gelingt
  - *histologisch* mittels Giemsa- oder Warthin-Starry-Färbung von Magenantrumbiopsien,
  - mittels Nachweis der *Ureaseaktivität* entweder mit einem Urease-Schnelltest im Biopsiematerial oder mit dem Atemtest mit <sup>13</sup>C- oder <sup>14</sup>C-markiertem Harnstoff,

- *kulturell* aus Magenantrumbiopsien,
- *immunologisch* im Stuhl,
- *serologisch*.

Insgesamt ist die Serologie aber für die Diagnostik im Einzelfall wenig geeignet, da eine Kolonisation mit *Helicobacter pylori* bei ca. 10 % der unter 30-Jährigen und ca. 60 % der 60-Jährigen vorliegt, aber nur etwa 10 % der Infizierten ein Ulkus entwickeln.

► **Klinik und differenzialdiagnostische Abgrenzung.** Für das Ulkus ist der *streng lokalisierte Schmerz* charakteristisch, im Gegensatz zum Reizmagen und zu akuter Gastritis. Bei der akuten Gastritis ist in der Regel ein diffuser Druckschmerz im ganzen Oberbauch vorhanden. Viele Ulkuskranken können selbst den scharf begrenzten Druckschmerzpunkt, der weitgehend dem Spontanschmerzbereich entspricht, bezeichnen. Diese druckschmerzhafte Stelle ist beim *Ulcus ventriculi* links, beim *Ulcus duodeni* rechts von der Mittellinie gelegen.

Der *Schmerzcharakter* ist differenzialdiagnostisch wichtig zur Abgrenzung gegenüber der Gallenkolik (Periodik und Tagesrhythmus der Schmerzen s. ► Abb. 33.19). Besonders wichtig sind die Dauer der einzelnen Schmerzepisoden (Periodik) und der für das Ulkus typische Tagesrhythmus. Die Cholelithiasisepisode dauert 1–3 Tage, die Ulkusperiode 3–5 Wochen. Nach Nahrungsaufnahme verschwindet der Ulkusschmerz in der Regel nach wenigen Minuten, der Cholelithiasisschmerz dagegen nicht. Der Ulkusschmerz ist fast nie von Nausea begleitet, während Übelkeit sehr häufig bei Gallenblasenerkrankungen ist. Der Appetit ist im Gegensatz zur Gastritis und zum Karzinom nicht gestört. Ist trotz anderer Ulkuszeichen der Schmerzcharakter nicht typisch, muss das Vorliegen von *Komplikationen* in Erwägung gezogen werden:

- bei Dauer- und Rückenschmerz: Penetration
- bei Nausea und Erbrechen: Stenose

Ein Ulkusschub kann wie die akute Gastritis ausgelöst werden durch Stresssituationen (Operation, schweres Trauma), Alkoholabusus oder Medikamente (u. a. Antirheumatika).

Die Ulkuskrankheit kommt in jedem Lebensalter vor, vor allem aber nach der Pubertät; das Karzinom häuft sich nach dem 50. Lebensjahr, kann aber schon bei 20- bis 30-Jährigen beobachtet werden.

► **Diagnostik.** Hauptpfeiler der Ulkusdiagnostik ist die *Endoskopie* (► Abb. 33.21). Die Entnahme multipler Biopsien aus dem Ulkusbezirk und ggf. die engmaschige endoskopisch-bioptische Verlaufskontrolle sind Voraussetzung für eine frühzeitige und sichere Differenzierung zwischen benignen und malignen Magenulzera.

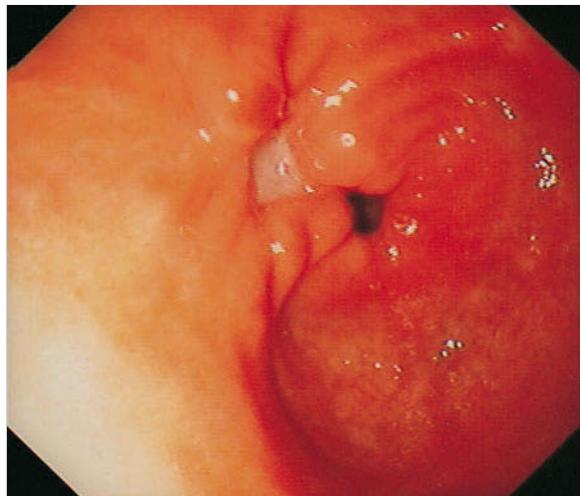


Abb. 33.21 Präpylorisches *Ulcus ventriculi*. Scharfe Begrenzung und geröteter Randsaum sowie kräftige Faltenbildung in der Umgebung.

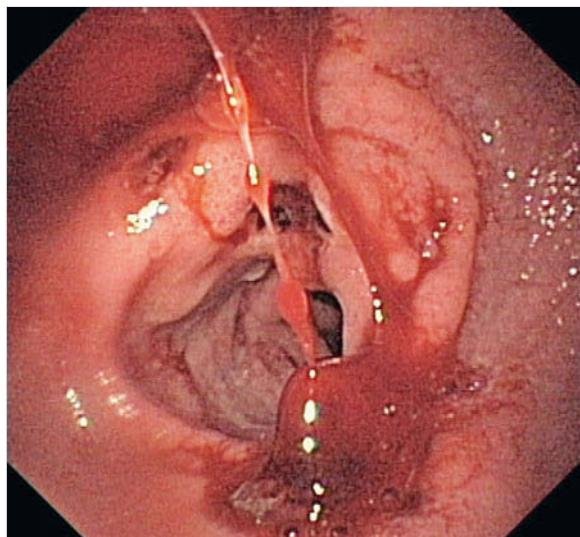


Abb. 33.22 Multiple *Ulcera bulbi duodeni* mit aktiver Blutung bei Hp-Infektion. 54-jährige Patientin.

## ***Ulcus duodeni***

Über 95 % der Duodenalulzera liegen im Bulbus duodeni (Pars I) (► Abb. 33.22). Der Verlauf ist in unbehandelten Fällen gekennzeichnet durch Spontanheilungen und Rezidive. 60 % der unbehandelten Fälle rezidivieren innerhalb eines, 80–90 % innerhalb von 2 Jahren. 95–100 % sind assoziiert mit einer *Helicobacter-pylori*-Infektion. Leitsymptom ist der Schmerz, der typischerweise 90 min bis 3 h postprandial auftritt und durch Nahrungsaufnahme gebessert wird („Food Relief“). Asymptomatische Verläufe sind häufig. Komplikationen sind Penetration, vor allem ins Pankreas (konstanter Schmerz im Rücken), Magenaus-



gangstenose (Schmerz postprandial verstärkt, Erbrechen), Perforation und Blutung.

Das postbulbäre Ulkus ist selten. Die klinische Symptomatologie entspricht der des klassischen *Ulcus duodeni*, das postbulbäre Ulkus blutet jedoch häufiger.

### **Ulcus ventriculi**

Der Häufigkeitsgipfel beim Magenulkus liegt in der 6. Dekade und damit etwa 10 Jahre später als der beim *Ulcus duodeni*. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Benigne Magenulzera sind am häufigsten unmittelbar distal des Korpus-Antrum-Übergangs lokalisiert. Magenerosionen und -ulzera sind oft durch nichtsteroidale Antirheumatika bedingt. Die nicht mit der Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika in Zusammenhang stehenden Magenulzera sind meist assoziiert mit einer Antrumgastritis als Folge einer *Helicobacter-pylori*-Infektion. Die Schmerzen sind weniger typisch als beim *Ulcus duodeni* und werden durch Essen oft verstärkt. Nausea und Erbrechen kommen im Gegensatz zum *Ulcus duodeni* auch ohne Magenausgangstenose vor. Asymptomatische Verläufe sind häufig.

#### **Merke**



Wichtig ist die Tatsache, dass sich hinter einem *Ulcus ventriculi* – viel häufiger als beim Duodenalulkus – ein Karzinom verbergen kann. Die Diagnose muss deshalb unbedingt histologisch gesichert und der Heilungsverlauf endoskopisch kontrolliert werden.

### **Ulkus als Indikator anderer Erkrankungen**

► **Peptisches Ulkus.** Das peptische Ulkus, vor allem das *Ulcus duodeni*, wird u. a. gehäuft beobachtet bei:

- Leberzirrhose
- chronischem Verschlussikterus
- chronischer Pankreatitis
- chronischer Lungenerkrankung, vor allem Emphysem
- chronischer Niereninsuffizienz
- allgemeiner Arteriosklerose
- Polycythaemia vera
- Hyperparathyreoidismus
- systemischer Mastozytose

Zudem ist das peptische Ulkus, vor allem das *Ulcus ventriculi*, gehäuft zu beobachten:

- nach Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika
- bei Rauchern
- nach zytostatischer Therapie

#### **Merke**

Die Einnahme von Azetylsalizylsäure und anderen nichtsteroidalen Antirheumatika führt viel häufiger zum *Ulcus ventriculi* als zum *Ulcus duodeni*. Gelegentlich kommen aber auch Dünnd- und Dickdarmulzera und -strikturen vor.

33

► **Stresserosionen.** Stresserosionen und -ulzera sind häufig multipel, meist im säuresezernierenden Teil des Magens lokalisiert und kommen u. a. bei Schock, massiver Verbrennung (sog. Curling-Ulkus), Sepsis und nach schwerem Trauma vor. Blutungen sind häufig, besonders bei Beatmung und Gerinnungsstörungen.

► **Cushing-Ulkus.** Nach Hirntrauma, -operation oder bei Hirndruck kommen ebenfalls gehäuft Magenulzera vor (sog. Cushing-Ulkus).

► **Zollinger-Ellison-Syndrom.** Das Ulkus ist führendes Symptom des Zollinger-Ellison-Syndroms (ZES). Diesem liegt ein Gastrinom zugrunde (am häufigsten ausgehend von Nichtbeta-Pankreasinselzellen oder von G-Zellen des Duodenums), das durch die Bildung von Gastrin die Magensauresekretion anregt und dadurch für die Ulkusbildung verantwortlich ist. An ein ZES sollte bei folgenden Befunden gedacht werden:

- peptische Geschwüre, die in etwa 30 % atypisch gelegen sind (Ösophagus, postbulbär, jejunal), z. T. auch multipel auftreten (in ca. 10 %) und sich als weitgehend therapierefraktär erweisen,
- ungeklärte wässrige Durchfälle mit oder ohne Steatorrhö, mit oder ohne Hypokaliämie und ihren Folgen,
- Hypersekretion des Magensaftes und erhöhte Serumgastrinwerte,
- verbreiterte Magenschleimhautfalten wie beim Morbus Ménétrier.
- Da etwa ein Viertel der Fälle im Rahmen einer multiplen endokrinen Adenomatose Typ I (Wermer-Syndrom) auftreten, ist bei Kranken mit Zeichen eines Hyperparathyreoidismus oder mit Hypophysentumor besonders an ein ZES zu denken. Bei der bekannten familiären Häufung ist die Familienanamnese besonders wichtig.

Der *Serumgastrinspiegel* im Nüchternzustand ist beim ZES massiv erhöht. Ausgeprägte Hyperchlorhydrie bei Hypergastrinämie ( $> 1000 \text{ pg/ml}$ ) ist für diese Krankheit beweisend. Erhöhte Serumgastrinspiegel finden sich aber auch bei Achlorhydrie (z. B. bei perniziöser Anämie, nach Vagotomie oder Magenresektion). Der Serumgastrinspiegel steigt beim ZES charakteristischerweise unter Kalziuminfusion oder nach Sekretingabe deutlich an. Diese Provokationstests sind nützlich zur Abgrenzung des ZES bei fraglich erhöhten Nüchternwerten des Serumgastrins ( $200\text{--}1000 \text{ pg/ml}$ ).

## Spätkomplikationen nach Ulkuskrankheit

► **Pylorusstenose.** Die Pylorusstenose ist eine Spätkomplikation des chronisch-rezidivierenden Ulkus. Nach ihren Symptomen muss bei jedem Ulkus, besonders bei Ulcus duodeni, gefragt werden. Der Ulkusschmerzcharakter ist verändert, Appetitlosigkeit tritt hinzu. Völlegefühl und Unwohlsein nach den Mahlzeiten, die beim unkomplizierten Ulkus fehlen, zeigen eine Änderung an. Durch Erbrechen gelinderter oder beseitigter Spätschmerz sowie morgendliches Erbrechen mit Speiseresten vom Vortag machen eine Stenose sehr wahrscheinlich. Werden endoskopisch reichlich Nüchternsekret und Speisereste nach 12-stündiger Nahrungskarenz gefunden, wird die Diagnose weiter gestützt. Die Retention von Nahrungsmitteln und Flüssigkeit lässt sich oft auch sonografisch erfassen. Radiologisch wird die Diagnose durch die stark verzögerte Pyloruspassage, die Dilatation des Magens und die starke Verdünnung des Kontrastbreis mit Nüchternsekret und Nahrungsresiduen gesichert. Die Frage, ob die Pylorusstenose gutartiger oder bösartiger Natur ist, lässt sich in der Regel durch Endoskopie und Histologie beantworten.

## Magenkarzinom

► **Epidemiologie und Risikofaktoren.** Bei den malignen Tumoren des Magens handelt es sich in 85 % um Adenokarzinome, die als raumfordernder Prozess oder diffus-infiltrierend (Linitis plastica) wachsen können. Non-Hodgkin-Lymphome und Leiomyosarkome machen den größten Teil der übrigen malignen Magentumoren aus. Durch Nahrungsmittel aufgenommene Nitrate, die von Bakterien in karzinogene Nitrite umgewandelt werden, sowie die chronische Helicobacter-pylori-Infektion spielen bei der Entstehung des Magenkarzinoms eine wichtige Rolle. Karzinomgefährdet sind auch Patienten mit chronisch-atrophischer Typ-A-Gastritis.

► **Klinik.** Im Gegensatz zum Ulkus ist die Symptomatik des Magenkarzinoms viel weniger typisch. Die Beschwerden beginnen langsam, sind uncharakteristisch und weisen keine Periodik auf. Die Vorgesichte ist hinsichtlich Magenbeschwerden meistens stumm. Das einzige typische Merkmal ist die Persistenz oder Progredienz der Beschwerden sowie früher oder später das Auftreten von Allgemeinsymptomen, vor allem Schwäche (Anämie) und Gewichtsabnahme. Symptome einer Eisenmangelanämie gehen nicht selten den Lokalbeschwerden um Wochen bis Monate voraus. Im Vergleich zu Ulkusbeschwerden lassen die Karzinomschmerzen eine Besserung auf Antazida und eine Periodik vermissen (s. ► Abb. 33.19). In etwa einem Viertel der Fälle werden keine Schmerzen, sondern unbestimmte Beschwerden wie Völlegefühl, Unbehagen, Aufstoßen, auch Nausea angegeben. In anderen Fällen sind die Beschwerden mehr allgemeiner Natur: Appetitmangel und Gewichtsverlust stehen im Vorder-



Abb. 33.23 Magenkarzinom. Exophytisch wachsendes ulziertes Karzinom im präpylorischen Magenantrum (histologisch mäßig differenziertes Adenokarzinom).

grund. Erbrechen ist typisches Leitsymptom bei Tumoren im Bereich von Antrum bzw. Kardia. Kardiakarzinome, die auf den Ösophagus übergreifen, verursachen zusätzlich Dysphagie.

► **Diagnostik.** Palpabel ist das Karzinom meist nur in weit fortgeschrittenen Fällen. Frühkarzinome sind entweder bei der Palpation schmerzunempfindlich oder zeigen eine diffuse Schmerhaftigkeit. Die Virchow-Drüse über der linken Klavikula fehlt selten beim fortgeschrittenen Magenkarzinom.

Entscheidend für die Diagnose sind *Endoskopie und Histologie* (► Abb. 33.23). Bei endoskopischem Verdacht auf Magenkarzinom ist nur der positive Biopsiebefund verwertbar, eine negative Biopsie schließt ein Karzinom nicht aus. Die engmaschige endoskopisch-biopstische Kontrolle solcher Patienten ist notwendig, um ein Magenkarzinom frühzeitig zu erkennen.

### Merke

M!

Fehlende Heilung eines Ulkus nach 4–8 Wochen konservativer Therapie oder ein frühes Rezidiv sind Hinweise auf ein malignes oder ein kompliziertes Ulkus.

Eine Verbesserung der Prognose bringt die Erfassung des Oberflächenkarzinoms („Early Cancer“) mittels verfeinerter endoskopisch-biopstischer Techniken. Unter Early Can-



cer versteht man ein auf Mukosa und Submukosa beschränktes Karzinom, das nach Operation in der Regel geheilt ist.

## Hämatemesis

► **Ursachen.** Hämatemesis deutet auf eine blutende Schleimhautläsion *oberhalb* der Flexura duodenojejunalis hin. Hauptursachen der akuten oberen Gastrointestinalblutung sind:

- peptische Ulzera
- die erosive Gastritis
- das Mallory-Weiss-Syndrom
- Ösophagusvarizen

In 80–90 % aller Fälle besteht eine dieser 4 Erkrankungen.

Beim *Mallory-Weiss-Syndrom* handelt es sich um Schleimhautrisse im Kardiabereich nahe dem gastroösophagealen Übergang, die meistens im Rahmen von massivem krampfartigem Erbrechen auftreten.

Weitere seltene Ursachen der Hämatemesis sind:

- Ösophagitis
- Tumoren des Magen-Duodenal-Bereichs
- hämorrhagische Diathese
- Hämobilie
- Hämosuccus pancreaticus
- Hämangiome
- Morbus Osler
- aortointestinale Fistel
- Mesenterialgefäßverschluss
- Pseudoxanthoma elasticum

Eine *Hämobilie* muss vor allem vermutet werden bei Hämatemesis im Anschluss an eine „Gallenkolik“ oder bei Ikterus. Hauptursache ist oft ein schweres Abdominaltrauma mit zentraler oder subkapsulärer Leberruptur. Die Hämobilie kann u.U. erst Monate nach dem Trauma auftreten. Diagnostische oder interventionelle Leberpunktionen, Leberabszesse, Echinokokkus, Gefäßanomalien, Lebertumoren und Gallensteindurchbruch sind weitere mögliche Ursachen einer Hämobilie.

## Meläna

► **Ursachen.** Bei massiven Teerstühlen sind im Prinzip die gleichen Ursachen in Betracht zu ziehen wie bei Hämatemesis. Es sind dies vor allem:

- peptische Ulzera
- erosive Gastritis und Mallory-Weiss-Syndrom
- Ösophagusvarizen
- Tumoren

Gleichzeitige Hämatemesis weist darauf hin, dass die Blutungsquelle oberhalb des Jejunums gelegen sein muss.

### Merke

Hämatemesis kann bei einer Blutungsquelle im oberen Gastrointestinaltrakt aber auch fehlen, sodass bei Meläna auch die üblicherweise mit Bluterbrechen einhergehenden Ursachen zu bedenken sind.

33

Unter anderem ist zu explorieren, ob ein akutes Ulkus durch nichtsteroidale Antirheumatika ausgelöst wurde und zu einer Blutung geführt hat. Stressulzera (besonders nach chirurgischen Eingriffen, Verbrennungen) und eine Blutung unter Antikoagulation sind zu bedenken.

Liegt nur Meläna und keine Hämatemesis vor, müssen auch alle selteneren, distal des Jejunums gelegenen Blutungsquellen in die Differenzialdiagnose einbezogen werden.

Für das Auftreten der Meläna sind verschiedene Faktoren entscheidend: vor allem Blutmenge ( $> 50 \text{ ml}$ ), Verweildauer im Darm ( $> 8 \text{ h}$ ) und Einwirkung von Salzsäure bzw. der Darmflora auf das Hämoglobin. Rektalblutungen mit hellrotem Blut sprechen somit für eine Blutungsquelle im Kolon oder distalen Dünndarm (vor allem Tumoren, Divertikel, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Angiodysplasie). Eine massive Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt kann bei stark beschleunigter Darmpassage gelegentlich auch mit hellroter Rektalblutung einhergehen. Teerstühle werden andererseits u.U. auch bei Blutungsquellen im proximalen Kolon beobachtet, besonders bei langsamer Darmpassage. Jede hämorrhagische Diathese, Mesenterialarterien- und -venenthrombosen sowie andre Gefäßerkrankungen (Aneurysmen, Kavernome, Hämangiome) können zu Darmblutungen führen.

Die Einnahme gewisser Medikamente, z.B. Eisenpräparate, Kohlepräparate oder von pflanzlichen Nahrungsmitteln, z.B. rote Bete, Heidelbeeren, können u.U. eine Meläna vortäuschen.

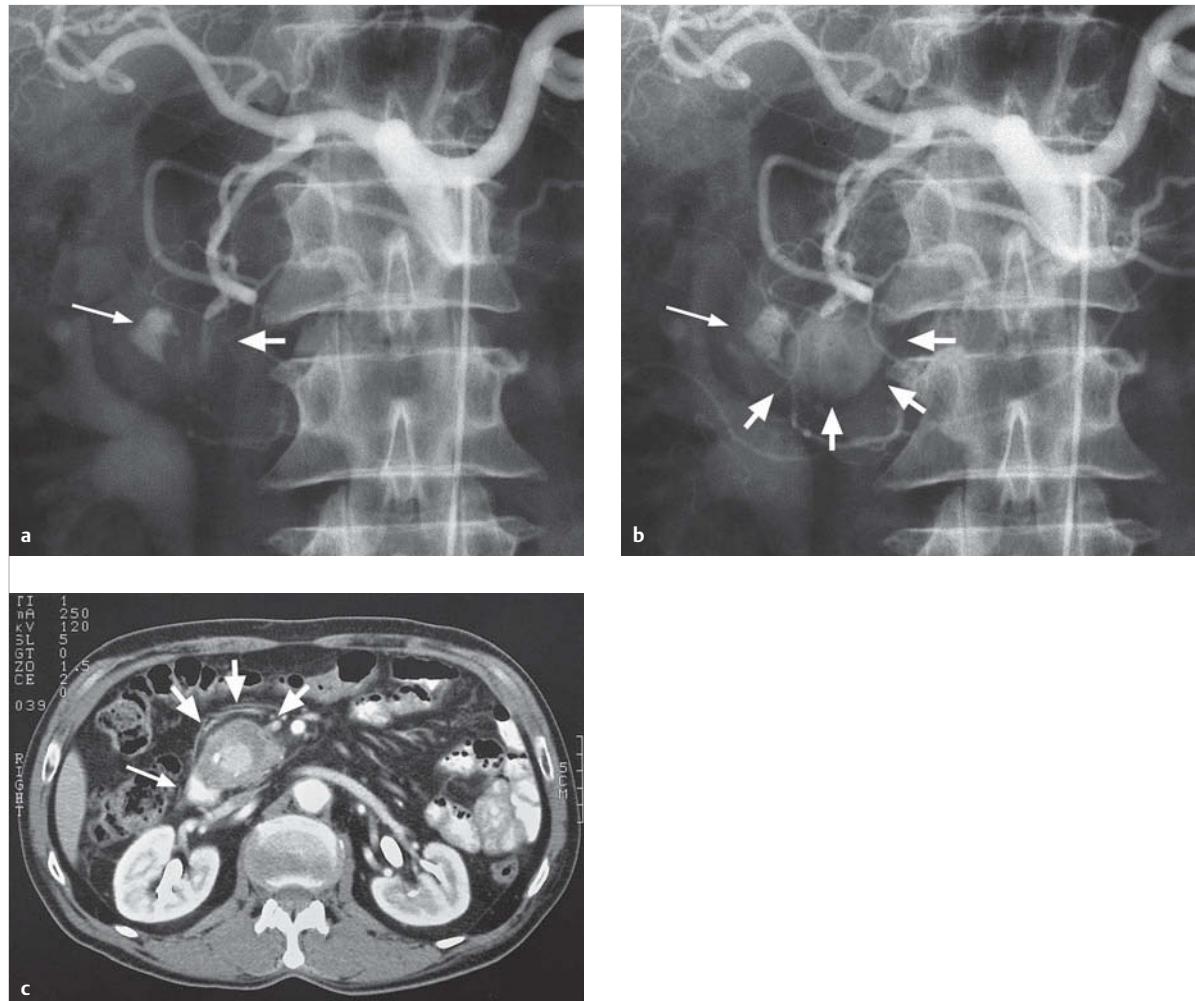
► **Diagnostik.** Die Endoskopie ist die Diagnostik der Wahl zur raschen Erkennung und ggf. Stillung der Blutungsquelle.



### Merke

Meist empfiehlt es sich, zuerst eine Ösophagogastroduodenoskopie und – falls notwendig – anschließend eine Koloskopie durchzuführen.

Die Anwendung der notfallmäßigen Angiografie zur Erfassung ungeklärter abdominaler Blutungsquellen ist beschränkt auf Fälle mit kontinuierlichem Blutverlust von  $0,5\text{--}2 \text{ ml/min}$ .



**Abb. 33.24 Haemosuccus pancreaticus.** Der schlanke Pfeil deutet auf eine Verkalkung im Pankreaskopfbereich, die dicken Pfeile zeigen auf das Pseudoaneurysma.

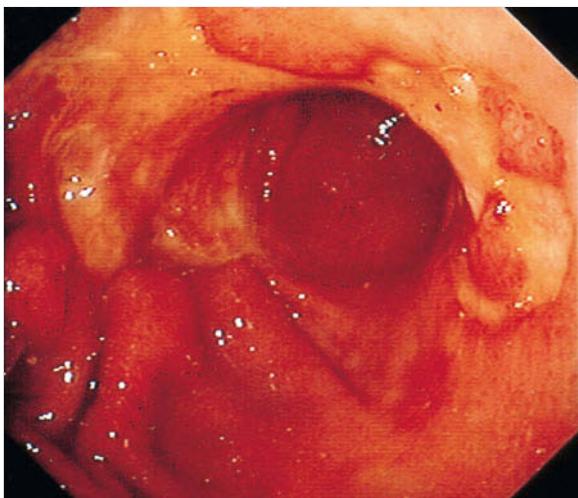
- a Angiografie bei 63-jährigem Patienten mit chronischer Pankreatitis.
- b Angiografische Darstellung einer Blutung aus der A. pancreaticoduodenalis superior anterior in eine Pankreaskopfpseudozyste (Pseudoaneurysma).
- c Darstellung der kontrastmittelgefüllten Pankreaskopfpseudozyste mittels CT.

Besonders schwierig zu erfassen sind die seltenen **Dünndarmprozesse**, vor allem Dünndarmtumoren. Bei wiederholten Darmblutungen mit negativem endoskopischem Befund sollte an Dünndarmtumoren gedacht werden: Neurinome, Schwannome, Leiomyome, maligne Lymphome, gastrointestinale Stromatumoren (GIST) und Karzinome. Hier spielen neben der radiologischen Dünndarmdarstellung und der CT die Kapselendoskopie und die („Single/Double Balloon“) Enteroskopie eine wichtige Rolle in der Diagnostik.

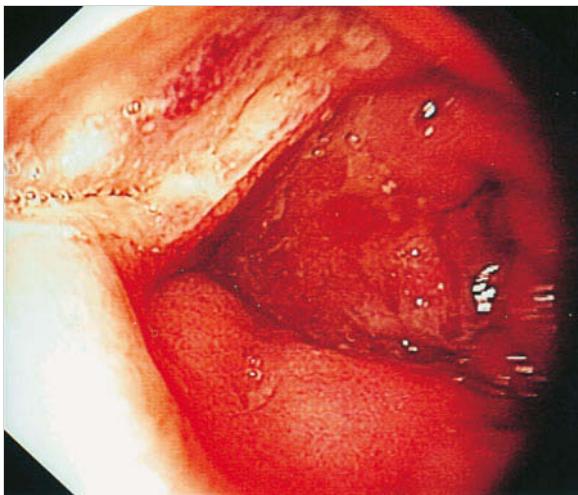
Gelegentlich bietet rezidivierender Blutverlust über die Papille, vor allem bei Gefäßarrosion durch eine Pankreas-pseudozyste im Rahmen einer chronischen Pankreatitis, differenzialdiagnostische Schwierigkeiten (*Haemosuccus pancreaticus*) (► Abb. 33.24).

## Seltene Magenerkrankungen

► **Maligne Lymphome.** Sie zeigen klinisch ein dem Magenkarzinom ähnliches Bild. Das primäre Magenlymphom ist selten, dagegen stellt der Magen die häufigste extranodale Lokalisation eines Non-Hodgkin-Lymphoms dar (► Abb. 33.25). Die Prognose des malignen Lymphoms ist wesentlich besser als die des Magenkarzinoms. Die *Helicobacter-pylori*-Infektion ist assoziiert mit der Entwicklung von Magenlymphomen, insbesondere des oberflächlichen MALT-Lymphoms (Mucosa-associated lymphoid Tissue). Die Eradikation der *Helicobacter-pylori*-Infektion führt bei etwa 50 % der Patienten zu einer Regression des MALT-Lymphoms.



**Abb. 33.25 Non-Hodgkin-Lymphom des Magens.** Ausgedehnter ulzeröser Prozess im Bereich des Magenantrums und -korpus bei einer 70-jährigen Patientin.



**Abb. 33.26 Enteropathieassoziiertes intestinales Non-Hodgkin-Lymphom vom T-Zell-Typ.** Großflächige Ulzera im Bulbus duodeni. 61-jährige Patientin.

Lymphome im Bereich des Dünndarms können als Komplikation der Sprue vorkommen (► Abb. 33.26).

► **Leiomyome.** Sie sind selten (ca. 1 % aller exzidierten Tumoren). Wichtigstes klinisches Symptom ist eine Blutung. Endoskopisch und radiologisch zeigt sich ein halbkugeliger, scharfrandiger Tumor mit zentraler Ulzeration.

► **Gastrointestinale Stromatumoren (GIST).** GIST sind mesenchymale Tumoren des Gastrointestinaltraktes, die in 60–70 % im Magen lokalisiert sind. GIST sind durch Mutationen des c-kit-Protoonkogens und Aktivierung der KIT-Rezeptor-Tyrosinkinase gekennzeichnet und spre-

chen – wie die chronische myeloische Leukämie – auf den spezifischen Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib an.

► **Polyposis ventriculi.** Im Gegensatz zum Morbus Ménétrier zeigt die Magenschleimhaut bei Polyposis ventriculi endoskopisch einen überwiegend normalen, faltenlosen Aspekt mit verstreuten einzelnen Schleimhauptpolypen. Magenpolypen finden sich gehäuft bei chronisch-atrophischer Gastritis, besonders bei perniziöser Anämie. Die Beschwerden sind uncharakteristisch. Je nach Ausdehnung und Sitz der Läsionen kann die Polypose asymptatisch sein, sich gastritisähnlich präsentieren oder auch zu plötzlicher Stenosierung führen. Oft bluten die Tumoren, sodass eine Anämie das Krankheitsbild beherrschen kann. Die Diagnose ist histologisch zu sichern.

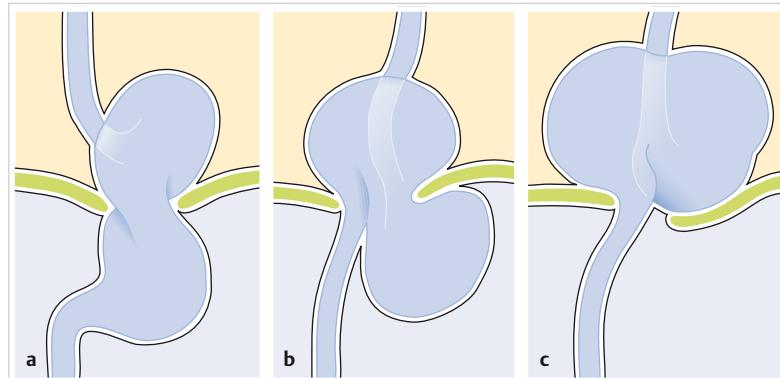
Hamartomatöse Polypen kommen im Rahmen des *Peutz-Jeghers-Syndroms* und bei der *juvenilen Polypose* sowohl im Kolon und Dünndarm als auch im Magen vor. Das maligne Entartungspotenzial ist wesentlich geringer als bei den adenomatösen, in erster Linie im Kolon lokalisierten Polypen, die im Rahmen der familiären adenomatösen Polyposis, des Gardner- und des Turcot-Syndroms sowie beim hereditären nicht polypösen kolorektalen Karzinom (HNPCC) beobachtet werden.

► **Sehr seltene Magenaffektionen.** Lues, Tuberkulose, Sarkoidose, Morbus Crohn, eosinophile Gastritis oder phlegmonöse Gastritis sind äußerst selten Ursache von Magenbeschwerden. Endoskopie und Biopsie führen meist zur Diagnose. Bei manchen Erkrankungen ist eine Sicherung der Diagnose nur möglich, falls auch andere Organe betroffen sind (z.B. Sarkoidose, Morbus Crohn, Tuberkulose).

► **Duodenaldivertikel.** Duodenaldivertikel sind im Allgemeinen harmlos. Gelegentlich können sie jedoch Ursache von duodenalulkusähnlichen Beschwerden sein. Differenzialdiagnostisch muss an das Pancreas anulare gedacht werden. Periampulläre bzw. intraduodenale, vom Ductus choledochus ausgehende Divertikel können eine seltene Ursache einer Pankreatitis oder Cholangitis sein.

## Hiatushernie

Eine Herniation von Viszera durch das Zwerchfell kann an verschiedenen Stellen erfolgen, vor allem im Hiatus oesophageus oder durch kongenitale oder posttraumatische Zwerchfelllücken. Die weitaus häufigsten Formen sind *gleitende* oder *paraösophageale* Hernien durch den Hiatus oesophageus. Bei größeren Zwerchfelllücken kann ein Großteil des Magens in den Thoraxraum verlagert sein. Regelmäßig ist die Verlagerung mit einem chronischen Magenvolvulus kombiniert (► Abb. 33.27). Im Gegensatz zur Gleithernie kann die paraösophageale Hernie zu schweren Komplikationen führen, vor allem Strangulati-



**Abb. 33.27 Paraösophageale Hiatushernien.** Paraösophageale Hiatushernien mit den typischen Drehungen der großen Kurvatur (nach Allgöwer und Mitarb.).

- a Bildung eines proximalen Magenvolvulus.
- b Bildung eines distalen Magenvolvulus.
- c Bildung eines totalen Magenvolvulus.



**Abb. 33.28 Riesige paraösophageale Hiatushernie mit „Upside-down-Stomach“.** 83-jährige Patientin mit geringen Beschwerden. Der Röntgenbefund entspricht einem totalen Magenvolvulus (► Abb. 33.27c).

on bzw. Blutungsanämie. Etwa 30–50 % der Patienten sind jedoch beschwerdefrei (► Abb. 33.28).

## Refluxösophagitis

Siehe Kap. 10.3.

## Beschwerden nach operiertem Magen

Bei Patienten nach Magenresektion können folgende Erkrankungen vorliegen:

- ▶ **Vorbestehende Erkrankung.** Die vorbestehende Erkrankung wurde nicht erkannt und macht auch nach der Operation weiter Beschwerden (z.B. Reizdarmsyndrom, Porphyrie).
- ▶ **Ulcus pepticum jejunii.** Ulkusrezidive liegen nach Magenteilresektion meist im Anastomosenbereich oder unmittelbar distal im Dünndarm. Die Beschwerden haben anfänglich Ulkuscharakter, d. h. sie sind von der Nahrungsaufnahme abhängig (meist Spätschmerz) und zeigen auch einen schubweisen Verlauf. Die Schmerzen sind vorwiegend links lokalisiert und werden durch Alkali und Milch wenig gelindert. Dauerschmerz infolge Penetration sowie Blutungen sind häufige Komplikationen.
- ▶ **Karzinom im Magenstumpf.** 15–20 Jahre nach Magenresektion ist mit gehäuftem Auftreten von Karzinomen zu rechnen.
- ▶ **Dumping-Syndrom.** Für die Auslösung des sog. *Früh-dumpings* sind die rasche Magenentleerung und die hypertonische Nahrung verantwortlich. Die Ansammlung hypertonischer Lösungen (vor allem Zucker) im Jejunum führt wegen des osmotischen Gradienten zum Einströmen von Flüssigkeit aus dem Extrazellulärraum ins Jejunum mit Abfall der zirkulierenden Plasmamenge. Die mechanische Überdehnung des Jejunums löst gleichzeitig autonome Reflexe aus. Insgesamt kommt es so zum Dumping-Syndrom. Die Erscheinungen beginnen während oder unmittelbar nach der Mahlzeit: Druck im Oberbauch, aber keine Schmerzen, allgemeines Unbehagen und Zeichen der Hypovolämie, d. h. plötzlich einsetzende Schwäche, Schwindel, Schwitzen, Tachykardie, Zittern, Blässe und Herzklopfen. Durch Verteilung der Nahrungsaufnahme auf mehrere kleine Mahlzeiten, Reduktion der Flüssigkeitszufuhr während des Essens, Vermeiden von hypertonischen Nahrungsmitteln, allenfalls Hinlegen un-

**Tab. 33.13** Serologische Tests im Rahmen der Spruediagnostik.

Test	Sensitivität	Spezifität	Bemerkungen
AGA-IgG	57–100	42–98	falsch positiv bei anderen gastrointestinalen Erkrankungen
AGA-IgA	53–100	65–100	
AEA-IgA	75–98	96–100	falsch negativ bei IgA-Mangel und Kind < 2 Jahre
tTG-IgG + -IgA	76–100	95–100	wenig Studien, Sensitivität ↑, Spezifität unklar

AGA: Anti-Gliadin-Antikörper, AEA: Anti-Endomysium-Antikörper, tTG: Anti-Transglutaminase-Antikörper

mittelbar nach den Mahlzeiten und Tragen einer straffen Leibbinde kann das Dumping in der Regel verhindert werden.



### Merke

Die Diagnose des Dumping-Syndroms basiert ausschließlich auf der Anamnese. Es wird praktisch nur nach Operationen wegen Ulcus duodeni mit Verlust der Pylorusfunktion beobachtet (d. h. nicht nach proximal selektiver Vagotomie ohne Pyloroplastik).

Das sog. *Spätdumping* bietet ein praktisch identisches Beschwerdebild, das aber erst 1,5–3 h nach der Mahlzeit auftritt und durch reaktive Hypoglykämie bedingt ist. Die Sturzentleerung führt zur postprandialen Hyperglykämie, gefolgt von reaktiver Hypoglykämie. Im Gegensatz zum Frühdumping werden die Beschwerden durch Nahrungsaufnahme, vor allem Zucker, gebessert.

► **Syndrom der zuführenden Schlinge.** Rezidivierende Oberbauchschmerzen, kombiniert mit Erbrechen (Galle ± Nahrungsreste), werden bei dieser seltenen postoperativen Komplikation, vor allem nach Billroth-II-Operation, beobachtet. Völlegefühl tritt 20 min bis 1 h postprandial auf und ist oft gefolgt von Nausea und Erbrechen. In diesen Formenkreis gehört auch das sog. *Syndrom der blinden Schlinge*, bei dem es zu Stase und bakterieller Fehlbesiedelung im Bereich des blind endenden Dünndarmabschnittes kommt.

► **Gallensäurerrefluxgastropathie (alkalische Refluxgastropathie).** Sie geht einher mit frühzeitigem Sättigungsgefühl, Abdominalbeschwerden und Erbrechen.

► **Postvagotomiediarrhö.** Diese tritt besonders nach trunkaler Vagotomie auf.

► **Mangelsymptome (inkl. agastrisches Syndrom).** Die entsprechenden Erscheinungen sind: Eiweißmangel, Eisenmangel (häufig), perniziöse Anämie (selten), allgemeine Vitaminmangelscheinungen (Osteomalazie, besonders nach Gastrojejunostomie und nach Billroth-II-Operation).

## Nahrungsmittelunverträglichkeiten (Zöliakie, Laktoseintoleranz, FODMAP)

► **Zöliakie.** Bei Erwachsenen präsentiert sich die Zöliakie häufig mit diffusen Bauchschmerzen. Meistens treten diese zusammen mit einer Diarröhö auf, selten kann bei Zöliakiepatienten aber auch eine Obstipation vorliegen. Ebenso berichten Patienten über chronische Müdigkeit und allgemeines Krankheitsgefühl, Kraftlosigkeit, Nervosität, schmerzende Knochen, Zahnschäden, trockene Haut oder Blutarmut.

Die *Diagnostik* erfolgt mittels Biopsien aus dem Dünndarm, die eine Zottenatrophie und eine Vermehrung von intraepithelialen Lymphozyten zeigen. Die Bestimmung von Anti-Gliadin-Antikörpern (AGA), Anti-Endomysium-Antikörpern (AEA) und Anti-Transglutaminase-Antikörpern (tTG) zusammen mit dem Gesamt-IgA-Spiegel ist häufig zielführend (► Tab. 33.13). Bei einem Teil der Patienten treten herpesähnliche gruppierte Bläschen, Rötungen, Ekzeme, Quaddeln an Ellenbogen, Knie, aber auch Kopfhaut, Stirn, Schultern oder Gesäß auf. Dieses Krankheitsbild wird *Dermatitis herpetiformis Duhring* genannt und ist häufig von einem stark brennenden Juckreiz begleitet. Eine glutenfreie Diät ist *Therapie* der Wahl.

► **Laktoseintoleranz.** Bei Laktoseintoleranz gelangen nach dem Konsum von Milch und Milchprodukten größere Mengen Milchzucker (die bei laktosetoleranten Personen im Dünndarm mittels des Enzyms Laktase verarbeitet werden) in den Dickdarm und werden dort von der Darmflora als Nährstoff vergoren. In der Folge kommt es vor allem zu Flatulenz und Blähungen, Bauchschmerzen und Krämpfen, Übelkeit, Erbrechen und häufig auch zu spontanen Durchfällen. Es können jedoch auch unspezifische Symptome auftreten wie chronische Müdigkeit, depressive Verstimmungen, Gliederschmerzen, innere Unruhe, Schwindelgefühl (Vertigo), Schweißausbrüche, Kopfschmerzen, Erschöpfungsgefühl, Nervosität, Schlafstörungen, Akne und Konzentrationsstörungen.

Eine laktosefreie Diät ist *Therapie* der Wahl. Zur *Diagnose* werden der H<sub>2</sub>-Atemtest, der Blutzuckertest, der Gentest (LCT-Gen) oder die Bestimmung der Laktase in der Dünndarmbiopsie eingesetzt.

► **FODMAP-Unverträglichkeit.** FODMAP ist die Abkürzung für „Fermentable Oligo-, Di- and Monosaccharides and Polyols“ (deutsch: „fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide sowie Polyole“). Hierbei handelt es sich

**Tab. 33.14** Nahrungsbestandteile, die zu den FODMAP zählen.

Gruppe	Beispiel
Oligosaccharide	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fruktane (Fruktooligosaccharide, Inulin): kommen z. B. in Weizen und Zwiebeln vor</li> <li>Galaktane (Galaktooligosaccharide): kommen in Hülsenfrüchten vor</li> </ul>
Disaccharide	<ul style="list-style-type: none"> <li>Laktose (Milchzucker)</li> </ul>
Monosaccharide	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fruktose: kommt in Früchten und Gemüsen vor</li> </ul>
Polyole	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sorbit: kommt in Früchten und Gemüsen vor, Verwendung in Zahnschonenden Kaugummis, Diabetikerprodukten</li> <li>Mannit, Maltit, Isomalt: in Zahnschonenden Produkten</li> </ul>

**Tab. 33.15** Diagnostische Rome-III-Kriterien für Colon irritabile.

Kriterien <sup>1</sup>	Subklassen
<p>rezidivierende Abdominalschmerzen oder Diskomfort<sup>2</sup> mindestens 3 Tage pro Monat über die vergangenen 3 Monate, die mit 2 oder mehr der folgenden Beobachtungen assoziiert sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Beschwerdebesserung nach Defäkation</li> <li>Beginn assoziiert mit einer Änderung der Stuhlfrequenz</li> <li>Beginn assoziiert mit einer Änderung der Stuhlconsistenz</li> </ul>	<p>Colon irritabile kann subklassifiziert werden in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CI-D: Diarröe prädominierend</li> <li>CI-C: Konstipation prädominierend</li> <li>CI-M gemischt</li> </ul>

<sup>1</sup> Kriterien müssen für die vergangenen 3 Monate erfüllt sein mit einem Symptombeginn mindestens 6 Monate vor Diagnosestellung.

<sup>2</sup> „Diskomfort“ bezieht sich auf ein unangenehmes Gefühl, das nicht als Schmerz beschrieben werden kann.

V  
um eine Gruppe von schlecht verdaubaren Kohlenhydraten und mehrwertigen Alkoholen, die in vielen Nahrungsmitteln vorkommen. Patienten mit Unverträglichkeit auf FODMAP neigen häufig zu einem Reizdarmsyndrom und präsentieren sich mit Blähungen, Unwohlsein und gelegentlich mit Diarröe. Zu den Kohlenhydraten zählen Fruktose (Bestandteil der meisten Obst- und Gemüsesorten), Laktose und Sorbitol, das häufig als Süßstoff in zuckerreduzierten und zuckerfreien Lebensmitteln eingesetzt wird. ► Tab. 33.14 zeigt einen Überblick über die häufigsten FODMAP.

### 33.5.2 Vom Kolon ausgehende Schmerzen

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Kolonkarzinom s. Kap. 11.4.

#### Reizdarmsyndrom

► **Definition.** Über 50 % aller Patienten mit chronisch-rezidivierenden Abdominalschmerzen leiden an einem Reizdarmsyndrom (Irritable Bowel Syndrome [IBS], Colon irritabile). Das Reizdarmsyndrom ist ein Syndrom ungeklärter Ätiologie, charakterisiert durch gestörte Motilität und Sekretion vorwiegend des Kolons und durch das Fehlen einer fassbaren organischen Ursache. Eine vermehrte individuelle Reagibilität ist ein wichtiger Faktor beim Zustandekommen des Beschwerdebildes.

► **Klinik.** Die Rom-III-Kriterien (► Tab. 33.15) sind hilfreich in der Diagnose des Reizdarmes. Diese beinhalten rezidivierende Abdominalbeschwerden an mindestens 3 Tagen pro Monat während der letzten 3 Monate, mit Beginn der Symptomatik mindestens 6 Monate vor Diagnosestellung, assoziiert mit Begleitsymptomen.

Häufig konsultieren Patienten mit Reizdarmsyndrom den Arzt wegen einer akuten Exazerbation der Beschwerden. Für die richtige Interpretation des akuten Geschehens ist eine *genaue Anamnese* über frühere ähnliche Schübe ausschlaggebend. Anamnestisch wichtige Hinweise ergibt u. a. eine Appendektomie wegen „chronischer Appendizitis“ (d. h. Operation nach ein- bis mehrwöchigem Schmerzsyndrom) vor Jahren.

Die *Schmerzen* beim Reizdarmsyndrom variieren von unangenehmem Druckgefühl und Blähungen bis zu heftigen Abdominalkoliken. Sie werden bald vorwiegend im Unter- bis Mittelbauch, bald im Oberbauch, teils rechts, teils links oder diffus im ganzen Abdomen angegeben und imitieren dadurch die meisten schmerhaften somatischen Erkrankungen des Abdomens und ggf. des Thorax (► Abb. 33.29). Eine lange Vorgesichte mit ähnlichen Schmerzschüben und fehlende Schmerzperiodik (s. ► Abb. 33.19) sind wichtige diagnostische Hinweise. Gelegentlich steigern sich die Schmerzen derart, dass ein akutes Abdomen vorgetäuscht wird.

*Dyspeptische Beschwerden* wie Nausea, Völlegefühl, hauptsächlich postprandial, Meteorismus und Flatulenz sind häufige Begleitsymptome. Die Mehrzahl der Patienten leidet gleichzeitig an multiplen anderen funktionellen Störungen. Laxanzienabusus ist häufig.

► **Diagnostik.** Untersuchungen ergeben beim Reizdarmsyndrom nur wenige positive Befunde. Der Allgemeinzustand ist gut, der Gewichtsverlauf konstant. Die Laboruntersuchungen fallen normal aus. Im Stuhl ist kein okkultes Blut nachweisbar und Parasiten fehlen (wiederholte Kontrollen!).

Endoskopisch ist manchmal eine etwas mit Schleim bedeckte, leicht gerötete Schleimhaut zu sehen. Das Einführen des Endoskops löst nicht selten Spasmen aus. Endo-

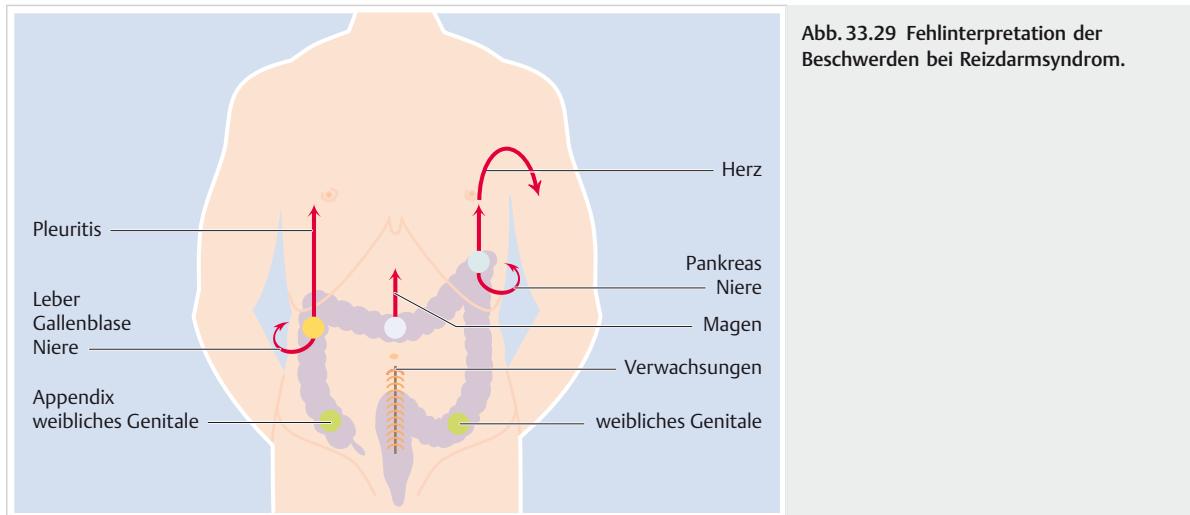


Abb. 33.29 Fehlinterpretation der Beschwerden bei Reizdarmsyndrom.

Tab. 33.16 Alarmzeichen (Red Flags), bei denen noch nach anderen Ursachen als nach Reizdarmsyndrom gesucht werden soll.

Alarmzeichen/Red Flags	Differenzialdiagnose
<b>Anamnese</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtsverlust</li> <li>• atypische, zunehmende oder nächtliche Beschwerden</li> <li>• Dysphagie/Erbrechen</li> <li>• Beginn &gt; 50. Lebensjahr</li> <li>• vor Kurzem Antibiotikaeinnahme</li> <li>• Ikterus/Ileussymptomatik</li> <li>• chronische Diarröhö</li> <li>• relevante Reiseanamnese</li> <li>• analer Blutabgang</li> <li>• Familienanamnese: Karzinome/CED/Zöliakie</li> </ul>	<b>psychiatrische Erkrankungen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angststörungen, Depressionen</li> <li>• Somatisierung</li> </ul> <b>chronisch entzündliche Darmkrankheiten:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colitis ulcerosa, Morbus Crohn</li> <li>• mikroskopische Kolitis</li> </ul> <b>Infektionen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lamblien, Amöben</li> <li>• bakterielle Überwucherung</li> </ul> <b>Diätfaktoren:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unverträglichkeiten auf Laktose, Fruktose, Sorbitol</li> <li>• Koffein, Alkohol, Fett, gasproduzierende Speisen</li> </ul> <b>Malabsorption:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sprue</li> <li>• postoperativ</li> <li>• Pankreasinsuffizienz</li> </ul> <b>sonstiges:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kolorektales Karzinom</li> <li>• endokrine Tumoren (Schilddrüse/Nebenniere)</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Medikamente</li> <li>• Endometriose</li> </ul>
<b>Labor</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anämie</li> <li>• Leukozytose</li> <li>• BSG/CRP</li> <li>• pathologische Chemie</li> </ul>	
<b>Befunde</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber</li> <li>• pathologischer körperlicher Untersuchungsbefund</li> <li>• positiver Hämoccult</li> <li>• perianaler Befund (Fissur, Fisteln)</li> </ul>	

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CED: chronisch entzündliche Darmerkrankung, CRP: C-reaktives Protein

skopie und Radiologie dienen bei Verdacht auf Reizdarmsyndrom dem Ausschluss eines organischen Leidens.

► **Differenzialdiagnostische Abgrenzung.** Das Reizdarmsyndrom ist eine Ausschlussdiagnose (Karzinom, Ulkus, Divertikulitis, Cholelithiasis, Nephrolithiasis, gynäkologische Leiden, chronisch entzündliche Darmerkrankung, Sprue, Laktoseintoleranz, Kollagenkolitis, Parasiten [Giardiasis], Depression usw.; ► Abb. 33.29). Der Umfang der erforderlichen Abklärungen im Einzelfall basiert im Wesentlichen auf der klinischen Erfahrung des Arztes.

### Merke

Je kürzer die Vorgeschichte und je älter der Patient, desto unwahrscheinlicher ist ein Reizdarmsyndrom. Andererseits sprechen jugendliches Alter, lange Vorgeschichte, guter Allgemeinzustand und konstantes Gewicht gegen ein organisches Leiden.



Die Koexistenz von Reizdarmsyndrom und Ulcus duodeni bzw. Cholelithiasis ist allerdings möglich. Bei älteren Patienten ist u.a. immer auch an eine Divertikulose zu denken. Bei Warnsymptomen (Alarmsymptome, „Red Flags“) muss eine organische Ursache gesucht werden (► Tab. 33.16).

Eine Zöliakie sollte immer ausgeschlossen werden (Anti-Transglutaminase-Antikörper). Bei Verdacht auf eine Laktoseintoleranz kann diese mittels H<sub>2</sub>-Atemtest bestätigt werden. Die Bestimmung des fäkalen Calprotectins ist bei der Abgrenzung zwischen Reizdarmsyndrom und chronisch entzündlicher Darmerkrankung hilfreich.

### Pneumatosis cystoides intestinalis

Die Pneumatosis cystoides intestinalis ist durch subseröse oder submuköse gasgefüllte Zysten im Gastrointestinaltrakt charakterisiert, die sich radiologisch nachweisen lassen (Abdomenleeraufnahme; ▶ Abb. 33.30). Alle Darmabschnitte können betroffen sein. In 85 % ist die Pneumatosis mit anderen gastrointestinalen Erkrankungen vergesellschaftet (Pylorusstenose, Appendizitis, Enteritis regionalis, Kolitis, Analfistel). Die klinischen Symptome sind uncharakteristisch. Blutungen sind selten.



Abb. 33.30 Pneumatosis cystoides intestinalis.

### 33.5.3 Von Gallenwegen und Leber ausgehende Schmerzen

Bei der Differenzialdiagnose von Schmerzen im Epigastrium ist stets an Beschwerden zu denken, die von den Gallenwegen ausgehen.

Die wichtigsten Symptome, die auf eine Gallenwegserkrankung hinweisen, sind: episodische Schmerzkrisen im Oberbauch mit oder ohne Ausstrahlung in die rechte Schulter, akute Exazerbation dieser Schmerzen während 1–3 Tagen, Nausea, Erbrechen, gelegentlich Ikterus, dazwischen beschwerdefreie Intervalle oft von Wochen bis Monaten.

### Cholelithiasis

► **Klinik.** Das typische Leitsymptom der Cholelithiasis sind sog. „Gallensteinkoliken“, bedingt durch Steine, die das Gallenblaseninfundibulum, den Ductus cysticus oder den Ductus choledochus obstruieren. Die „Gallensteinkolik“ wird in der Regel durch „Diätefehler“ ausgelöst. Der Schmerz erreicht nach wenigen Minuten den Höhepunkt, wird als intensiv, dumpf und beklemmend beschrieben und tritt episodisch aus voller Gesundheit auf, bisweilen postprandial, manchmal auch nachts. Das Schmerzmaximum liegt im mittleren oder rechten Oberbauch und kann in die rechte Schulter oder in den Rücken ausstrahlen. Die Schmerzen weisen eine ausgeprägte Intensität auf, wodurch sie sich meist eindeutig von Ulcus-duodenal-Schmerzen unterscheiden, die langsamer zunehmen und selten so heftig sind. Die Bezeichnung „Kolik“ ist nicht immer zutreffend, da es sich meist um einen heftigen mehrstündigen Dauerschmerz handelt. Vegetative Begleiterscheinungen wie Erbrechen oder Schweißausbrüche sind häufig. Fettintoleranz ist sehr häufig. Fettintoleranz alleine – ohne Schmerzkoliken – ist aber allgemein weit verbreitet und ein sehr unspezifisches Zeichen.

Die Untersuchung während des Schmerzanfalls zeigt eine meist intensive, manchmal aber auch nur geringgradige Druckempfindlichkeit in der Gallenblasengegend und eine geringgradige Abwehrspannung im Bereich des rechten Oberbauchs.

► **Epidemiologie und Stein zusammensetzung.** Die Cholelithiasis betrifft Frauen etwa doppelt so häufig wie Männer.

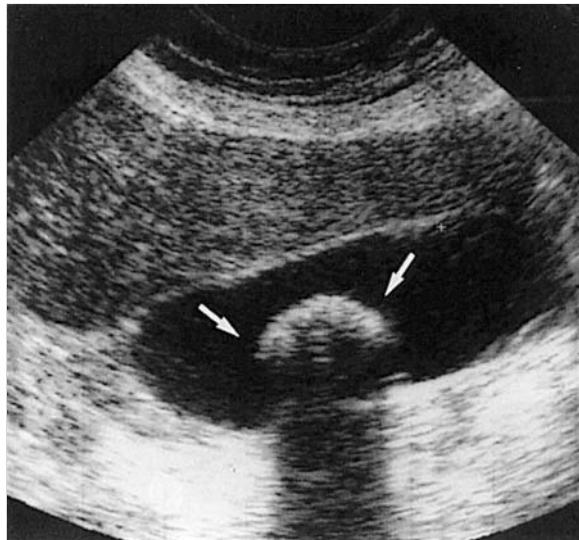
#### Merke

M!

Die Cholelithiasis tritt gehäuft auf nach Schwangerschaften, bei adipösen Patienten, bei Diabetes und mit zunehmendem Alter. Die Mehrzahl der Gallensteinträger weist keine oder atypische Beschwerden auf.

Gallensteine in Europa und Amerika sind mehrheitlich **reine Cholesterinsteine** (zwei Drittel nicht röntgendicht,

etwa ein Drittel mit Kalk). **Pigmentgallensteine** finden sich gehäuft in Japan, im Westen mehrheitlich bei Patienten mit hämolytischer Anämie, vor allem bei kongenitaler Sphärozytose und Sichelzellanämie. Auch Patienten mit Leberzirrhose weisen aus unbekannten Gründen vermehrt Pigmentsteine auf.



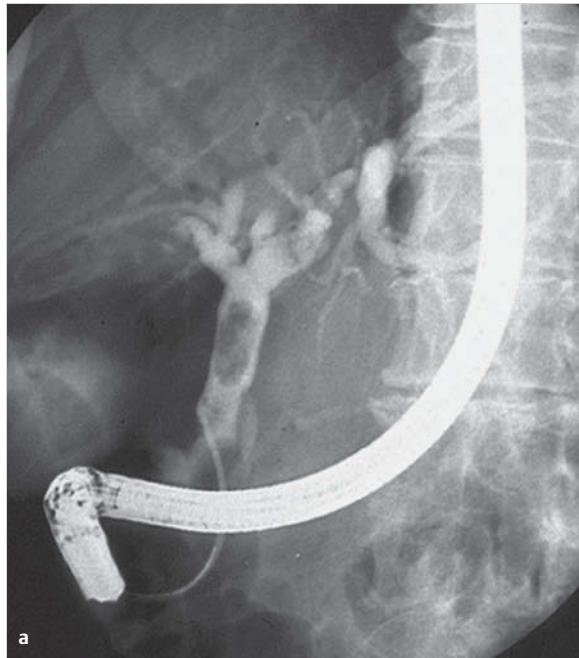
**Abb. 33.31 Cholezystolithiasis.** Typischer Sonografiebefund mit rund-ovalem Konkrement (Pfeile) und Schallschatten.

► **Differenzialdiagnostische Abgrenzung.** Im Allgemeinen ist die „Gallenkolik“ so typisch, dass sie leicht erkannt wird. Differenzialdiagnostisch sind auszuschließen: rechtsseitige Nierenkoliken, Mesenterialvenen- oder Mesenterialarterienthrombosen, seltener akute Entzündung einer nach hinten und oben verlagerten Appendix, Ulcus duodeni, Hepatitis sowie eine Pankreatitis, die allerdings häufig biliär bedingt ist. Epigastrische und Nabelhernien sind ebenfalls seltene Schmerzursachen. Von den Erkrankungen der Organe, die außerhalb des Abdomens gelegen sind, können besonders der Myokardinfarkt und die akute Stauungsleber mit einer „Gallenkolik“ verwechselt werden.

Eine *Perihepatitis acuta*, die vor allem bei jüngeren Frauen zu beobachten ist, kann leicht mit einer Cholelithiasis verwechselt werden.

► **Diagnostik.** Die Sonografie ist die Methode der Wahl zum Nachweis der Cholezystolithiasis (► Abb. 33.31). Der Steinnachweis ist ein häufiger Zufallsbefund im Rahmen einer Sonografie bei Patienten mit atypischer oder fehlender biliärer Symptomatik. Steine mit Kalkeinlagerung können radiologisch im Leerbild erfasst werden.

*Choledochussteine* lassen sich mit der Magnetresonanz-Cholangiografie (MRC) oder der endoskopischen retrograden Cholangiografie (ERC) darstellen (► Abb. 33.32). Man nimmt an, dass bei 10 % aller Steinträger auch Choledochussteine vorliegen. Die Symptome sind wechselnd.



**Abb. 33.32 Choledocholithiasis.**

a 63-jährige Patientin mit rechtsseitigen kolikartigen Oberbauchschmerzen. ERCP mit großem Konkrement (Kontrastmittelausparung) im Ductus hepatocholedochus.

b 72-jährige Patientin mit multiplen Konkrementen im Ductus hepatocholedochus in der MRCP.



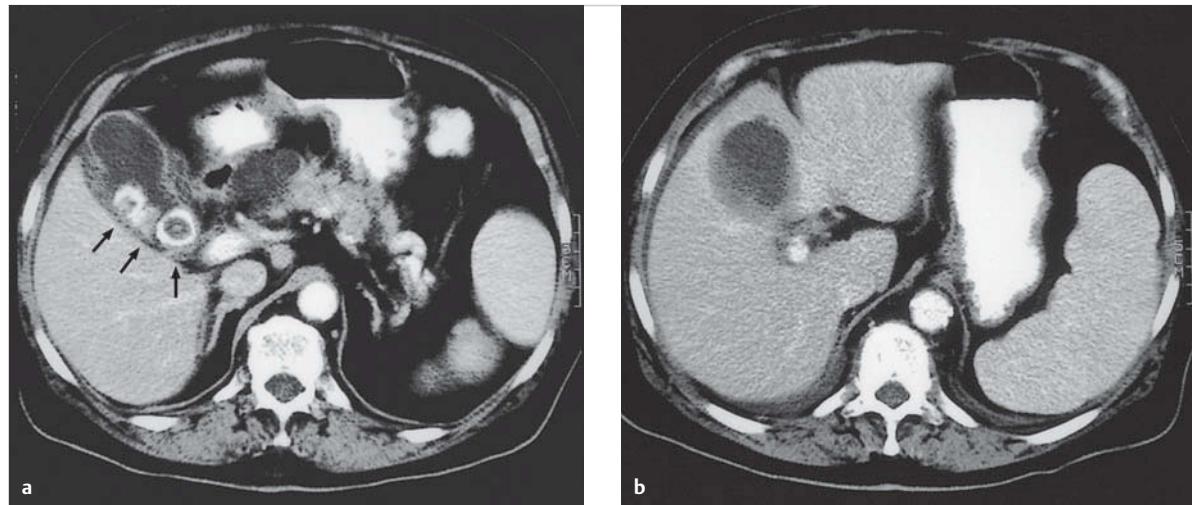


Abb. 33.33 Komplikationen der Cholelithiasis.

- a Cholezystitis mit gedeckter Gallenblasenperforation. Die Pfeile deuten auf multiple Gallenblasenkonkremente.
- b Ausbildung eines Leberabszesses bei 70-jähriger Patientin.

Typisch sind entweder ein intermittierender Verschluss-Ikterus, meistens im Anschluss an einen Schmerzanfall, eine Pankreatitis und die Cholangitis. Manche Patienten zeigen aber keine oder auffallend geringe Symptome. Im Gegensatz zur Cholezystolithiasis ist die Gallenkolik bei Choledocholithiasis oft verbunden mit Erbrechen.

Rezidivierende Gallekoliken können der akuten Cholezystitis als Vorboten vorausgehen, sind aber nicht obligat. Bleibt eine symptomatische Cholelithiasis unbehandelt, ist längerfristig in kumulativ 20 % mit einer akuten Cholezystitis (s. Kap. 33.4.1) und Cholangitis zu rechnen. Bei Auftreten der Symptome Oberbauchscherzen, Fieber und Ikterus wird von der Charcot-Trias bei Cholangitis gesprochen, wenn gleichzeitig noch Hypotonie und Verwirrtheit dazukommen, dann bezeichnet man dies als Reynolds-Pentade. Die Diagnose der akuten Cholezystitis lässt sich klinisch mittels Druckschmerzen im rechten oberen Quadranten nach tiefer Inspiration des Patienten (Murphy-Zeichen) stellen und mittels Sonografie (s. ▶ Abb. 33.7) und CT bestätigen.

### Cholelithiasis als Wegbereiter anderer Leberkrankheiten

Viele Lebererkrankungen sind mit einer vorangegangenen Cholelithiasis, vor allem Choledocholithiasis, ursächlich verknüpft (► Abb. 33.33). In Spätstadien dieser Leberleiden kann ihre Symptomatologie diejenige der Cholelithiasis überstrahlen, weshalb man nach der Cholelithiasis gezielt suchen muss. Folgende typischen Leberkomplikationen werden beobachtet:

- Cholangitis (s. Kap. 13.3)
- Leberabszess (s. Kap. 13.3)
- sekundäre biliäre Zirrhose (s. Kap. 13.3)

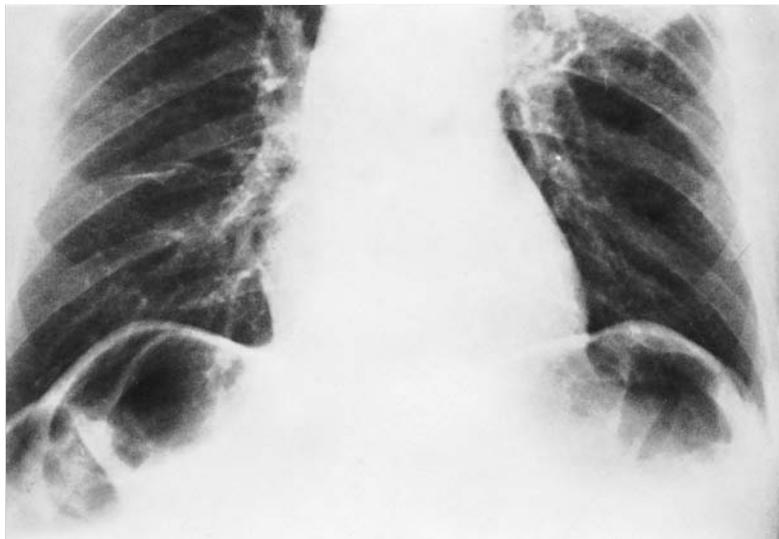
### Beschwerden nach Cholezystektomie

Wenn nach einer Cholezystektomie weiterhin Beschwerden bestehen oder nach gewisser Zeit erneut auftreten (10–15 % der Fälle) muss an folgende 3 Möglichkeiten gedacht werden:

- *extrabiliäre Ursache* der Beschwerden, die im Allgemeinen vorbestanden und folglich durch die Cholezystektomie nicht beseitigt wurden,
- Leiden im Bereich der *abführenden Gallenwege*, die bei der Operation übersehen wurden (z. B. Choledocholithiasis),
- *operative Komplikationen an extrahepatischen Gallenwegen*, z. B. postoperative Strikturen, Fisteln, Ligatur oder Durchtrennung des Ductus hepatocholedochus oder dessen Ästen.

► **Choledochussteine, Papillenstenosen.** Choledochussteine oder Papillenstenosen sind die beiden häufigsten Prozesse im Bereich der Gallenwege, die persistierende Beschwerden nach Cholezystektomie verursachen.

Für die *Diagnose* dieser Zustände entscheidend ist der biochemische Nachweis eines intermittierenden partiellen Verschluss syndroms (Anstieg von alkalischer Phosphatase bei normalem Bilirubin) am besten unmittelbar im Anschluss an eine Schmerzattacke. Häufig lässt sich bei papillennahen Prozessen eine passagere Hyperamylasämie nachweisen. Diagnostische Methode der Wahl ist die MRC bzw. Endosonografie. Bei Nachweis einer Choledocholithiasis ist durch eine ERC mit Papillotomie mehrheitlich eine Sanierung zu erzielen. Bei Verdacht auf Einengung des Ductus choledochus durch einen Pankreaskopfprozess (Pankreatitis, Karzinom) ist die Durchführung einer MRCP bzw. Endosonografie oder ERCP (mit Bürstenzytologie) entscheidend.



**Abb. 33.34 Chilaидити-Syndrom.** Die Haustrum sind gut erkennbar, was die Differenzialdiagnose gegenüber freier Luft zwischen Leber und Zwerchfell zu stellen erlaubt. 65-jähriger Patient.

Ein langer Zystikusstumpf nach Cholezystektomie verursacht selten klinische Beschwerden, es sei denn bei „Gallenblasenneubildung“ mit Steinrezidiv.

## Leberschwellung

Jede akut auftretende Leberschwellung kann durch Kapselfspannung zu Oberbauchschmerzen führen. In erster Linie sind hierbei eine alkoholische Hepatitis (s. Kap. 13.3), die akute Stauungsleber sowie ein Budd-Chiari-Syndrom (s. Kap. 13.3) zu berücksichtigen. Die Leber ist vergrößert, nicht besonders derb und auf Druck hochgradig schmerhaft. Eine entzündliche Leberschwellung (Hepatitis, Cholangitis, Abszess, Echinokokkus) kann ebenfalls mit beträchtlichen Schmerzen einhergehen. Intensive Schmerzen an mehr umschriebener Stelle mit hartem, knotigem Palpationsbefund weisen auf eine maligne Raumforderung hin (s. Kap. 13.3). Die Diagnose erfolgt mittels Sonografie/Dopplersonografie, CT, MRT, ggf. Laparoskopie.

### Wissenswertes

#### Differenzialdiagnose von Schmerzen im rechten Ober-/Mittelbauch

##### Biliäre und extrabiliäre Ursachen

Differenzialdiagnostisch ist neben biliären Ursachen zu denken an Ulcus duodeni, Pankreatitis, Hepatopathien (alkoholische Hepatitis, Leberstauung, Raumforderungen), Parasiten (z. B. *Fasciola hepatica*), Perihepatitis acuta, renale Erkrankungen, Neoplasmen von Leber, Gallenwegen, Pankreas, Duodenum, Nieren oder Kolon sowie an ein radikuläres Schmerzsyndrom bei Wirbelsäulenveränderungen. Des Weiteren sind Stoffwechselleiden, Kollagenosen sowie vaskulär bedingte Schmerzen zu berücksichtigen. Unbestimmtes Druckgefühl findet sich gelegentlich beim seltenen Chilaидити-Syndrom, das

durch die Interposition eines Kolonabschnitts zwischen Leber und Zwerchfell charakterisiert ist (► Abb. 33.34). Differenzialdiagnostisch darf dieses Syndrom nicht mit freier intraabdomineller Luft verwechselt werden.

##### Lage- und Formanomalien der Gallenblase

Bei der Sonografie werden relativ häufig Lage- und Formanomalien der Gallenblase (z. B. Septumbildung, phryngische Mütze, Divertikel) nachgewiesen. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um Zufallsbefunde ohne entsprechendes klinisches Korrelat. Entsprechend führt daher die Cholezystektomie nur selten zu Beschwerdefreiheit. Eine Ausnahme bildet die Adenomyomatose der Gallenblase, die mit cholelithiasisähnlichen Schmerzen einhergehen kann und durch Cholezystektomie geheilt wird.

## 33.5.4 Pankreaserkrankungen

► **Klinik.** Die klinischen *Leitsymptome*, die auf eine Pankreaserkrankung hinweisen, sind:

- Schmerz
- Cholestase
- Gewichtsverlust
- Diabetes mellitus
- Diarröhö/Steatorrhö (► Abb. 33.35)

Von Bedeutung sind vor allem die akute und die chronische Pankreatitis sowie das Pankreaskarzinom. Akute und chronische Pankreatitis zeigen im Frühstadium ein weitgehend identisches klinisches Bild, charakterisiert durch ein- oder mehrmalige „akute“ Pankreatitisschübe. Sie unterscheiden sich aber vor allem hinsichtlich ihres Langzeitverlaufes. Im Gegensatz zur chronischen (progressiven) Pankreatitis erfolgt bei akuter (reversibler)

## Schmerzen des Abdomens

Pankreatitis (s. Kap. 33.4.1) eine Abheilung nach Therapie der Ursache (vor allem Cholelithiasis). Morphologisch können Narben und Pseudozysten nach schwerer akuter Pankreatitis persistieren. Typische Kennzeichen der chronischen Pankreatitis sind irreversible exo- und/oder endokrine Insuffizienz, oft kombiniert mit Pankreasverkalkungen, die im Mittel 5–6 Jahre nach Beginn der Krankheit auftreten (► Abb. 33.36). Ca. 50 % der nicht alkoholi-

schen chronischen Pankreatitiden verlaufen primär schmerzlos und manifestieren sich im Allgemeinen unter dem Bild von sekundärem Diabetes mellitus oder Diarröhö/Steatorrhö mit Gewichtsverlust.



### Merke

Prognostisch wichtig ist die Ätiologie der Pankreatitis. Die biliäre Pankreatitis wird praktisch nie chronisch. Bei fortgesetztem Alkoholabusus entwickelt sich dagegen meist eine chronische Pankreatitis.

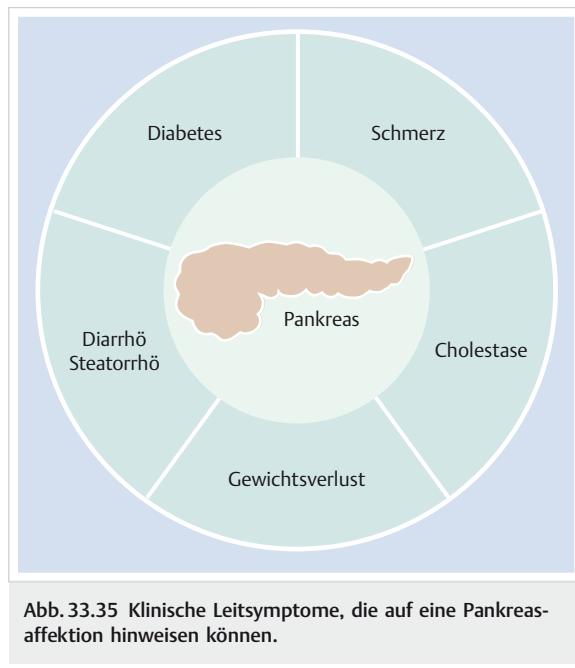


Abb. 33.35 Klinische Leitsymptome, die auf eine Pankreasaffektion hinweisen können.

## Wissenswertes

### Diagnostik von Pankreaserkrankungen

Die Diagnose der Pankreaserkrankungen beruht auf Anamnese und Klinik, bildgebenden Verfahren (Sonografie, Abdomenleeraufnahme, Endosonografie, CT, MRT, MRCP, ERCP) und Laboruntersuchungen, zu denen auch die verschiedenen Funktionstests zur Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion zu rechnen sind (► Tab. 33.17). In ► Tab. 33.18 sind typische Laborbefunde für die 3 wichtigsten Pankreaserkrankungen zusammenfassend dargestellt. Im Unterschied zu den Parametern hepatobiliärer Erkrankungen (s. Kap. 13.3) sind die Pankreastests differenzialdiagnostisch wesentlich weniger aussagekräftig. In Verbindung mit den klinischen Befunden und den bildgebenden Verfahren gelingt es aber in der Mehrzahl der Fälle, die laborchemischen Befunde richtig zu interpretieren.

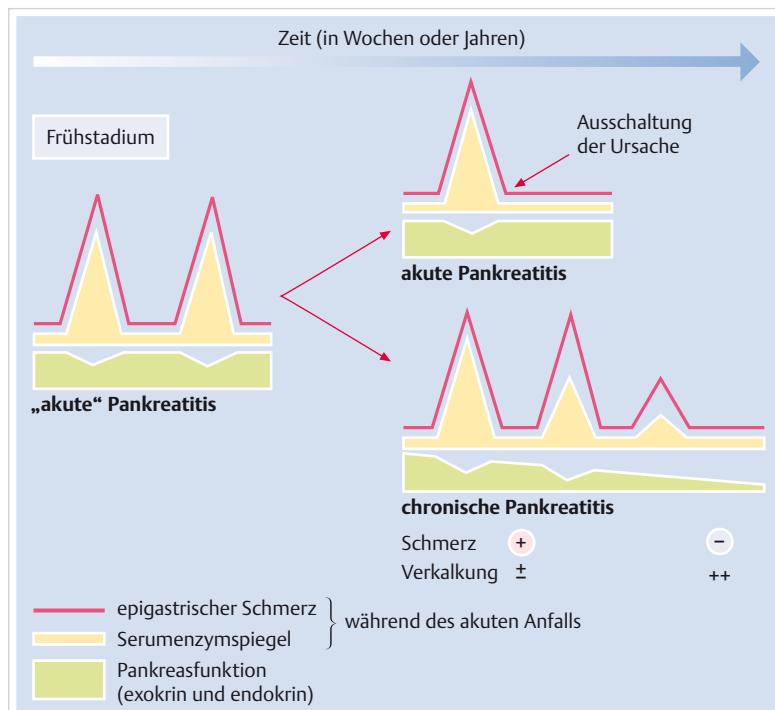


Abb. 33.36 Verlauf der akuten und chronischen Pankreatitis.

**Tab. 33.17** Labordiagnostik bei Pankreaserkrankungen.

Serumenzyme	exokrine Funktionstests	endokrine Funktionstests
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amylase (auch im Urin von diagnostischer Bedeutung)</li> <li>• Lipase</li> <li>• (Trypsin)</li> <li>• (Pankreasisoamylase)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sekretionskapazität: Pankreozymin-(CCK-)Sekretin-Test, Lundh-Test, Chymotrypsin oder Elastase im Stuhl</li> <li>• Digestionskapazität: NBT-PABA-Test, Pankreolauryltest, quantitative Stuhlfettbestimmung</li> <li>• Azinäre Atrophie: Trypsin, Lipase, Pankreasisoamylase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutzucker</li> <li>• oraler Glukosetoleranztest</li> <li>• HbA1c, Fruktosamin</li> </ul>

CCK: Cholezystokinin, NBT-PABA: N-Benzoyl-L-Tyrosyl-p-Aminobenzoësäure

**Tab. 33.18** Laborbefunde bei Pankreaserkrankungen.

	Serum- (und Urin-) Enzyme	exokrine Pankreasinsuffizienz	endokrine Pankreasinsuffizienz
akute Pankreatitis	++ (2–3 Tage)	± (1–3 Wochen, evtl. länger)	± (ca. 1 Woche)
chronische Pankreatitis			
• Frühstadien			
• im Schub	++	± (oft passager)	± (oft passager)
• Spätstadien			
• im Schub	+	++	++
• im Intervall	–	++	++
Pankreaskarzinom	±	+ (v. a. Pankreaskopfkarzinom)	+ (in 30–50 %)

**Tab. 33.19** Extrapankreatische Ursachen der Hyperamylasämie und -urie.

mit Abdominalschmerzen	ohne oder mit atypischen Abdominalschmerzen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulkusperforation</li> <li>• akute Cholezystitis</li> <li>• Ileus ± Peritonitis</li> <li>• Mesenterialinfarkt</li> <li>• rupturierte Extrauterinergravidität</li> <li>• Aortenaneurysma/-ruptur</li> <li>• Appendizitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parotitis und andere Speicheldrüsenerkrankungen</li> <li>• Niereninsuffizienz</li> <li>• Makroamylasämie</li> <li>• Medikamente (Opiate)</li> <li>• diabetische Ketoacidose</li> <li>• chronischer Alkoholismus</li> <li>• paraneoplastisch</li> <li>• Verbrennungen</li> <li>• Myokardinfarkt</li> <li>• Anorexia nervosa</li> </ul>

keine Hyperamylasurie bei Makroamylasämie; erhöhte Serumlipase auch bei Ulkusperforation, akuter Cholezystitis, Ileus ± Peritonitis, Mesenterialinfarkt, Aortenaneurysma/-ruptur und nach Opiatverabreichung; bei Niereninsuffizienz sind auch Serumlipase und -trypsin erhöht

### Amylase

Erhöhte Amylasewerte in Blut und Urin sind für die akute Pankreatitis kennzeichnend. Ein Enzymanstieg auf das 4- bis 5-Fache der Norm mit nachfolgender Normalisierung der Werte charakterisiert die akute Pankreatitis. Erhöhte Werte sind bei akuter Pankreatitis im Urin häufig länger (7–10 Tage) nachweisbar als im Serum (1–5 Tage). Zahlreiche extrapancreatische Erkrankungen können zu einem Anstieg der Serum- und Urinamylasewerte führen und müssen differenzialdiagnostisch erwogen werden (► Tab. 33.19).

Bei der Makroamylasämie zirkuliert die Amylase als makromolekulares Aggregat oder als Komplex mit Immunglobulinen, die zu groß sind, um über die Niere ausgeschieden zu werden. Es handelt sich üblicherweise um einen Zufallsbefund. Die Diagnose erfolgt chromatographisch.

Durch die Bestimmung der Lipase, des Trypsins oder der Pankreasisoamylase kann eine höhere Spezifität erreicht werden.

Tiefe Amylase- und Lipasewerte finden sich auch bei akuter Pankreatitis, wenn gleichzeitig eine Hypertriglyceridämie vorliegt.

### Exokrine Pankreasfunktion

Zur Beurteilung der exokrinen Funktion des Pankreas eignet sich die Bestimmung von Chymotrypsin oder Elastase im Stuhl aus praktischen Gründen am besten.

Die in ► Tab. 33.17 aufgeführten, meist viel aufwendigeren und z. T. invasiven Tests werden nur noch in besonderen Situationen durchgeführt. Der Pankreozymin-(CCK-)Sekretin-Test weist die größte Spezifität und Sensitivität auf. Der Test verlangt eine Intubation des Duodenums und eine radiologische Kontrolle der Sondenlage.

Nach Stimulation des exokrinen Pankreas mit Pankreozymin und Sekretin werden die Enzymsekretion und das Sekretionsvolumen sowie die Bikarbonatsekretion bestimmt. Der Test ergibt bei Ausfall von 50 % des Drüsengewebes pathologische Resultate.

Die nicht invasiven, „sondenlosen“ Pankreasfunktions-  
tests, der *N-Benzoyl-L-Tyrosyl-p-Aminobenzoësäure-(NBT-PABA-)Test* und der *Pankreolauryltest* ermöglichen eine Abschätzung der intraluminalen pankreaspezifischen Digestionskapazität. Das Prinzip beider Verfahren beruht auf dem Nachweis von Spaltprodukten, die nach oraler Applikation der Testsubstanz durch pankreaspezifische Enzyme freigesetzt, aus dem Darm resorbiert und im Urin ausgeschieden werden.

*Serumenzymtests* für Trypsin, Lipase und Pankreasisoamylase weisen bei schwerer Pankreasinsuffizienz pathologisch niedrige Werte auf.

Eine gestörte Fettverdauung (*Steatorrhö*) tritt erst bei fortgeschrittener exokriner Pankreasinsuffizienz auf und ist gekennzeichnet durch eine Stuhlfettausscheidung von mehr als 7 g/24 h.

### Endokrine Pankreasfunktion

Bei einer Vielzahl von Pankreaserkrankungen ist eine *gestörte Glukosetoleranz* nachweisbar, die entweder kurz dauernd (z. B. bei akuter Pankreatitis) oder langsam progredient verläuft (bei chronischer Pankreatitis, Pankreaskarzinom).

### Pankreasinsuffizienz

Der Nachweis einer Pankreasinsuffizienz ist nicht gleichbedeutend mit chronischer Pankreatitis. Die Pankreasinsuffizienz kann reversibel sein, z. B. nach akuter Pankreatitis, alkoholischen Pankreasenschäden, oder aber progredient verlaufen, was für chronische Pankreatitis typisch ist. Eine normale Pankreasfunktion schließt andererseits eine Pankreaserkrankung nicht aus.

## Chronische Pankreatitis

► **Ursachen.** Typisch für die chronische Pankreatitis sind initial rezidivierende Pankreatitisschübe und im Verlauf eine progressive exokrine und endokraine Pankreasinsuffizienz. *Alkoholabusus* ist in über 60 % der Fälle die Hauptursache der chronischen Pankreatitis. In den restlichen Fällen liegen keine fassbaren oder seltene Ursachen vor, insbesondere Pankreasgangobstruktion, Hyperparathyreoidismus, Hyperlipidämie, Trauma, Analgetikaabusus oder Heredität. Mutationen des Gens für das kationische Trypsinogen (PRSS1) oder des Serinproteaseinhibitors SPINK1 liegen der seltenen *hereditären Pankreatitis* zugrunde. Mutationen des Gens für den „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“ (CFTR), auch ohne zusätzliche klinische Zeichen einer zystischen Fibrose, scheinen für einen Teil der früher „idiopathischen“

chronischen Pankreatitiden verantwortlich zu sein. Cholelithiasis führt nur ausnahmsweise zu einer chronischen Pankreatitis.

► **Epidemiologie.** Männer sind ungefähr 7-mal häufiger betroffen als Frauen. Eine Leberzirrhose ist aus unbekannten Gründen nur selten mit chronischer Pankreatitis vergesellschaftet.

► **Klinik.** Ungefähr 10–20 % der chronischen Pankreatitiden verlaufen schmerzfrei. Besonders häufig sind schmerzlose Verlaufsformen bei der nicht alkoholischen chronischen Pankreatitis (idiopathisch-senile Form, bei Hyperparathyreoidismus, Analgetikaabusus). Diabetes mellitus oder Steatorrhö sind hier in der Regel die ersten klinischen Manifestationen. Selten führen lokale Komplikationen (z. B. Verschlussikterus) zum Nachweis einer schmerzlosen chronischen Pankreatitis.

Die chronische Pankreatitis *im Frühstadium* präsentiert sich typischerweise durch schubweise auftretende Oberbauchschmerzattacken mit wochen- bis monatelangen schmerzfreien Intervallen. Kontinuierliche, vor allem postprandial verstärkte Schmerzen über Wochen bzw. in kurzen Intervallen rezidivierende Schmerzen sind Hinweis auf lokale Komplikationen, vor allem Pseudozysten. Die Druckerhöhung im dilatierten Pankreasgangsystem verursacht oft Dauerschmerzen. Die Diagnose dieser lokalen Komplikationen ist möglich mittels Sonografie, Endosonografie, CT, MRT, MRCP oder ERCP. In allen Fällen muss auch an ein Pankreaskarzinom gedacht werden. Bei älteren Patienten mit Dauerschmerzen von weniger als 18 Monaten (kombiniert mit Gewichtsabnahme) ohne bekannte Pankreaserkrankung ist ein Pankreaskarzinom wahrscheinlicher als eine chronische Pankreatitis.

Der *Schmerzschub* bei chronischer Pankreatitis unterscheidet sich klinisch und biochemisch kaum von einer akuten Pankreatitis. Charakteristisch ist der spontan einsetzende Dauerschmerz im Epigastrium, der Stunden bis wenige Tage persistiert und oft einhergeht mit Erbrechen und Subileus. Die Intensität des Schmerzes ist sehr variabel und umfasst ein Spektrum von „leichter Magenverstimmung“ bis zu heftigsten Schmerzen mit Vernichtungsgefühl.

Eine *Gewichtsabnahme* von 5–10 kg oder mehr ist fast obligat bei chronischer Pankreatitis und tritt in der Regel bereits in der Frühphase der Erkrankung auf, d. h. vor Einsetzen von Diabetes mellitus oder Steatorrhö.

Die chronische Pankreatitis führt regelhaft zu einem *Diabetes mellitus*, der im Allgemeinen nach 3–5 Jahren durch den Glukosetoleranztest nachweisbar wird und progredient verläuft (► Abb. 33.37). Ein pankreatogener Diabetes ist vor allem in Erwägung zu ziehen bei relativ jugendlichem Alter des Patienten ohne entsprechende Familienanamnese und ohne Adipositas sowie bei rezidivierenden Abdominalschmerzen oder chronischem Alkoholabusus in der Vorgeschichte.

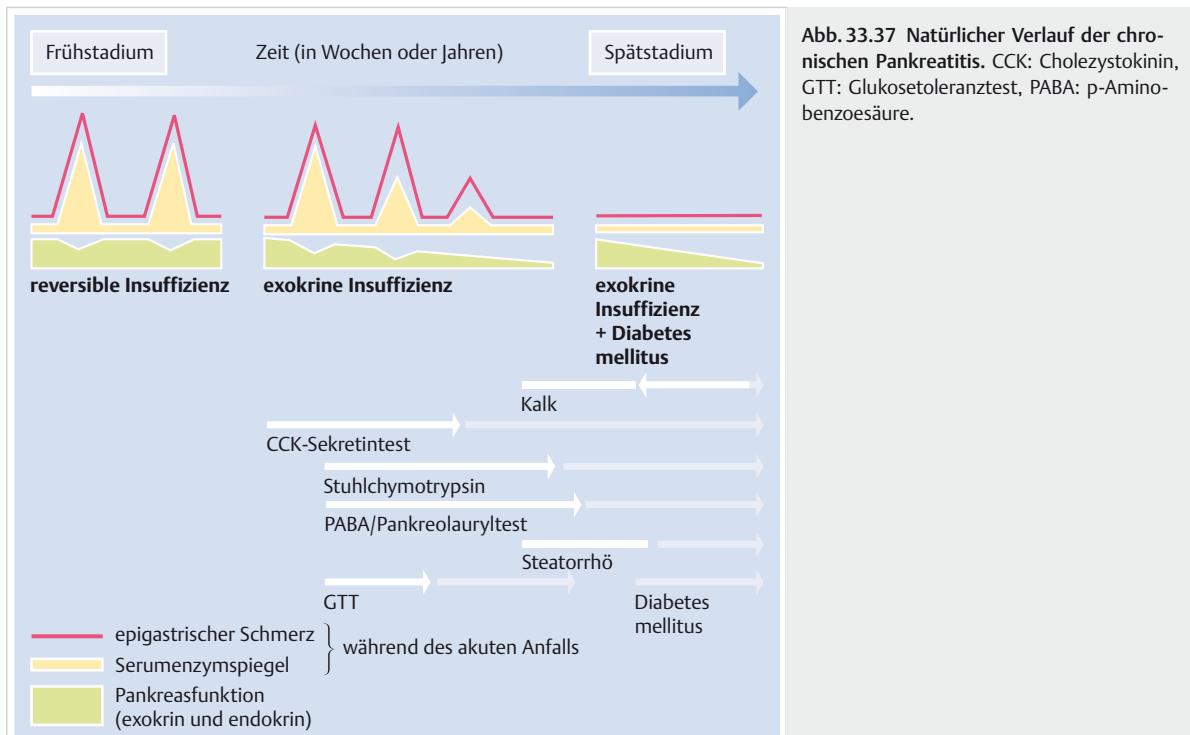


Abb. 33.37 Natürlicher Verlauf der chronischen Pankreatitis. CCK: Cholezystokinin, GTT: Glukosetoleranztest, PABA: p-Aminobenzoësäure.



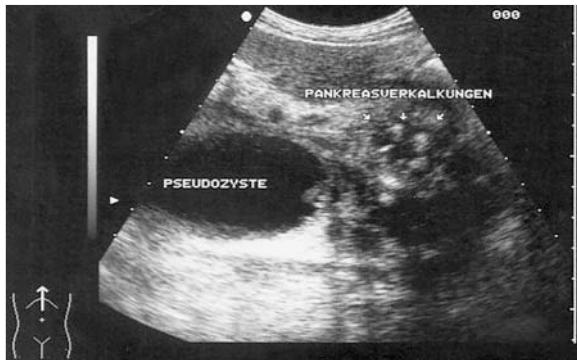
Abb. 33.38 Pankreasverkalkungen. Diffuse Pankreasverkalkungen bei chronischer Pankreatitis.

Hartnäckiger *Meteorismus* kann Hinweis auf eine chronische Pankreatitis sein. Später entwickeln sich meistens Diarröh und Steatorrhö. Pathognomonisch für die pankreatogene Steatorrhö sind ölige Stühle, die bei keiner anderen Art von Steatorrhö vorkommen. Steatorrhö ist ein ausgesprochenes Spätzeichen. Mit dem Auftreten von Pankreasverkalkungen, Diabetes mellitus und schwerer exokriner Pankreasinsuffizienz verschwinden die Schmerzen meist spontan, solange keine lokalen Komplikationen bestehen (sog. ausgebrannte Pankreatitis).

► **Diagnostik.** Im Frühstadium ist die exokrine Pankreasinsuffizienz nur mittels relativ aufwendiger Funktions- tests zu erfassen. Radiologisch (Pankreaszielaufnahmen oder CT) können bei über 60 % der Patienten Pankreasver-

kalkungen festgestellt werden (► Abb. 33.38). Die Kalkkonkremente liegen vorwiegend im Pankreasgangsystem. Die Sonografie erlaubt den Nachweis grobschölliger Verkalkungen (► Abb. 33.39), ist aber weniger sensitiv bei Vorliegen feiner Verkalkungen.

Der diagnostische Wert der verschiedenen *bildgebenden Verfahren* (exkl. Kalknachweis) wird unterschiedlich beurteilt. Sonografie sowie ggf. Endosonografie und CT sind wertvoll für Diagnose und Verlaufsbeobachtung der akuten Pankreatitis (besonders bei protrahiertem Verlauf), zur Erfassung von Pseudozysten, Cholelitiasis, Pankreaskarzinom und zur Abklärung von Cholestase/Ikterus. Die MRCP bzw. ERCP wird vor allem eingesetzt bei ätiologisch ungeklärter rezidivierender Pankreatitis und präoperativ bei lokalen Pankreatiskomplikationen. In



**Abb. 33.39 Chronische Pankreatitis.** Sonografischer Befund mit großer Pseudozyste und multiplen Verkalkungen (beachte die typischen Schallschatten).

V

der Frühdiagnostik der unkomplizierten chronischen Pankreatitis ist die Aussage der bildgebenden Verfahren vor allem bezüglich der Differenzialdiagnose zur akuten Pankreatitis beschränkt.

► **Komplikationen.** Lokale Komplikationen sind bei chronischer Pankreatitis relativ häufig und umfassen Pseudozysten, pankreatogenen Aszites, Cholestase mit oder ohne Ikterus, Milzvenenthrombose, Duodenalstenose, gastrointestinale Blutung und Stenosierung oder Fistelbildung ins Kolon. Viele dieser lokalen Komplikationen kommen auch im Rahmen der akuten Pankreatitis vor.

► **Abgrenzung eines Pankreaskarzinoms.** Die Differenzialdiagnose zwischen chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom kann sehr schwierig sein. Bei Fehlen von Metastasen ist es selbst intraoperativ oft nicht möglich zu entscheiden, ob ein kleines Pankreaskarzinom mit Begleitpankreatitis oder eine chronische Pankreatitis vorliegt. Mit Ausnahme der papillennahen Karzinome, die früh zum Verschlussikterus führen und bei Radikaloperation Aussicht auf Heilung aufweisen, ist die Prognose der Pankreaskarzinome weiterhin sehr schlecht.

## Raumfordernde Prozesse im Pankreasbereich

Bei entzündlichen oder neoplastischen expansiven Pankreasprozessen stehen ebenfalls Schmerzen – meist Dauerschmerzen im Epigastrium – kombiniert mit Rückenschmerzen, im Vordergrund. Die Tumorexpansion kann sich auch durch Verschlussikterus oder Duodenalobstruktion manifestieren.

Klinisch kann ein runder, prallelastischer, scharf begrenzter Tumor im Oberbauch, vor allem bei Pseudozysten, palpabel sein.

Die wichtigsten Untersuchungsmethoden sind die Sonografie oder Endosonografie, CT oder MRT, ggf. mit Punktion.

## Pankreaszysten

Hier unterscheidet man

- kongenitale Pankreaszysten, gelegentlich assoziiert mit Nieren- und Leberzysten,
- Zystadenome,
- Retentionszysten (Erweiterung des präformierten drüsigen Hohlraumsystems infolge Gangobstruktion) und
- Pseudozysten (Folge einer lokalen Pankreasgewebeschmelzung und ohne Epithelauskleidung).

Zwischen Retentions- und Pseudozysten bestehen fließende Übergänge, sodass diese Unterscheidung von geringer praktischer Bedeutung ist.

► **Klinik.** Zysten und Pseudozysten sind häufige Komplikationen der akuten wie der chronischen Pankreatitis, wobei die Grunderkrankung gelegentlich asymptomatisch verlaufen kann. Pseudozysten treten bei akuter Pankreatitis in etwa 15 % auf, typischerweise nach 1–4 Wochen.

### Merke

M!

Amylase-/Lipaseerhöhung über 10 oder mehr Tage nach Beginn einer Pankreatitis, verbunden mit Entzündungszeichen wie Fieber, Leukozytose und erhöhter Blutsenkungsreaktion, sind häufig Hinweis auf eine Pseudozyste.

Pseudozysten neigen zu Komplikationen wie Abszessbildung, Einblutung, evtl. mit Haemosuccus pancreaticus, Durchbruch in die Nachbarorgane mit gastrointestinaler Blutung, Verschlussikterus, Duodenalstenose oder Milzvenenthrombose. Treten Aszites oder Pleuraerguss mit hohem Eiweiß- und Amylasegehalt im Anschluss an eine Pankreatitis auf, liegt häufig eine Pseudozyste vor.

Selten einmal können sich Pseudozysten über die Grenzen des Abdomens (z.B. via Mediastinum in den Supraklavikularbereich) ausdehnen und sich dann klinisch und radiologisch im Thoraxbereich als Mediastinal-, Herz- und Lungenveränderungen bzw. Ergüsse präsentieren.

► **Diagnostik.** Größere Pseudozysten lassen sich als prallelastische Tumoren palpieren. Sonografisch sind Zysten von über 2 cm Durchmesser meist erfassbar. Bei Wachstum oder Persistenz einer Zyste muss in der Regel chirurgisch oder endoskopisch-interventionell drainiert werden. Zysten können sich aber auch spontan zurückbilden. Mittels MRCP oder ERCP ist es oft möglich, präoperativ auch kleinere Zysten darzustellen, falls diese mit dem Pankreasgangsystem in Verbindung stehen (► Abb. 33.40). Bei frischen Pseudozysten mit Zeichen der aktiven Entzündung sollte eine ERCP jedoch nicht durchgeführt werden.



**Abb. 33.40 Pankreasschwanzpseudozyste.**  
Endoskopische retrograde Pankreatikografie.

## Pankreaskarzinom

► **Epidemiologie, Lokalisation.** Die Beschwerden bei Pankreaskarzinom sind wenig spezifisch. Diese Diagnose ist stets in Betracht zu ziehen, wenn bei Abdominalbeschwerden und älteren Patienten (Durchschnittsalter 55 Jahre, Männer doppelt so häufig betroffen wie Frauen) keine Anhaltspunkte für Magen- oder Lebererkrankungen vorliegen. Risikofaktoren für das Pankreaskarzinom sind wenig definiert, schwere Raucher scheinen häufiger betroffen als Nichtraucher.

Über 90 % der Pankreaskarzinome sind duktale Adenokarzinome. Inselzellkarzinome machen nur einen geringen Anteil aus. Das Pankreaskarzinom findet sich in etwa 70 % im Pankreaskopf, in 20 % im Korpus und selten im Pankreasschwanz. Je nach Größe und Lage des Tumors variieren die klinischen Zeichen und Symptome.

► **Klinik und Diagnostik.** Beim *Pankreaskopfkarzinom*, vor allem bei periampullärer Lokalisation, ist die Trias von *Schmerz, Gewichtsabnahme und progredientem Verschlussikterus* mit Dunkelfärbung des Urins, acholischem Stuhl und Pruritus typisch. Eine vergrößerte, palpable Gallenblase (*Courvoisier-Zeichen*, < 50 % der Fälle) spricht für extrahepatischen Tumorverschluss. Ein sog. schmerzloser Ikterus findet sich nur bei etwa 25 % der Patienten. Die Erweiterung der Gallenwege bei extrahepatischem Verschluss ist sonografisch meist nachweisbar. Die Tu-

morlokalisation erfordert in der Regel eine CT oder eine MRT/MRC bzw. bei Cholestase eine ERCP oder perkutane transhepatische Cholangiografie (PTC). Zur Artdiagnose ist eine sonografisch oder endosonografisch gezielte Punktion bzw. CT-gesteuerte Biopsie erforderlich. Bei potenziell resezierbaren Tumoren sollte wegen der Gefahr der Verschleppung von Tumorzellen keine Biopsie durchgeführt werden. Hier kann ggf. die Positronenemissionstomografie kombiniert mit einer CT (PET-CT) zur Differenzierung zwischen entzündlicher und neoplastischer Läsion nützlich sein.

*Schmerzen und Gewichtsabnahme ohne Ikterus* sind initiale Symptome für *papillenferne Karzinome*. Der Schmerz, zu Beginn intermittierend, später andauernd, lokalisiert sich in den Oberbauch, vorwiegend links und strahlt typischerweise in den Rücken aus. Verstärkung der Schmerzen im Liegen und Besserung beim Aufstehen und Vornüberücken sind typisch, werden aber auch bei chronischer Pankreatitis beobachtet.

*Pankreatitisschübe* infolge Gangobstruktion können Erstmanifestation eines Pankreaskarzinoms sein. Zeichen von Malassimilation, vor allem Diarröh, Steatorrhö und Gewichtsverlust, können gelegentlich anderen Tumormanifestationen um Monate vorausgehen.

Eine *Thrombophlebitis migrans* ist in weniger als 10 % der Fälle vorhanden. Selten ist ein Pankreaskarzinom oder auch eine akute Pankreatitis Ursache einer *Panniculitis nodularis* (Pfeifer-Weber-Christian).

Amylase und Lipase liegen praktisch immer im Normbereich, außer in den Fällen, die sich unter dem Bild einer Pankreatitis manifestieren. Die Tumormarker CEA und CA 19-9 sind häufig erhöht, wobei Letzterer relativ spezifisch ist für Pankreaskarzinom.

► **Andere Tumoren des Pankreas.** Die seltenen *Zystadenome* und *Zystadenokarzinome* kommen vor allem bei Frauen im mittleren Alter vor. Hauptsymptom ist ein palpabler Tumor im Oberbauch.

Neuroendokrine Tumoren des Pankreas werden in Kap. 11.4.4 abgehandelt.

## Literatur

V

- [1] Ammann RW, Heitz PU, Klöppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicopathological long-term study. *Gastroenterology* 1996; 111: 224–231
- [2] Ammann RW, Müllhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 116: 1132–1140
- [3] Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351: 659–664
- [4] Brugge WR, van Dam J. Pancreatic and biliary endoscopy. *N Engl J Med* 1999; 341: 1808–1816
- [5] Desnick RJ, Anderson KE. Heme biosynthesis and its disorders: porphyrias and sideroblastic anemias. In: Hoffman R, Benz Ej, Shattil SJ et al., eds. *Hematology: Basic Principles and Practices*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone 1995
- [6] Drossman DA, Camilleri M, Mayer E et al. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 2108–2131
- [7] Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2419–2426
- [8] Flasar MH, Goldberg E. Acute abdominal pain. *Med Clin North Am* 2006; 90: 481–503
- [9] Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute Technical Review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2022–2044
- [10] Frossard JL, Nicolet T. Chronische Pankreatitis und Pankreasinsuffizienz. *Schweiz Med Forum* 2007; 7: 75–80
- [11] Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med* 2008; 359: 928–937
- [12] Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605–1617
- [13] Hohenberger P, Gretschel S. Gastric cancer. *Lancet* 2003; 362: 305–315
- [14] Horwitz BJ, Fisher RS. The irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2001; 344: 1846–1850
- [15] Huber W, Schmid RM. Akute Pankreatitis: Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl* 2007; 104: A1832–1842
- [16] Lankisch PG, Mahlke R, Lübbers H. Das akute Abdomen aus internistischer Sicht. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: A2179–2188
- [17] Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480–1491
- [18] Mayer EA. Clinical practice. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358: 1692–1699
- [19] McColl KEL. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1597–1604
- [20] Niedergethmann N, Post S. Differenzialdiagnose des Oberbauchschermerzes. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: A862–871
- [21] Nordmann Y, Puy H, Deybach JC. The porphyrias. *J Hepatol* 1999; 30: 12–16
- [22] Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 417–429
- [23] Rösch T, Ell C. Derzeitige Bewertung der Kapselendoskopie in der Diagnostik von Dünndarmerkrankungen. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 247–259
- [24] Schaub N, Schaub N. Reizdarmsyndrom. *Schweiz Med Forum* 2012; 12: 505–513
- [25] Schaub N, Weber J. Schmerzen im Oberbauch. *Schweiz Med Forum* 2009; 9: 520–525
- [26] Tack J, Talley NJ, Camilleri M et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1421–1434
- [27] The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17: 25–31
- [28] van Dam J, Brugge WR. Endoscopy of the upper gastrointestinal tract. *N Engl J Med* 1999; 341: 1738–1748
- [29] Whitcomb DC. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 2142–2150
- **Standardwerke**
- [30] Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th. ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2010
- [31] Riemann JF, Fischbach W, Galle PR, Mössner J, Hrsg. *Gastroenterologie*. Stuttgart: Thieme; 2008

## Schmerzen der Extremitäten

### Kapitel 34

34.1	Einführung	1072
34.2	Arm- und Beinschmerzen neurogener Art	1078
34.3	Schmerzen bei Erkrankungen der Gefäße	1094
34.4	Schmerzen bei Erkrankungen der Knochen	1122



# 34 Schmerzen der Extremitäten

E. Battegay, P. S. Sándor, M. Weller, U. Hoffmann, F. Tató, M. E. Kraenzlin, F. Jakob

## 34.1 Einführung

E. Battegay

### 34.1.1 Überblick und Einteilung

#### Kernpunkte



- Neurologische oder psychiatrische/psychosomatische (Mit)Ursachen von Schmerzen können bei Störungen der Kraft oder Sensibilität, Rückenschmerzen in einem spezifischen Wirbelsäulenbewegungssegment, Schmerzen in einem spezifischen Dermatom oder Nervengebiet oder psychiatrischer Morbidität mit somatoformen Anteilen vermutet werden.
- Auf eine chronische arterielle Minderperfusion weisen fehlende Arm- oder Fußpulse, eine Claudicatio intermittens, eine bekannte Atherosklerose oder deren Risikofaktoren, vor allem Diabetes und Rauchen, hin.
- Für einen akuten arteriellen Verschluss sprechen die 5 P (Pain, Pulselessness, Paleness, Paresthesia, Paralysis und vielleicht als 6. P: Prostration, also schwere Reduktion des Allgemeinzustandes oder gar Schock) und eine vorhandene Ursache einer Embolie wie z. B. ein Vorhofflimmern.
- Hinweise für eine tiefe Venenthrombose oder venöse Abflussstörung sind eine deutliche Unterschenkelumfangsdifferenz ( $\geq 3$  cm), Unterschenkelödem, erweiterte oberflächliche Venenstränge, schmerzhafte tiefe Venenstränge, frühere Venenthrombose, Immobilisation, Paralyse/Parese, aktive Krebserkrankung. Dagegen spricht eine mögliche alternative Diagnose, z. B. eine rupturierte Baker-Zyste.
- Einseitige Schmerzen mit Lokalisation in die Knochen oder die Muskeln deuten auf einen lokalen pathologischen Prozess hin, wie z. B. eine Osteomyelitis, oder auch auf ein lokales Problem als Folge eines generellen Leidens, z. B. eine Fraktur bei Osteoporose oder eine Metastase bei Bronchuskarzinom.
- Symmetrische Beschwerden sprechen eher für eine Systemerkrankung.
- Schwellungen der Gelenke (Synovia), ein Gelenkerguss, Schmerhaftigkeit der Gelenke (Arthralgien), spezifische Lokalisation des Schmerzes (z. B. in der Leiste bei Coxarthrose) und spezifische Formen des Hinkens sowie Anlaufschmerz weisen auf eine Gelenkproblematik hin.
- Schmerzen an den Extremitäten können auch Resultat viraler Infekte sein, wie z. B. eines Zoster oder typischerweise einer Infektion mit Influenzaviren.

Der Begriff Schmerzen der Extremitäten – oder etwas genauer „Beinschmerzen“ oder „Armschmerzen“ – ist als Basis für eine zielführende Differenzialdiagnose zu breit und daher letztlich wenig hilfreich. Denn unter den Oberbegriffen Armschmerz und Beinschmerz finden sich zu viele mögliche Diagnosen, sodass noch keine spezifischen und weiterführenden differenzialdiagnostischen Überlegungen möglich sind.

Das Teilkapitel 34.1 soll deshalb als ein Grobraster den differenzialdiagnostischen Pfad in die verschiedenen anderen Unterkapitel (Kap. 34.2: Arm- und Beinschmerzen neurogener Art, Kap. 34.3: Schmerzen bei Erkrankungen der Gefäße, Kap. 34.4: Schmerzen der Knochen) oder in andere Kapitel (z. B. Kap. 35: Schmerzen bei Erkrankungen der Gelenke, Kap. 22: Fieber, Kap. 30: Angst und affektive Störungen) erleichtern, in denen dann die weitere Differenzialdiagnose aufgeschlüsselt und auf Diagnosen heruntergebrochen wird. Zudem sollen die Ausführungen dieses Abschnitts einige sehr häufige und relevante Diagnosen bereits rasch vermuten lassen.

Als Basis einer differenzialdiagnostischen Grobtriage soll die Beschreibung des Schmerzes möglichst präzise und spezifisch sein, z. B. „Wadenschmerzen rechts“, „Rückenschmerzen auf Höhe L4/5 und Schmerzen am lateralen Fußrand links“, „passagere Gelenkschmerzen der Knie beidseits“ oder „beidseitige sockenförmige brennende Fußschmerzen“. Damit werden differenzialdiagnostische Überlegungen sehr rasch eingegrenzt, mögliche Ursachen wesentlich besser fassbar und eine Feintriage in die Erkrankungen der nachfolgenden Teilkapitel oder anderer Kapitel möglich.

Neben dem Schmerz sollen zusätzliche Symptome gesucht und benannt werden, wie z. B. eine Schwellung eines Gelenkes, eine Beinumfangsdifferenz oder Affektionen der Haut. Symmetrische Gelenkprobleme, ein allgemeines Krankheitsgefühl, Fieber oder Nachtschweiß zeigen ein systemisches Problem oder ein systemisch gewordenes lokales Problem an. Meist ignoriert werden multiple somatoforme Symptome bei psychiatrischen oder psychosomatischen Störungen, wie z. B. einer Depression oder einer Angststörung, sei es eine nicht näher eingrenzbare oder eine Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie oder eine somatoforme Schmerzstörung.

Auch bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung muss daran gedacht werden, dass zusätzlich eine somatische Erkrankung aufgetreten sein könnte, oder umgekehrt muss bei Patienten mit einer somatischen Erkrankung zusätzlich eine psychiatrische in Erwägung gezogen werden. Denn sowohl Schmerzen als auch eine Einschränkung von Bewegungsmöglichkeit oder Bewegungsumfang, also eine Reduktion der Funktionalität, be-



günstigen das Auftreten von Depression und Angst. Das Auftreten einer somatischen Störung, wie z.B. unspezifischer degenerationsbedingter lumbaler Rückenschmerzen, und gleichzeitig einer Depression – also eine typische Multimorbiditätsdyade – ist besonders häufig und ein Teufelskreis. Die Depression begünstigt im Normalfall eine besondere Schmerzempfindlichkeit und mangelnde Initiative zur Bewegung, und die chronischen Schmerzen, der Bewegungsmangel und die Einschränkung der Bewegungsfreiheit begünstigen wiederum die Depression. Schmerzen sind dann letztendlich nicht mehr sicher den degenerativen Veränderungen, der muskulären Dekonditionierung oder den somatoformen Aspekten einer Depression zuordenbar.

### 34.1.2 Differenzialdiagnostisches Management

► **Neurologische und psychiatrische Ursachen.** Neurologische oder psychiatrische/psychosomatische Ursachen von Schmerzen der Extremitäten können irgendwo auf dem Weg vom Hirn zu den Nervenendigungen entstehen.

Auf einen Schmerz mit *neurologischer* Ursache weisen fokale neurologische Ausfälle hin, z.B. im Ausbreitungsgebiet eines spezifischen Nervs oder in einem spezifischen radikulären Ausbreitungsgebiet (L4, L5, S1), oft in Kombination mit entsprechenden motorischen Ausfällen, Sensibilitätsstörungen und Ausfällen von Reflexen. Oft, aber nicht immer bestehen dann auch spontane oder in einem spezifischen Wirbelbewegungssegment auslösbare Schmerzen. Generell deuten fehlende Reflexe ebenfalls auf eine neurologische Ursache hin. Infiltration eines entzündlichen oder neoplastischen Prozesses in einen Nervenplexus oder eine Lumbalkanalstenose werden manchmal lange verkannt, weil Schmerzen oder Sensibilitätsstörungen oft nicht ganz genau einem radikulären Ausbreitungsgebiet oder Dermatom zugeordnet werden können. Schmerzen in einem spezifischen Dermatom oder Nervengebiet, oft in Kombination mit Störungen der Sensibilität oder der Kraft der entsprechend versorgten Muskeln, weisen ebenfalls auf neurologische Ursachen hin. Ein gutes Beispiel ist die Meralgia paraesthetica mit Schmerzen am lateralen Oberschenkel bei Einengung des N. cutaneus femoris lateralis. Bei Polyneuropathie kommt es zu socken- oder handschuhförmigen Sensibilitätsstörungen in Kombination mit Ausfällen der peripheren Reflexe und oft brennenden Schmerzen.

Ebenfalls als Hinweis auf eine neurologische Ursache dienen kann eine Blasenfunktionsstörung oder eine Cauda-equina-Symptomatik, die allerdings meist nur partiell ausgebildet ist (radikuläre Schmerzen, „Reithosenanästhesie“, Harn- und Stuhlinkontinenz bzw. reduzierter Sphinktertonus, beeinträchtigte Reflexe und meist periphere motorische Defizite).

Verschiedene *psychiatrische* Morbiditäten gehen typischerweise mit somatoformen Anteilen einher, z.B. eine somatoforme Schmerzstörung, eine Depression oder eine Angststörung. Diese Störungen treten oft auch in Kombination mit somatischen Erkrankungen auf, und die Zuordnung der Symptome, z.B. radikuläre Problematik versus somatoforme Schmerzstörung, ist manchmal schwierig oder unmöglich. Differenzialdiagnostisch wegweisend sind dabei vor allem Anamnese und klinischer Untersuchungsbefund und meist weniger die Bildgebung, die ja unabhängig von Symptomen bei sehr vielen Menschen in der zweiten Lebenshälfte degenerative Veränderungen oder Diskushernien identifiziert.

► **Arterielle Ursachen.** Auf eine chronische arterielle Minderperfusion weisen fehlende Arm- oder Fußpulse, ein pathologischer Allen-Test (Arme) oder Ratschow-Test (Beine), eine Claudicatio intermittens, eine bekannte Atherosklerose oder lange unkontrollierte kardiovaskuläre Risikofaktoren, vor allem Diabetes und Rauchen.

An einen akuten arteriellen Verschluss lassen die 5 P denken (Pain, Pulselessness, Paleness, Paresthesia, Paralysis und vielleicht als 6. P: Prostration, also schwere Reduktion des Allgemeinzustandes oder gar Schock) und eine mögliche Emboliequelle, wie z.B. bei Vorhofflimmern. Dies gilt insbesondere für Patienten, die bei Vorhofflimmern nicht antikoaguliert werden können oder deren Vorhofohren als Quelle der Embolien bei Kontraindikation für Antikoagulation nicht verschlossen wurden. Der vollständige Schutz vor Embolie tritt erst Tage bis einzelne Wochen nach Beginn der Antikoagulation ein.

► **Venöse Ursachen.** Für eine tiefe Venenthrombose oder venöse Abflussstörung sprechen eine deutliche Unterschenkelumfangsdifferenz ( $\geq 3$  cm), ein Unterschenkelödem, erweiterte oberflächliche Venenstränge, schmerzhafte tiefe Venenstränge, frühere Venenthrombose, Immobilisation (z.B. eine lange und vielstündige Flug- oder Busreise, Gipsimmobilisation), Paralyse/Parese, aktive Krebserkrankung. Gegen eine venöse Affektion spricht eine mögliche alternative Diagnose, z.B. eine rupturierte Baker-Zyste. Allerdings begünstigt eine rupturierte Baker-Zyste auch das Entstehen einer Thrombose, und beide Diagnosen treten deshalb recht häufig in Kombination auf. Die genannten eine Venenthrombose begünstigenden Faktoren und die Zeichen einer Venenthrombose sowie die Berücksichtigung möglicher alternativer Diagnosen sind im sog. Wells-Score zusammengefasst. Dieser Score beschreibt mit einem Punktesystem die Wahrscheinlichkeit, dass eine Venenthrombose vorliegt.



► **Einseitige vs. beidseitige Schmerzen.** Einseitige Schmerzen mit Lokalisation in die Knochen oder die Muskeln sprechen für einen lokalen pathologischen Prozess, wie z. B. eine Osteomyelitis oder einen Morbus Paget. Einseitige Schmerzen können auch auf ein lokales Problem als Folge eines generellen Leidens hinweisen, z. B. eine spontane Fraktur bei Osteoporose oder eine Metastase bei einem Bronchuskarzinom. Symmetrische Beschwerden sprechen eher für eine Systemerkrankung, bei Knochenschmerzen z. B. für einen Vitamin-D- oder bei Gelenkbeschwerden für einen Eisenmangel oder eine systemische Entzündungserkrankung (s. Kap. 22). Sehr häufig treten symmetrische, rumpfnahe Muskelschmerzen oder Schmerzen in großen Muskeln als Nebenwirkung einer Therapie mit Statinen auf.

► **Schmerzlokalisation.** Die Lokalisation eines Schmerzes erlaubt richtungsweisende differenzialdiagnostische Überlegungen. Schmerzen der „Hüfte“ (es ist mit dem Patienten jeweils genau zu klären, was er darunter versteht), also lateral im Bereich des Trochanter des Femurs und/oder inguinale Schmerzen, können Ausdruck eines Problems der Hüfte oder benachbarter Strukturen sein. Dazu gehören eine Coxarthrose, eine septische, entzündliche oder degenerative Arthritis, eine Bursitis, Luxation, Radikulopathie (L4), Fraktur oder Tumor bzw. Metastase. Knieschmerzen können ein Hinweis auf Gonarthrose, Bursitis, septische oder nicht septische Arthritis, eine Verletzung oder Überdehnung einer Kniestruktur oder umliegender Gewebe, eine Baker-Zyste oder eine Radikulopathie (L4) sein. Bei den Sprunggelenken sind ebenfalls Arthrosen häufig, Gicht, Tendosynovitiden (u. a. der Achillesssehne) und Verletzungen bzw. Überdehnungen von Bändern und Gelenkkapseln. Bei Schmerzen im Fuß muss wiederum an Arthrosen, Dislokationen, Frakturen (u. a. Ermüdungsfrakturen), Gicht (insbesondere Podagra, also im Zehengrundgelenk), Fußdeformitäten (Hallux valgus, Plattfuß etc.), Morton-Neuralgie, plantare Fasziitis, Radikulopathie (L5: Fußrücken, S1: lateraler Fußrand), Tarsaltunnelsyndrom und Tabes dorsalis gedacht werden. Besonders schwierig ist die Diagnose eines Problems im Iliosakralgelenk. Die Schmerzen strahlen oft relativ „unspezifisch“ in das Bein aus und die Zuordnung der Schmerzursache zum Iliosakralgelenk und dessen Ligamenten kann meist erst mit entsprechenden Bewegungstests erkannt werden. Ist die Zuordnung gelungen, kann die weitere Diagnostik in Richtung Ätiologie erfolgen (traumatisch bzw. Gelenkdysfunktion versus entzündlich, z. B. ankylosierende Spondylitis, Arthritis bei Psoriasis, entzündlicher Darmerkrankung, Brucellose).

► **Gelenke.** Schwellungen der Gelenke (Synovia), ein Ge- lenkerguss, Schmerhaftigkeit der Gelenke (Arthralgien), spezifische Lokalisation des Schmerzes (z. B. in der Leiste bei Coxarthrose) und spezifische Formen des Hinkens sowie Anlaufschmerz weisen auf eine Gelenkproblematik.

► **Virale Infekte.** Schmerzen an den Extremitäten können auch das Resultat viraler Infekte sein, z. B. eines Herpes zoster. Diese Schmerzen können bis zu einer Woche vor Erscheinen der typischen Hautsymptome (Bläschen) auftreten und sind dann immer wieder für eine Überraschung gut. Typischerweise führen auch andere virale Infektionen, z. B. eine Influenza, zu Gliederschmerzen, also Schmerzen der Extremitäten, meist in Kombination mit Rückenschmerzen und Fieber.

► **Systematisches Vorgehen.** ► Abb. 34.1 zeigt den „Clinical Pathway“, das systematische diagnostische Vorgehen, bei Schmerzen der Extremitäten. ► Abb. 34.2 fasst die wichtigsten Ursachen und die Hinweise auf die jeweilige Genese zusammen.

## Literatur

- [1] Cardell DL, O'Rourke JE. Foot and Ankle Pain. In: Henderson MC, Tierney LM, Smetana GW, eds. The Patient History: An Evidence-based Approach to Differential Diagnosis. 2<sup>nd</sup> ed. New York: McGraw Hill Lange; 2012: 589–598
  - [2] Leg pain. In: Professional Guide to Signs and Symptoms, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins; 2011: 418–420
  - [3] Monach PA. Hip Pain; Knee Pain; Foot Pain. In: Mushlin SB, Greene HL, eds. Decision Making in Medicine: An Algorithmic Approach. 3<sup>rd</sup>. ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009: 526–527; 530–531; 532 – 533
  - [4] O'Rourke JE, Cardell DL. Knee and Calf Pain. In: Henderson MC, Tierney LM, Smetana GW, eds. The Patient History: An Evidence-based Approach to Differential Diagnosis. 2<sup>nd</sup> ed. New York: McGraw Hill Lange; 2012: 577–587
  - [5] Wittich CM, Ficalora RD. Buttock, Hip and Thigh Pain. In: Henderson MC, Tierney LM, Smetana GW, eds. The Patient History: An Evidence-based Approach to Differential Diagnosis. 2<sup>nd</sup> ed. New York: McGraw Hill Lange; 2012: 565–575
- **Websites**
- [6] Mayo Clinic: Arm pain: <http://www.mayoclinic.org/symptoms/arm-pain/basics/definition/sym-20050870>; Stand: 13.07.2016
  - [7] Mayo Clinic: Leg pain: <http://www.mayoclinic.org/symptoms/leg-pain/basics/causes/sym-20050784>; Stand: 13.07.2016

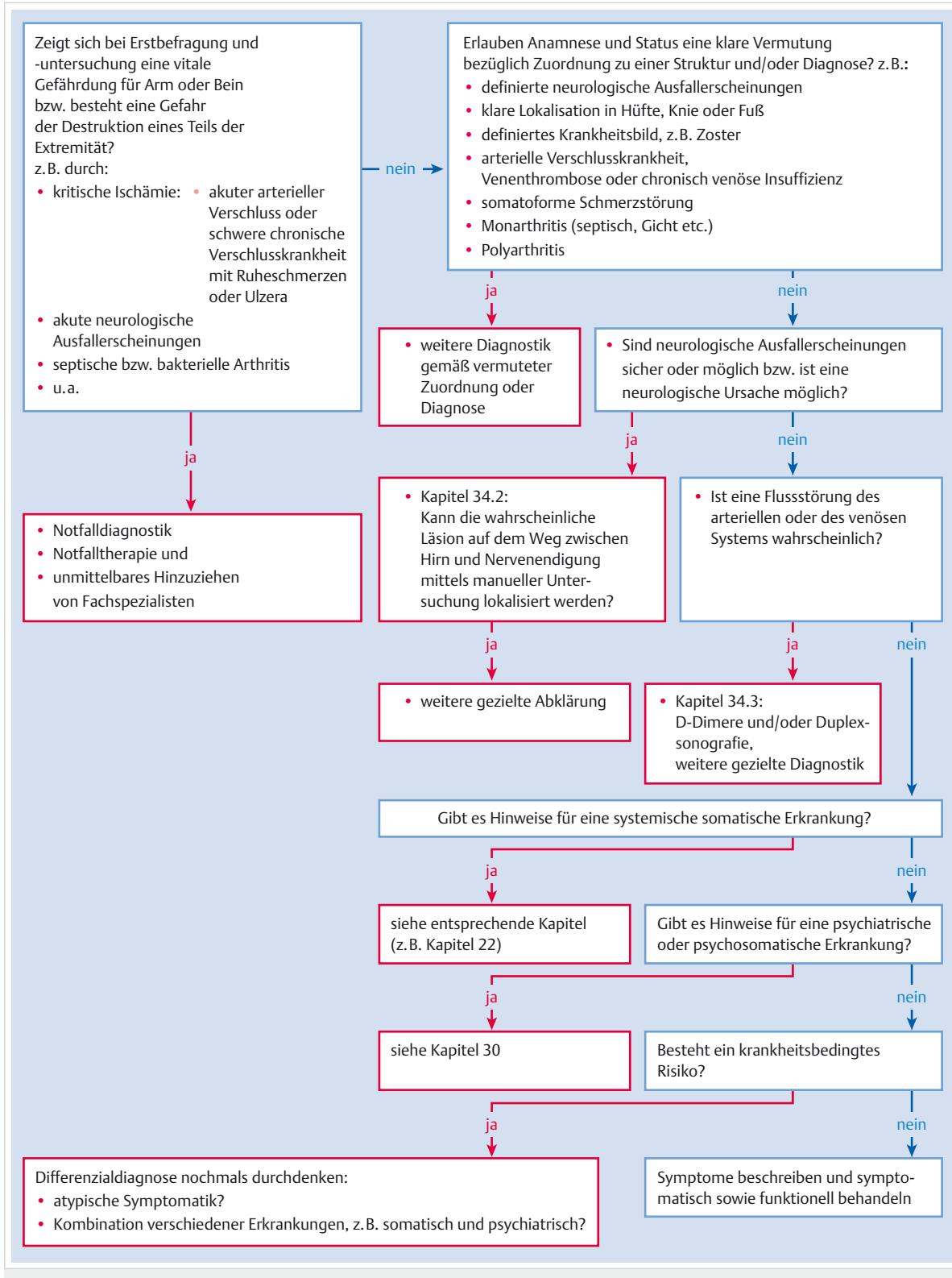


Abb. 34.1 Clinical Pathway bei Schmerzen der Extremitäten.



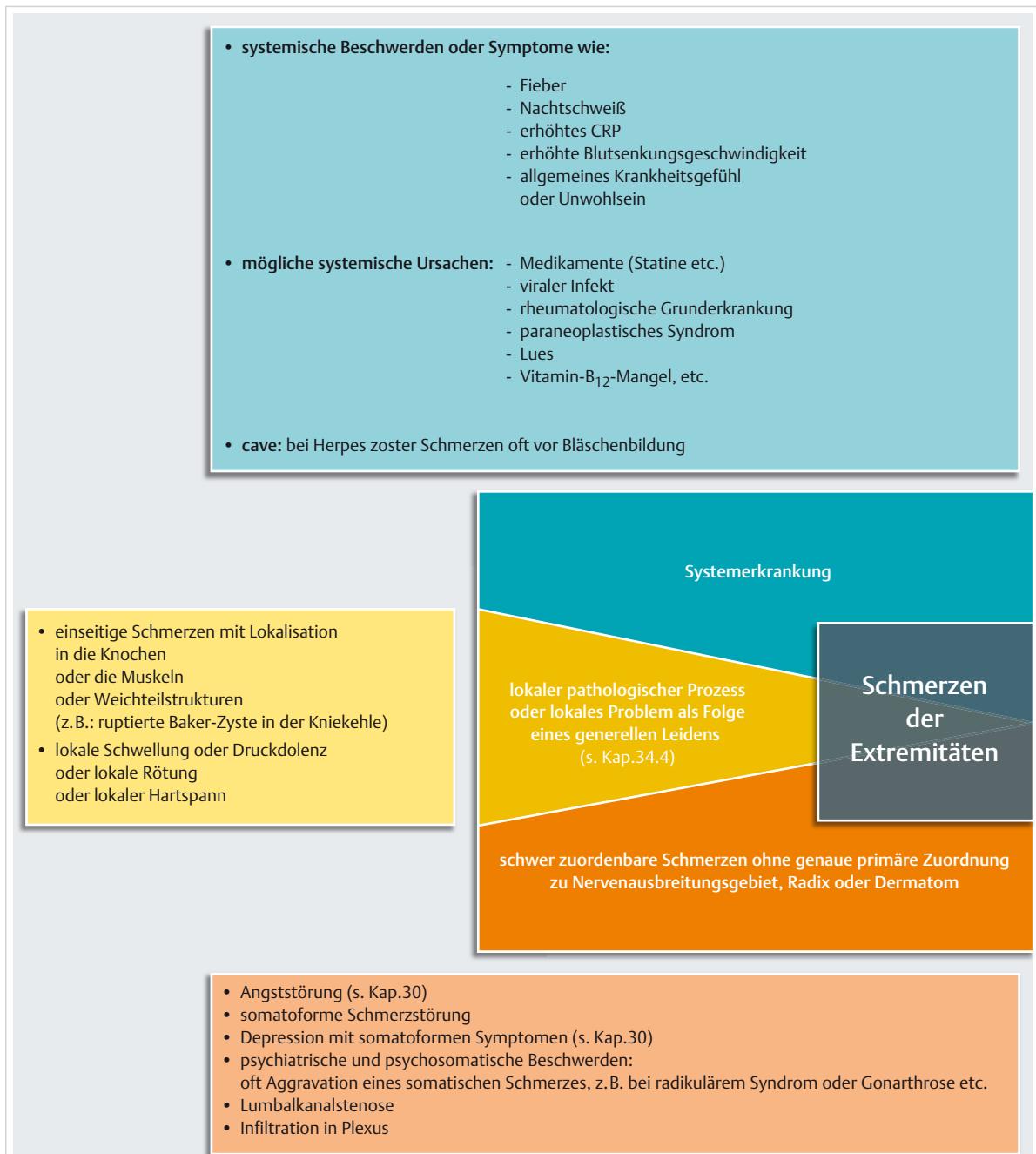


Abb. 34.2 Synopse der häufigsten Ursachen für Schmerzen der Extremitäten. CRP: C-reaktives Protein.

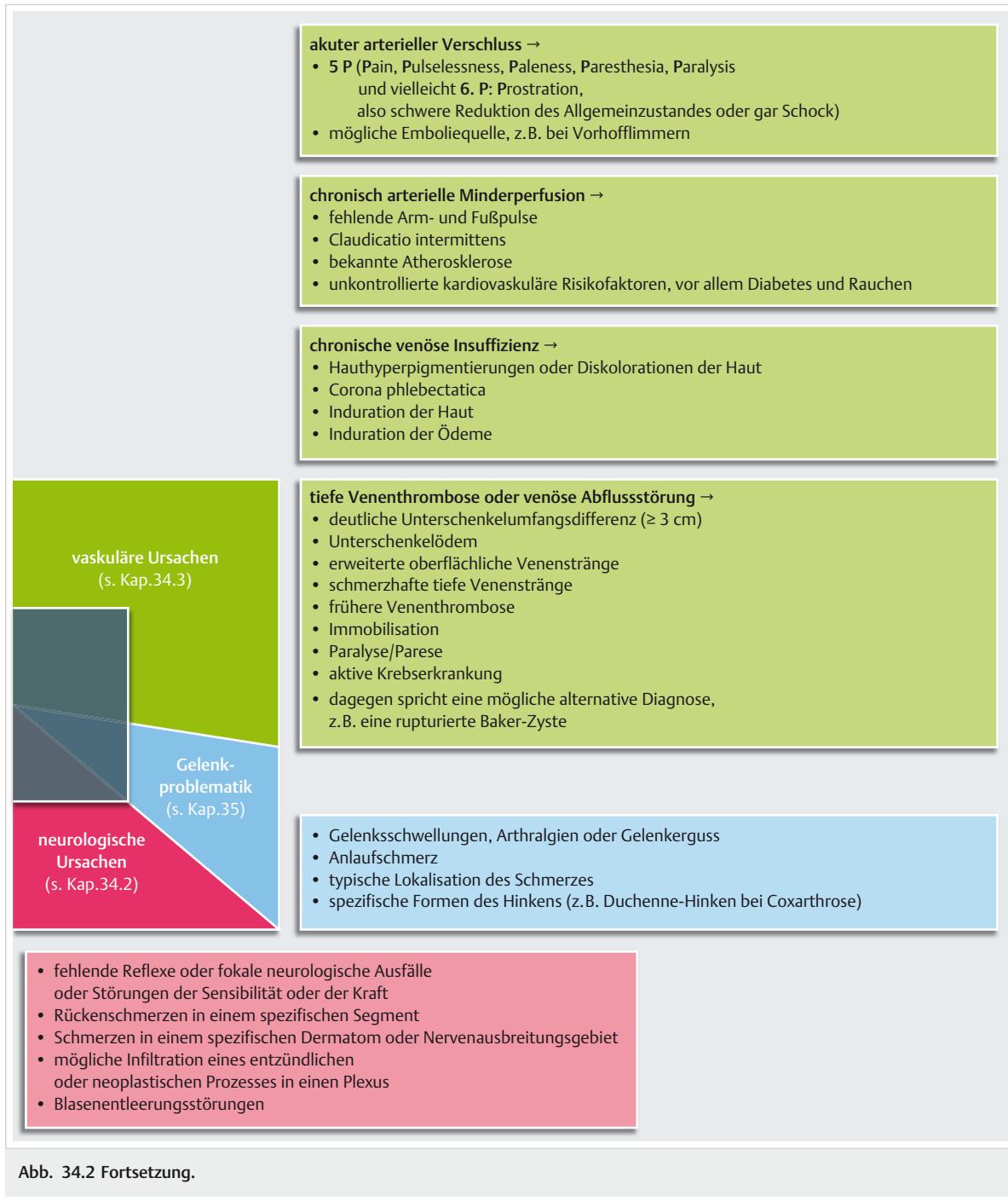


Abb. 34.2 Fortsetzung.





## 34.2 Arm- und Beinschmerzen neurogener Art

P. S. Sándor, M. Weller

### 34.2.1 Überblick und Einteilung

#### Kernpunkte

- Neurogene Schmerzen werden durch primäre Erkrankung, Verletzung oder Funktionsstörung nervaler Afferenzen ausgelöst. Der radikuläre Schmerz oder Wurzelschmerz ist der klinisch bedeutsamste „neurogene“ Schmerz.
- Die meisten neurogenen Schmerzen weisen einen „neuralgiformen“ Charakter auf, d. h. sie sind brennend oder elektrisierend, können aber auch stechend, ziehend oder dumpf sein.
- Häufig sind Missemmpfindungen wie Kribbeln/Stechen sowie neurologische Befunde im Ausbreitungsgebiet der Schmerzen vorhanden. Bei Wurzel- oder peripheren Nervenschmerzen liegen Fühlminderungen, oft aber auch Überempfindlichkeiten, wie Dysästhesie oder Allodynie vor.
- Neuralgiforme Schmerzen können weiteren pathologischen Befunden im Schmerzbereich vorausgehen, z. B. bei der Zosterradikulitis.
- Provokationstests wie Dehnschmerz (z. B. N. femoralis), Druckpunkte (Valleix-Druckpunkte im N.-ischadicus-Verlauf) und Tinel-Zeichen (z. B. N. cutaneus femoris lateralis bei Meralgia paraesthesia) können bei Läsionen des peripheren Nervensystems diagnostisch hilfreich sein.



#### Definition

Unangenehme, schlecht ertragbare Körperempfindungen werden mit Ausnahme von Sonderformen (Juckreiz, Brennen, Kribbeln) gemeinhin als Schmerz bezeichnet. Als neurogen werden Schmerzen definiert, die durch primäre Erkrankung, Verletzung oder Funktionsstörung nervaler Afferenzen verursacht sind. Zu ihnen zählt auch der radikuläre Schmerz oder Wurzelschmerz.



#### Einteilung und Ursachen

Die Differenzialdiagnose des Leitsymptoms neurogener Schmerz umfasst neurologische Krankheiten und Syndrome mit prodromalen oder begleitenden neurogenen Schmerzen, aber auch internistische und rheumatologische sowie vereinzelt auch gynäkologische, urologische und dermatologische Schmerzsyndrome. ► Tab. 34.1 fasst die wichtigsten Ursachen neurogener Schmerzen zusammen. ► Tab. 34.2 zeigt die häufigsten und einige sehr sel-

tene, folgenreiche Ursachen von Arm- und Beinschmerzen neurogener Art.

### 34.2.2 Differenzialdiagnostisches Management

#### Symptomatik

- **Schmerzcharakteristik.** Neurogene Schmerzen lassen sich in der Regel gut von anderen Schmerzen abgrenzen, wobei verschiedene klinische Kriterien hilfreich sein können (► Tab. 34.3). Ihre diesbezügliche Sensitivität und Spezifität wird eingeschätzt und mit niedrig (+), mittelgradig (++) und hoch (+++) beziffert.
- Die meisten neurogenen Schmerzen haben bestimmte Eigenschaften, die als „*neuralgiform*“ subsumiert werden: Sie sind von brennendem, elektrisierendem oder schneidendem Charakter, unabhängig davon, ob Läsionen oder Funktionsstörungen des zentralen oder des peripheren Nervensystems vorliegen und werden als besonders unangenehm beschrieben. Zudem sind sie oft *resistant gegenüber nichtsteroidalen Analgetika*.
- Neurogene Schmerzen können im *Ausbreitungsgebiet eines Nervs oder zentralnervöser afferenter Systeme* (Hinterwurzel, spinoretikulothalamische Projektionen, Hinterstränge, Thalamus, Corona radiata) lokalisiert sein. Entsprechend ist die spezielle *Somatotopik* neurogener Schmerzen diagnostisch wichtig. Zentrale Schmerzen sind häufig arm- oder beinübergreifend, vom Hemi-, Quadranten- oder Paratyp, seltener mono- oder tetramel (z. B. hohe Querschnittsläsion). Wurzel-, Plexus- oder Mononeuropathieschmerzen sind monomel, seltener quadrantisch; Polyneuropathieschmerzen sind meist distal, para- oder tetramel.
- Oft sind *Missemmpfindungen* wie Kribbeln/Stechen oder Gürtel-/Einschnür-/Schwellungsgefühl sowie *neurologische Befunde im Ausbreitungsgebiet* der Schmerzen vorhanden. Bei Schmerzen zentraler Ursache sind Hinterstrangfunktionsstörungen (Vibrations- und Positions-empfinden, Zahlerkennen) oder Fühlstörungen vom zentralen dissoziierten Typ als Zeichen der Vorderseitenstrangfunktionsstörung nachweisbar, also fehlende Schmerz- und Temperaturrempfindung bei erhaltener Berührungsempfindung. Bei Wurzel- oder peripheren Nervenschmerzen liegen Fühlminderungen vor, z. B. Hypästhesie und Hypalgesie, oft aber auch taktile Dysästhesie, Allodynie oder Hyperpathie (► Tab. 34.4).
- **Provokationstests** (► Tab. 34.3) können bei Läsionen des peripheren Nervensystems diagnostisch hilfreich sein, sind bezüglich des Läsionsortes aber vorsichtig zu interpretieren. Lasègue-Zeichen, Femoralis-Dehnschmerz und Armzug gelten als radikuläre Provokationsmanöver, können jedoch auch bei distaleren Nervenläsionen positiv sein, genauso wie es abnorme Tinel-Empfindlichkeit am distalen Nerv auch bei proximal lokalisierter Läsion gibt (Valleix-Punkte). Bei zentralen Schmerzsyndromen gibt es mit Ausnahme des Lhermitte-Zeichens bei Myelopathien keine vergleichbaren Tests.

**Tab. 34.1** Differenzialdiagnose neurogener Schmerzen der Arme und Beine.

Kategorie	Ursachen
zentrale Schmerzen	<ul style="list-style-type: none"> <li>multiple Sklerose</li> <li>Wallenberg-Syndrom bei Hirnstamminfarkt</li> <li>thalamisches Schmerzsyndrom (Déjerine-Roussy-Syndrom)</li> <li>A.-spinalis-anterior-Syndrom</li> <li>Syringomyelie</li> <li>Contusio cervicalis posterior</li> <li>funikuläre Myelose bei Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel</li> <li>Tabes dorsalis bei Syphilis</li> </ul>
Radikulopathien und Radikulitiden	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wurzelkompression bei degenerativen Veränderungen des Bewegungsapparates (radikuläre Syndrome)</li> <li>Tumoren und Metastasen</li> <li>Radikulitiden und Polyradikulitiden (inkl. Bannwarth-Syndrom bei Borreliose und sonstige Infektionen, Guillain-Barré-Polyradikulitis)</li> <li>neurologische Schulteramyotrophie (Parsonage-Turner-Syndrom)</li> </ul>
Plexusläsionen, Poly- und Mononeuropathien	<ul style="list-style-type: none"> <li>traumatische Läsion mit/ohne Neurom, Kausalgie</li> <li>Einklemmungs-/Druckneuropathie (Thoracic-Outlet-Syndrome, Karpaltunnelsyndrom, Pronator-teres-Syndrom, Sulcus-ulnaris-Syndrom, Piriformissyndrom, Meralgia paraesthetica, Digitalgia paraesthesia, Morton-Metatarsalgie, Tarsaltunnelsyndrom)</li> <li>Pancoast-Syndrom bei Bronchialkarzinom</li> <li>Neurinom</li> <li>Vaskulitis</li> <li>Plexitis/Neuritis</li> <li>Strahlenläsion</li> <li>iatrogene Plexus- oder Ischiadikusläsion</li> <li>Kaudaprozesse</li> <li>paroxymale diabetische asymmetrische Neuropathie</li> <li>Polyneuropathie (Alkohol, Vitaminmangel, Diabetes, HIV etc.)</li> </ul>
komplexe regionale Schmerzsyndrome	<ul style="list-style-type: none"> <li>Complex regional Pain Syndrome I und II</li> </ul>
Restless-Legs-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>idiopathisch oder symptomatisch</li> <li>Painful Legs and moving Toes</li> </ul>

**Tab. 34.2** Häufigste und seltene, folgenreiche Ursachen von neurogenen Arm- und Beinschmerzen (Auswahl).

Ursachen	Inzidenz (pro 10 <sup>5</sup> /Jahr)	Setting
<b>häufigste Ursachen</b>		
radikuläre Syndrome (Diskushernie, Spondylophyten)	häufig (> 100)	ambulant, Notfallstation
Karpaltunnelsyndrom	häufig (> 300)	ambulant
Polyneuropathie	häufig (> 100)	meist ambulant, Notfallstation
postherpetische Neuralgie	ca. 100	ambulant
Meralgia paraesthetica	ca. 40	ambulant
<b>seltene, folgenreiche Ursachen (Problem)</b>		
Guillain-Barré-Polyradikulitis (Atemlähmung)	ca. 5 (Alter > 70 Jahre)	Notfallstation, stationär
beginnendes A.-spinalis-anterior-Syndrom (Lähmung)	< 1	Notfallstation, stationär
komplexe regionale Schmerzsyndrome	ca. 20	ambulant

**Tab. 34.3** Neuralgiforme Schmerzen.

klinische Kriterien, die für neuralgiforme Schmerzen sprechen	Sensitivität	Spezifität
brennender Schmerzcharakter	++	+++
Zeitmuster paroxysmal/einschießend („neuralgiform“)	+	+++
Analgetikaresistenz	++	+
Schmerzausstrahlung in neurologische Projektionsareale (z.B. radikalär)	+	+++
Fühlstörung im schmerzhaften Areal	+	+++
Provokationstests: Armzug, Lasègue-Zeichen, Femoralis-Dehnschmerz, kostoklavikuläre Kompression, Valleix-Druckpunkte, Tinel-Zeichen (abnorme mechanische Erregbarkeit des Nervs)	+	++
+ : niedrig, ++ : mittelgradig, +++ : hoch		



**Tab. 34.4** Fühlstörungen und Schmerz: Begriffe und Definitionen.

Beschwerden (Anamnese, Symptome)	Befunde
<ul style="list-style-type: none"> <li>Taubheits-, Einschlafgefühl</li> <li>Missemmpfindungen <ul style="list-style-type: none"> <li>wenn spontan = Parästhesien, z. B. Brennen, Kribbeln, Gefühl der Einschnürung</li> <li>auf Berührung = Dysästhesien, z. B. Elektrisieren, Brennen, Sandgefühl</li> </ul> </li> <li>neuralgiforme Schmerzen <ul style="list-style-type: none"> <li>Dauerschmerz, oft bohrend oder schneidend, z. B. Wurzelschmerz</li> <li>lanzinerender Schmerz (paroxysmal), z. B. Trigeminusneuralgie, Fabry-Syndrom, Tabes dorsalis</li> <li>kausalgiformer Schmerz/Schmerz bei komplexen regionalen Schmerzsyndromen (brennend, oft fluktuierend)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypästhesie – Hypalgesie – Thermhypästhesie = erhöhte Reizschwelle bei normaler Empfindung der Modalität</li> <li>Hyperästhesie – Hyperalgesie = erniedrigte Reizschwelle bei normaler Empfindung der Modalität</li> <li>Dysästhesie = Missemmpfindung auf Berührungs- oder Schmerzeize, d. h. abnorm empfundene Modalität, nicht eigentlich schmerhaft, aber unangenehm</li> <li>Allodynie = Schmerzempfindung auf taktile Reize, d. h. abnorm empfundene Modalität (z. B. bei postzosterischer Neuropathie)</li> <li>Hyperpathie = inadäquat intensiver (meist brennender) Schmerz, abnorm überdauernd und abnorm ausgedehnt trotz erhöhter Reizschwelle</li> <li>Kausalgia = Brennschmerz bei residualer (schwerer) Nervenläsion, assoziiert mit autonomen Störungen, d. h. „Reflexdysestrophie“ (Complex regional Pain Syndrome)</li> <li>Pallanästhesie/-hypästhesie = aufgehobene/verminderte Vibrationsempfindung</li> </ul>

**Tab. 34.5** Einengung möglicher Differenzialdiagnosen von Arm- und Beinschmerzen neurogener Art bei Vorhandensein eines zweiten (Leit-)Symptoms. Hierbei ist die topografisch-neurologische Diagnostik mit der Zuordnung eines Läsionsortes in der Regel wegweisend.

neurogene Schmerzen plus	mögliche Differenzialdiagnosen
sensomotorischer Ausfall, Fieber, AZ-Verminderung	Polyradikulitis oder Polyradikuloneuritis bei Infektion oder autoimmunem Prozess (Guillain-Barré-Syndrom)
plötzlich aufgetretenes Hirnstamm-Syndrom (z. B. Horner-Syndrom, gekreuzte dissozierte Empfindungsstörung und kaudale Hirnnervendefizite)	Hirnstammischämie, z. B. Wallenberg-Syndrom
Hemisyndrom oder tetramele Verteilung (Schmerzverteilung, Lähmung, Sensibilitätsstörung, Ataxie)	zentral neuropathischer Schmerz
Querschnittsyndrom (Lähmung, Sensibilitätsstörung, Sphinkterstörungen)	Rückenmarksläsion als Schmerzursache
schleichender Verlust der Schmerz- und Temperaturempfindung	Syringomyelie
radikuläres Ausfallsyndrom (Lähmung, Sensibilitätsstörung, Reflexausfall)	Wurzelläsion
Lähmung der Schultermuskulatur mit Atrophie nach kurzer Zeit	neurale Schultermanytrophie
unruhige Beine und/oder Arme	Restless Legs/Limbs; Painful Legs and moving Toes
trophische Veränderungen der betroffenen Gliedmaße	CRPS
Anamnese eines Unfalls oder eines invasiven Eingriffs	traumatische (Einblutung) oder iatrogene Ursache evaluieren
dermatomale Verteilung mit oder ohne Effloreszenzen	Herpes-zoster-Radikulitis, evtl. Borreliose (dann ohne Effloreszenz)
Armschmerzen plus Husten, AZ-Minderung, B-Symptome	Pancoast-Tumor

AZ: Allgemeinzustand, CRPS: Complex regional Pain Syndrome

- Autonome Störungen** im Schmerzbereich sind bei Läsionen peripherer Nerven als Unterfunktion (Anhidrose, fehlende Piloarrektion) oder als Dysfunktion (Dyshidrose, Vasodysregulation) assoziiert, fehlen jedoch typischerweise bei Wurzelsyndromen. Auch zentrale Läsionen können autonome Störungen an Armen oder Beinen bewirken, vorwiegend als Anhidrose.



### Merke

Rheumatologische Schmerzen sind mit lokalen Entzündungszeichen oder Druckdolzenzen assoziiert. Permanente Gefäßschmerzen gehen mit Befunden gestörter Zirkulation, dermatologische Schmerzen mit Hautveränderungen und neurogene Schmerzen mit Fühlstörungen einher.

Zu bemerken ist allerdings, dass neuralgiforme Schmerzen dem Befund im Schmerzbereich vorausgehen können, sodass Befunde bei der neurologischen Untersuchung fehlen oder nur gering ausgeprägt sind oder aber nur in Zusatzuntersuchungen nachgewiesen werden können. Krankheitsbilder, die sich ausschließlich oder hauptsächlich mit neurogenen Schmerzen kundtun, werden als Neuralgien bezeichnet.

Das Vorliegen eines zweiten Leitsymptoms oder mehrerer Begleitbefunde engt die Differenzialdiagnose oft deutlich ein bzw. gibt wichtige Hinweise (► Tab. 34.5).

- **Deafferenzierungsschmerz.** Das Konzept des Deafferenzierungsschmerzes hat sich aus der Erfahrung entwickelt, dass sich Schmerzen nach strukturellen Läsionen des peripheren Nervensystems im Sinne einer zentralnervösen Reaktion, einer „Zentralisierung“, verselbstän-

**Tab. 34.6** Basisdiagnostik bei neurogenen Arm- und Beinschmerzen.

diagnostische Maßnahmen	Wertung, Bemerkungen
Anamnese (Schmerzcharakter, Lokalisation, Sensibilitätsstörungen, Virusinfekte, Medikamente)	wichtigstes Element zur Diagnosefindung (> 80 %)
körperliche und neurologische Untersuchung (Provokationstests: Dehnschmerz, Druckpunkte, Tinel-Zeichen; Sensibilitätsstörungen, Lähmungen etc.)	zur Eingrenzung der Lokalisation des oder der geschädigten Nervs/Nerven
Labor (Entzündungsparameter, Gerinnung, evtl. Eiweißelektrophorese, Antikörper)	Suche nach systemischen Ursachen
Nervenleitgeschwindigkeit, Elektromyografie; u.U. MRT, Lumbarpunktion	Zusatzuntersuchungen zur Bestätigung der klinisch-neurologischen und internistischen Untersuchungsbefunde

**Tab. 34.7** Konstellation dringender Notfälle mit Leitsymptom „neurogene Arm- und Beinschmerzen“.

Konstellation/Red Flags	Notfall
• Verhebtrauma in der Anamnese	
• möglicherweise radikuläres Reiz- und Ausfallssyndrom	
• Darstellung der Ätiologie in der Bildgebung (kontrastmittelverstärktes CT oder MRT)	
• plötzlich aufgetretenes Hirnstammsyndrom (z. B. Horner-Syndrom, gekreuzte dissozierte Empfindungsstörung und kaudale Hirnnervendefizite)	Hirnstammischämie
• • Bildgebung (CT oder MRT; mit CT- oder MR-Angiografie)	
• Fieber, reduzierter Allgemeinzustand	infektiöse Meningoradikuloneuritis
• positive Serologien	
• entzündlicher Liquor	
• Para- oder Tetraparese mit Hypo- oder Areflexie	Guillain-Barré-Syndrom und andere immunvermittelte Polyradikuloneuritiden
• Eiweißerhöhung im Liquor	
• Hemihypästhesie für Berührung, Schmerz und Temperatur zusammen mit intensivem, therapierefraktärem Dauerschmerz (oft armbetont)	Thalamusläsion, z. B. ischämisch, hämorragisch
• teils mit Hemiataxie oder Choroathetose (Hand, Fuß) und Haltungsanomalien („Thalamushand“)	
• schmerhaftes Hemisyndrom oder tetramel Verteilung (Schmerzverteilung, Lähmung, Sensibilitätsstörung, Ataxie)	spinale Ischämie
• Anamnese eines Traumas	Traumafolgen (Einblutung)
• Bildgebung (CT oder MRT)	
• Anamnese eines invasiven Eingriffs, topografisch assoziierbar mit der Schmerzlokalisation	iatrogene Ursache
• MRT	

CT: Computertomografie, MRT: Magnetresonanztomografie

digen können, d. h. durch Blockaden und andere Manipulationen an der Läsion kaum mehr beeinflussbar sind. Die bedingenden Faktoren – kritisches Ausmaß der Läsion, Zeitpunkt, vorangegangene Manipulationen – sind variabel; es müssen aber große Nervenläsionen vorliegen (N. ulnaris, N. medianus, N. ischiadicus, Plexus, Wurzeln), und häufig geht eine Algodystrophie (s. Kap. 34.2.6) voraus. Klinische Syndrome mit Deafferenzierungsschmerzen sind:

- Wurzelaurisse, Plexuszerreiung oder -amputation
- postherpetisch
- aktinische Plexusläsionen
- ausgedehnte Medianus-, Ulnaris-, Ischiadikusläsionen (z. B. postoperative oder traumatische Vernarbung)

► **Differenzialdiagnostische Abgrenzung.** Myalgien (Muskelbeschwerden), Crampus-Syndrome (Muskelkrämpfe), Tettanie, schmerzhafte Spasmen und Dystonien sowie Neuromyotonien sind keine neurogenen Schmerzen nach der

eingangs gegebenen Definition. Sie sind an den Begleitbefunden meist leicht erkennbar und in diesem Kapitel nur aufgeführt, sofern differenzialdiagnostisch bedeutsam.

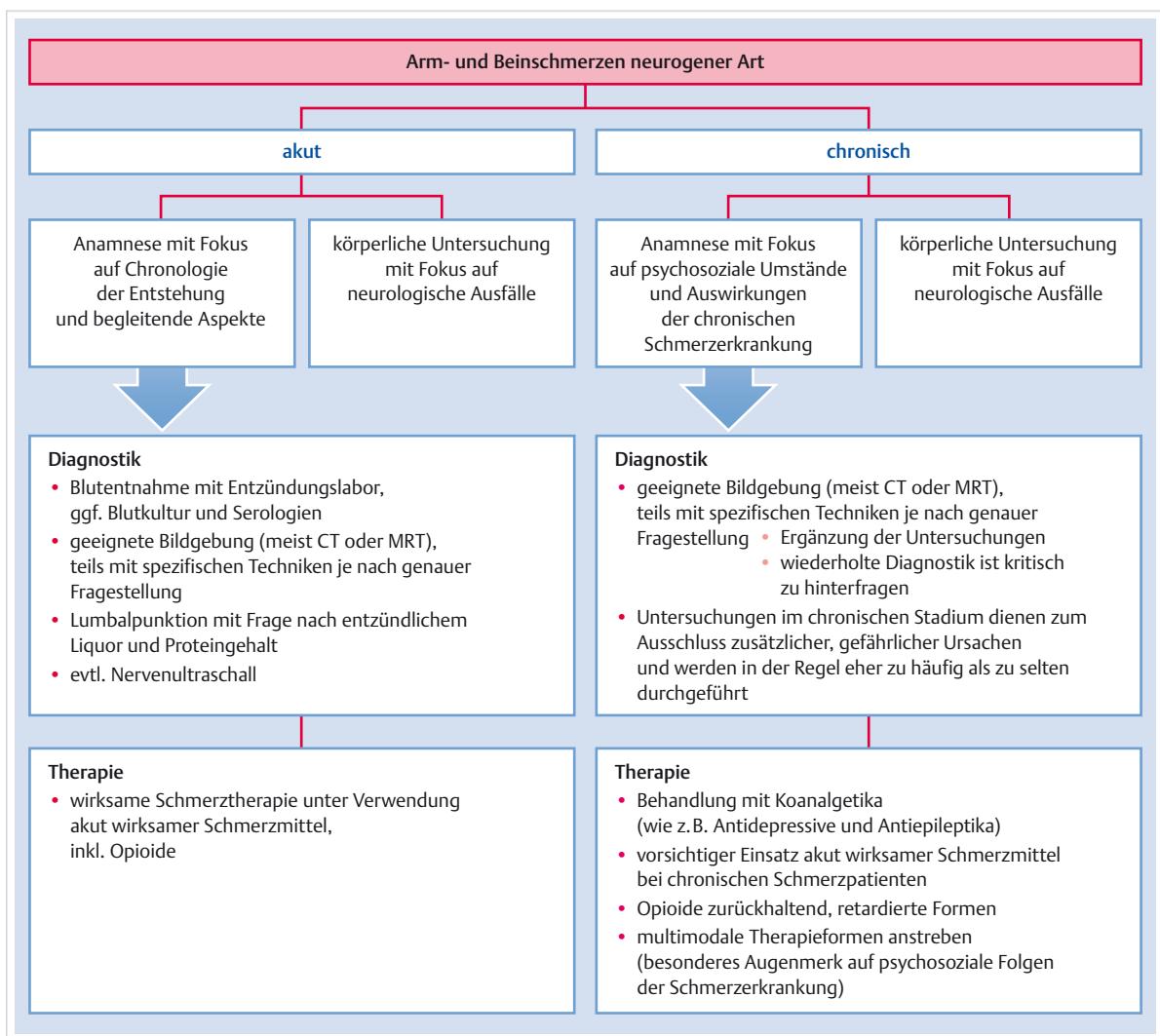
## Diagnostik

► Tab. 34.6 fasst die diagnostischen Maßnahmen bei Arm- und Beinschmerzen neurogener Art kurz zusammen, ► Abb. 34.3 veranschaulicht ausführlich das diagnostische Vorgehen. Dringende Notfallkonstellationen mit dem Leitsymptom neurogener Arm- und Beinschmerzen sind in ► Tab. 34.7 dargestellt, ► Tab. 34.8 zeigt die Wahl der korrekten Versorgungsumgebung. ► Abb. 34.4 gibt einen Gesamtüberblick über die Differenzialdiagnose neurogener Arm- und Beinschmerzen.



**Tab. 34.8** Triage neurogener Arm- und Beinschmerzen.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
intensivpflichtig bzw. Indikation zur Notfalltherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>vital bedrohliche neurologische Ausfälle, Atemlähmung</li> <li>kritische Durchblutungsstörung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Guillain-Barré-Syndrom</li> <li>ausgedehnte Hirnstammischämie</li> <li>akuter arterieller Verschluss Extremität</li> </ul>
Hospitalisation und rasches diagnostisches und/oder therapeutisches Vorgehen	<ul style="list-style-type: none"> <li>deutlich beeinträchtigter Patient mit neurologischen Ausfällen</li> <li>Überwachungsbedarf; chirurgische Therapie</li> <li>Einleitung einer Schmerztherapie unter Kontrolle erforderlich</li> <li>i. v. Therapie erforderlich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bakterielle Arthritis</li> <li>traumatische Nervenläsion</li> <li>tiefe Venenthrombose</li> </ul>
ambulante Klärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>eher gering beeinträchtigter Patient</li> <li>seit längerem bestehende unveränderte Symptomatik</li> <li>perorale Medikation ausreichend</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Restless Legs</li> <li>radikuläres Schmerz- und Ausfallsyndrom</li> <li>Karpaltunnelsyndrom und andere Kompressionssyndrome</li> </ul>

**Abb. 34.3 Clinical Pathway.** Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei neurogenen Arm- und Beinschmerzen. CT: Computertomografie, MRT: Magnetresonanztomografie.

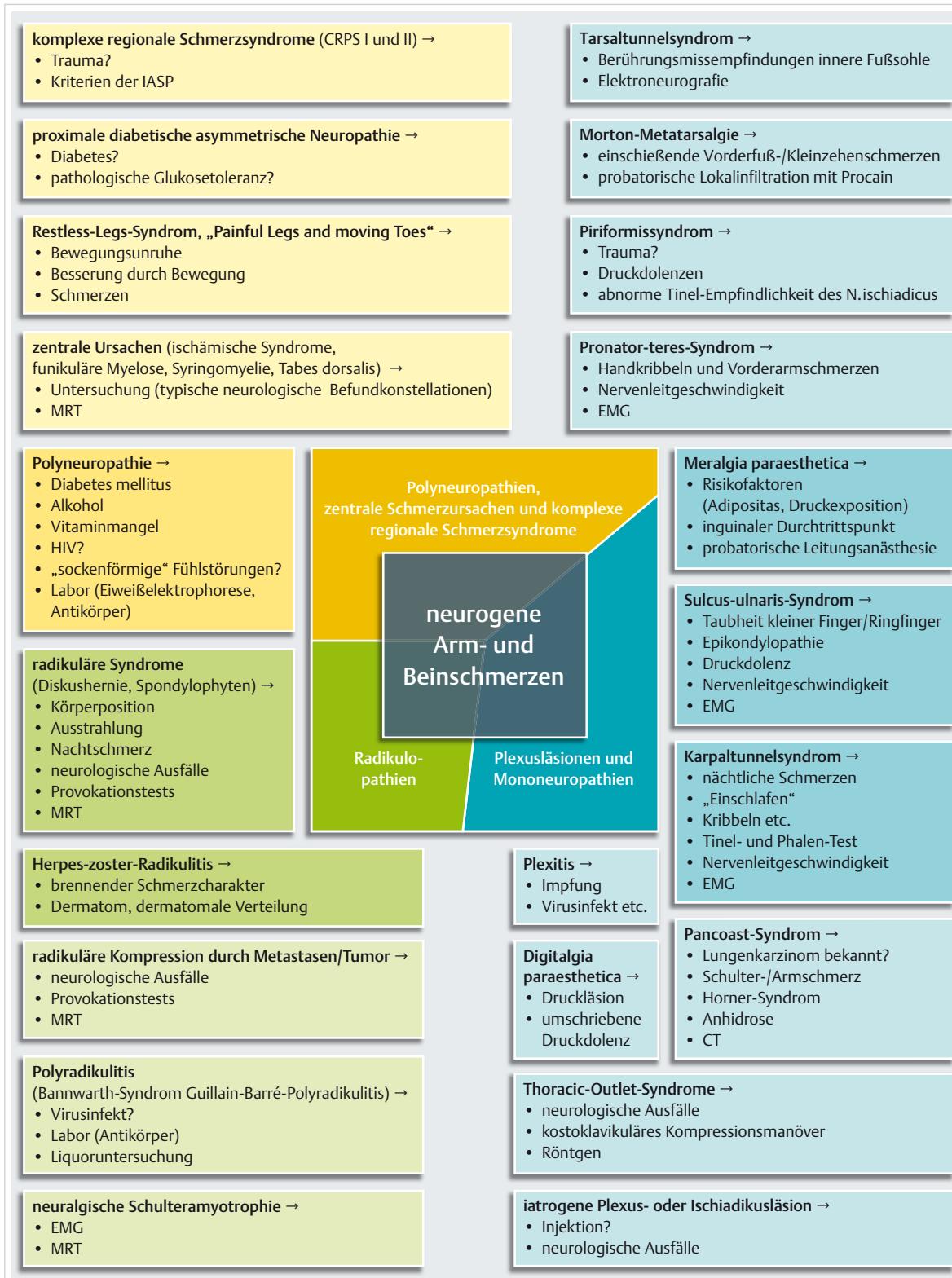


Abb. 34.4 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei neurogenen Arm- und Beinschmerzen. Häufigere Differenzialdiagnosen sind mit dunklerer Farbe unterlegt. CT: Computertomografie, EMG: Elektromyografie, MRT: Magnetresonanztomografie.



### 34.2.3 Zentrale Schmerzen (Hirn, Rückenmark)

Neurogene Schmerzen zentraler Ursache sind selten. Es gibt einige markante, differenzialdiagnostisch relevante Syndrome mit Schmerz als Leitsymptom, die durch Läsionen zentraler afferenter Projektionssysteme verursacht und im neurologischen Kontext meist leicht zu diagnostizieren sind.

► **Wallenberg-Syndrom.** Intensiver einseitiger Gesichts-, Arm- oder Halbseitenschmerz kann den dorsolateralen Medulla-oblongata-Infarkt ankündigen oder initial begleiten. Die Diagnose ist aus dem neurologischen Hauptbefund zu stellen: Horner-Syndrom, gekreuzte dissozierte Empfindungsstörung und kaudale Hirnnervendefizite (Dysphagie, Dysarthrie, Heiserkeit). Assoziiert sind oft eine Ataxie und weitere Ausfälle. Die wichtigste Differenzialdiagnose ist eine Karotisdissektion mit Horner-Syndrom (vgl. Kap. 31.3 Abschnitt „Karotis-/Vertebraldissektion“).

► **Déjerine-Roussy-Syndrom.** Nach posterolateralen Thalamusläsionen, meist durch ischämische Infarkte oder Blutungen bedingt, kann es zusammen mit Hemihypäthesie für Berührung, Schmerz und Temperatur zu intensivem therapierefraktärem Dauerschmerz kommen, der oft im Arm fokussiert und häufig mit Hemiataxie, Choroathetose (Hand, Fuß) und Haltungsanomalien („Thalamushand“) assoziiert ist. Der neurologische Befund führt zur Diagnose. Selten bewirken auch parietale (sub-)kortikale Infarkte oder Tumoren ähnliche Sensibilitätsstörungen und Schmerzen: das pseudothalamische Syndrom. Bei cingulären Läsionen wird selten auch eine „Schmerzasymbolie“ beobachtet, d. h. der Patient empfindet Schmerz, bleibt aber gleichgültig.

► **A.-spinalis-anterior-Syndrom.** Plötzliche intensivste Rücken- und einschießende beidseitige Beinschmerzen stehen hier oft am Anfang – noch vor Lähmungsbeginn – und können die ersten Stunden zusammen mit Brennen, Stechen, Hitze- oder Kältemissempfindungen in den Zonen des späteren Fühlverlustes dominieren. Auch das dissezierende Bauchaortenaneurysma kann so beginnen, oft ohne ein typisches neurologisches Syndrom. Selten können sich die spinale Subarachnoidalblutung und ein epiduraler Abszess/Hämatom ähnlich ankündigen; Menigismus, vertebroarterialer Lokalbefund bzw. Entzündungszeichen führen hier auf die richtige Spur. Die Hämatomyelie, traumatisch oder bei spinovaskulärer Malformation, ist nur magnetresonanztomografisch sicher vom Spinalis-anterior-Syndrom zu differenzieren.

► **Syringomyelie.** Schleichende Armschwäche über Jahre, ein- oder beidseitig, zusammen mit Verlust von Schmerz- und Temperaturempfindung sowie zahlreichen

Spuren schlecht heilender Verletzungswunden lässt bei Patienten mit chronischen, aber wechselhaften Armschmerzen daran denken. Nicht selten sind die Schmerzen vom Quadranten- oder Paratyp. Das neurologische Syndrom mit atrophen Hand- oder Armparesen, dissozierten Fühlstörungen, oft auch spastisch-ataktischer Gangstörung und Hinterstrangausfällen macht die Diagnose wahrscheinlich. Die Abgrenzung gegenüber einem Astrozytom oder Ependymom des Rückenmarks erfolgt magnetresonanztomografisch.

► **Funikuläre Myelose.** Fast immer ist akrales Kribbeln das Leitsymptom. Neurologisch liegt initial ein Polyneuropathiesyndrom vor, dessen Abklärung leicht zur Diagnose führt.

► **Tabes dorsalis.** Einschießende, sog. „lanzinierende“ Schmerzen, repetitiv am selben Ort, sind das Markenzeichen dieser heute seltenen luetischen Tertiärerkrankung. Das neurologische Syndrom mit Argyll-Robertson-Pupillen, Hinterwurzel- und Hinterstrangs syndrom mit Areflexie und Ataxie sowie „trophischen“ Arthropathien und Ulzera ist klassisch.

► **Encephalomyelitis disseminata.** Mit Ausnahme der Trigeminusneuralgie (s. Kap. 31.4.1) ist Schmerz kein differenzialdiagnostisch relevantes Leitsymptom bei multipler Sklerose, kann jedoch bei chronischem Verlauf als Folge von Läsionen, Haltungsanomalien und Spastik auftreten.

► **Contusio cervicalis posterior.** Intensive, in alle Finger ausstrahlende beidseitige Armschmerzen können nach einem Halswirbelsäulentrauma über Tage bis Wochen anhalten, oft zusammen mit Kribbeln und/oder Taubheitsgefühl in Teilen des Schmerzbereichs. Pathogenetisch werden Mikroläsionen im Bereich der Hinterhörner (Substantia gelatinosa) verantwortlich gemacht. Differenzialdiagnostisch sind bilaterale radikuläre Reizsyndrome anhand von Reflex- und motorischen Ausfällen sowie mittels Bildgebung abzugrenzen.

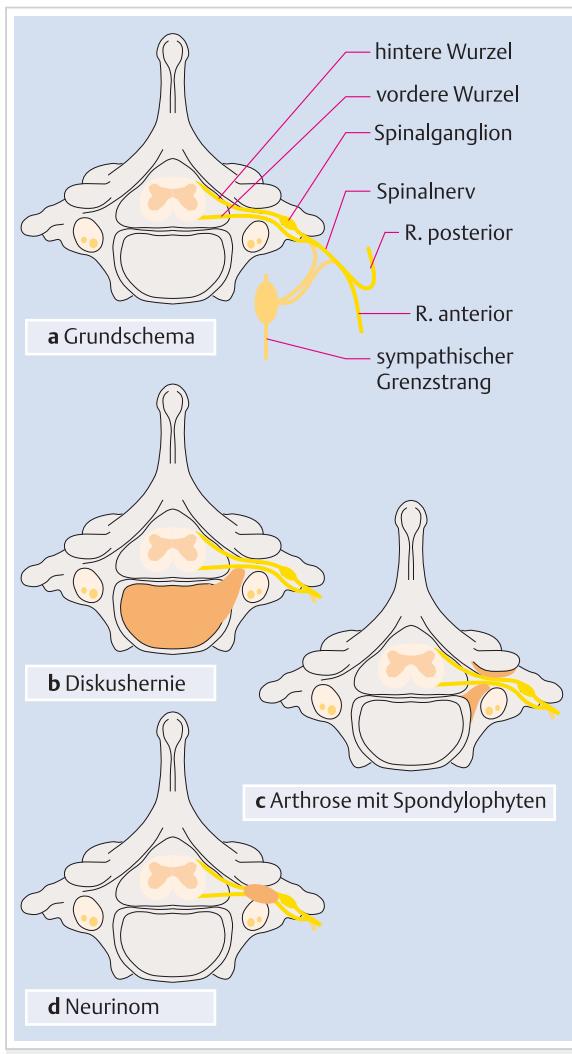
### 34.2.4 Radikulopathien

Wurzelschmerzen als Zeichen einer Radikulopathie (► Abb. 34.5) sind neben den Kopfschmerzen die häufigsten „neurologischen“ Schmerzen überhaupt.

#### Merke

Bei einem als neurogen beurteilten Arm- oder Bein- schmerz ist immer zuerst an eine Wurzelaffektion zu denken.

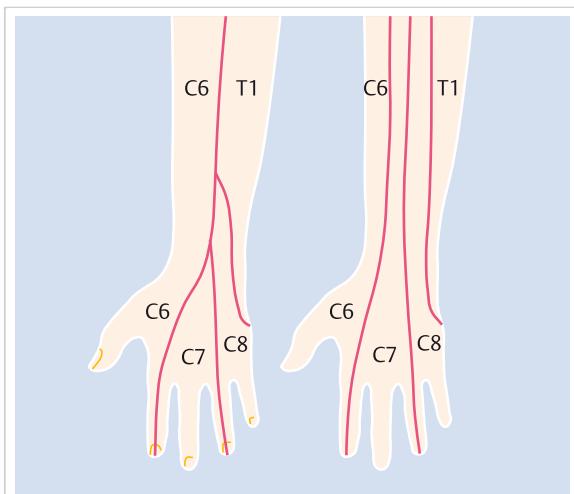




**Abb. 34.5 Rückenmarkssegment und Kompressionssyndrome.**  
**a** Grundschema, thorakal. Die zervikalen (außer C 8) und lumbalen Segmente haben keine segmenteigene sympathische Efferenz, sondern beziehen diese aus dem Grenzstrang.  
**b** Diskushernie.  
**c** Arthrose mit Spondylophyten.  
**d** Neurinom.

Unabhängig von Ätiologien lassen sich die klinischen Manifestationen in ein radikuläres Reiz- und Ausfallsyndrom sowie den Lokalfbefund (Vertebralsyndrom) aufgliedern. Das radikuläre **Reizsyndrom** ist durch eine Wurzelschmerzanamnese und positive radikuläre Provokationsmanöver definiert; es zeigt eine aktuell vorhandene radikuläre Kompression oder sonstige akute Läsion (z.B. Radikulitis) an.

► **Klinik.** Definitionsgemäß hält sich der **Wurzelschmerz** mehr oder weniger an die **Dermatome** (► Abb. 34.6 und ► Abb. 34.10), wobei der Schmerz meist distal betont ist



**Abb. 34.6 Dermatome C6/C7/C8 an Vorderarm und Hand.** Radikuläre Reizung verursacht Schmerzausstrahlung und/oder Kribbeln im betroffenen Dermatom. Daumen = C 6, Mittelfinger = C 7, Kleinfinger = C 8, Zeige- und Ringfinger variabel.

und nur ein Teilareal „besetzt“ sein kann: nur seitlicher Fußrand bei S 1, nur Fußrücken bei L 5, nur innerer Unterschenkel bei L 4. Das Besondere am Wurzelschmerz ist seine Abhängigkeit von Körperposition und -bewegung sowie seine Provozierbarkeit (s. ► Tab. 34.3). Die Patienten wissen in der Regel, welche Körperpositionen die Beschwerden verschlimmern oder lindern. Die Nächte sind oft beschwerlicher.

► **Differenzialdiagnose.** Nachschmerzen ähnlicher Art an Armen oder Beinen kennzeichnen auch das osteogene Sarkom, die Osteomyelitis, die schwere obstruktive Gefäßerkrankung und das Logensyndrom. Dies sind wichtige Differenzialdiagnosen, die anhand des Lokalfbefundes meist auszuschließen sind.

Kreuz-, Rücken- oder Nackenschmerzen bei rheumato-logischen Syndromen können von Ausstrahlungen in Arme oder Beine begleitet sein, die oft schwer von radikulären Schmerzen zu unterscheiden sind. Spondylogene Schmerzen strahlen entlang den Bewegungssegmenten (z.B. „Generalstabsstreifen“) und nicht entlang von Dermatomen aus und sind im Gegensatz zu radikulären Schmerzen von Druckdolzenzen und nicht von Fühlstörungen im Schmerzbereich begleitet. Zudem nehmen sie mit Bewegung und im Tagesverlauf zu, wogegen Ruhe, besonders Nachtruhe, lindert. Der Husten-, Nies-, Press- oder Lachschmerz des Rheumatikers ist im Nacken und Rücken lokalisiert; beim „Wurzelpatienten“ schließt der Schmerz segmental in Arm oder Bein.

Schmerzen bei zentralen oder peripheren Nervenläsionen sind typischerweise gleichförmig und wenig provoziert.

Tab. 34.9 Radikuläre Syndrome.

kompressive Veränderungen des Bewegungsapparates	Tumoren	Radikulitiden
<ul style="list-style-type: none"> <li>Diskushernie</li> <li>osteochondrotisch-spondylotische Foramenstenose</li> <li>enger Recessus lateralis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metastasen</li> <li>Neurinom, Meningeom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Herpes zoster</li> <li>Borreliose</li> <li>Sarkoidose (Morbus Boeck)</li> <li>Morbus Behçet</li> </ul>

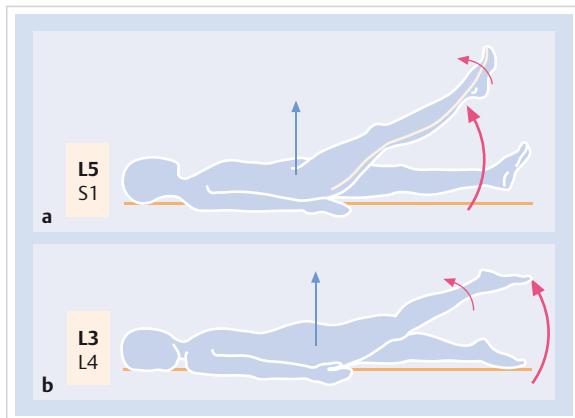


Abb. 34.7 Provokationsmanöver für lumbale Wurzelreizsymptomatik.

- a Lasègue-Zeichen (L5, S1). Einschießende Schmerzen im betroffenen Dermatom zusammen mit Bewegungsblock im Hüftgelenk und reflektorischem Beckenkippen (blauer Pfeil) sind die Beurteilungselemente. Die Extension des Fußes (Bragard-Zeichen) verstärkt den Schmerz. Bei anhaltend angehobenem Bein kann es (zusätzlich oder isoliert) zu Kribbeln im betroffenen Dermatom kommen.
- b Femoralis-Dehnschmerz (L4, L3). Beim Femoralis-Dehnschmerz (umgekehrter Lasègue) verstärkt gleichzeitige dosierte Kniestreckung den Effekt deutlich. Beachte: Provozierter Rückenschmerz oder Spannen im Oberschenkel sind keine Wurzelzeichen (Pseudo-Lasègue).

► **Diagnostik.** Radikuläre Provokationsmanöver für zervikale Wurzeln sind wenig reliabel. Für die oberen lumbalen Wurzeln ist der Femoralis-Dehnschmerz (► Abb. 34.7b) das geeignete Provokationsmanöver, für die unteren und S1 sind es das Lasègue-Zeichen (► Abb. 34.7a) und der Langsitz, weniger auch die Valleix-Druckpunkte. Die Manöver sind nicht wurzelspezifisch und können auch bei Läsionen von Plexus oder großen Nerven positiv sein. Ein korrespondierendes radikuläres Ausfallsyndrom ist häufig vorhanden.

Das radikuläre Ausfallsyndrom fasst die aus der Wurzelläsion resultierenden motorischen, sensiblen und Reflexausfälle zusammen. Das Ausfallsyndrom kann teilweise fehlen oder gering ausgeprägt sein. Vor allem bei monoradikulären Ausfällen ist wegen der starken Überlappung mit den benachbarten Segmenten oft nur ein Hypalgesieband (bei sonst normaler Sensibilität) oder z. B. nur eine Reflexdifferenz ohne Lähmungen nachweisbar.

### Merke

Wichtig zu kennen ist der oft zweiphasige Verlauf der (kompressiven) Wurzelsyndrome: Wurzelschmerz zuerst, Ausfallsyndrom danach!

M!

Kompressive radikuläre Syndrome und Radikulitiden sind die beiden ätiologischen Hauptgruppen (► Tab. 34.9). Die neurologischen Manifestationen sind durch die betroffene Wurzel definiert, ätiologische Klarheit schafft erst die Abklärung des Lokalfundes.

► **Radikuläre Kompressionssyndrome.** Häufige Ursachen und typische Erscheinungsformen:

- Die Diskushernie (► Abb. 34.5b) manifestiert sich oft akut mit/nach einem „Verhetrauma“ und kann bei jungen Patienten auftreten.
- Kompressive chronische Rückenschmerzen bei degenerativer Einengung von Foramen oder Recessus lateralis (► Abb. 34.5c) haben oft einen schlecht datierbaren Beginn. Pluriradikuläre Syndrome sind dabei häufig und können verwirren. Bei protrahiertem Verlauf ist an raumfordernde Prozesse wie ein Neurinom, ein Meningeom oder an Metastasen zu denken.
- Das Neurinom der Nervenwurzel (► Abb. 34.5d) bedingt eine Kompression einer Wurzel über viele Monate bis Jahre. Der Schmerz fluktuiert und wird zunehmend beeinträchtigend. Sensible oder motorische monoradikuläre Ausfälle können lange diskret sein. Die Bildgebung ist entscheidend.
- Ähnlich verlaufen Meningome und – mit „Zeitraffer“ – solitäre Knochenmetastasen (vor allem Mamma-, Nieren-, Schilddrüsenkarzinome). Multiple Knochenmetastasen, das multiple Myelom und das maligne Lymphom verursachen rasch intensive Knochen- und Wurzelschmerzen, eine pluriradikuläre Ausfallsymptomatik und frühzeitige Myelonkompression.

► **Radikulitiden.**

- Die Gürtelrose (Herpes zoster) ist die häufigste Ursache für eine Radikulitis. Radikuläre Schmerzen gehen dem nur seltenen Exanthem im Dermatom manchmal um Tage voraus.
- Die Borrelienradikulitis kann monoradikulär, aber auch bilateral gürtelförmig oder saltatorisch-pluriradikulär sein und zu einem radikulären Ausfallsyndrom führen – ohne Hautbeteiligung.
- Seltene Ätiologien sind granulomatöse Entzündungen wie Tuberkulose, Sarkoidose und Morbus Behçet.

## 34.2.5 Plexusläsionen, Poly- und Mononeuropathien

► **Klinik.** Im Gegensatz zu Nervenwurzelaffektionen verlaufen *fokale Läsionen* der Plexus oder peripheren Nerven als akute Ereignisse oft schmerzfrei. Dies liegt an den teilweise starken motorischen Faseranteilen und den günstigeren anatomischen Platzverhältnissen im Vergleich zu den eingeengten Wurzelganglien. Zudem verursacht die umschriebene Läsion sensibler Nerven primär keine neurogenen Schmerzen, sondern Sensibilitätsstörungen (Par-, Dysästhesien). So sind z. B. die Ulnaris- oder Radialisdrucklähmung sowie eine traumatische oder neoplastische Plexuslähmung meist schmerzlos.

*Langstreckige Läsionen* sensibler oder gemischter Nerven hingegen, wie z. B. die operative Überdehnungsläsion des N. ischiadicus, können sehr schmerhaft sein und sind gegen radikuläre Syndrome abzugrenzen. Auch können ausgedehnte Läsionen von Plexusanteilen oder Nerven mit großen sensiblen Anteilen (N. medianus, N. ischiadicus) Deafferenzierungsschmerzen verursachen.

► **Diagnostik.** Nach dem neurologischen Ausfallsyndrom ist die *Tinel-Empfindlichkeit* geschädigter sensibler Nerven der wichtigste klinisch-diagnostische Befund (s. Kap. 34.2.2, „Provokationstests“, ► Tab. 34.3). Die Untersuchung muss, um falsch positive Befunde zu verhindern, im Seitenvergleich erfolgen. Auch muss ein positives Tinel-Zeichen nicht am Läsionsort auftreten, sondern kann auch im Verlauf des Nervs nachweisbar sein. Valleix-Druckpunkte, die für abnorme Tinel-Empfindlichkeit des N. ischiadicus am Gesäß stehen, können bei einer Wurzelkompression S1 ebenso positiv sein wie bei einer Ischiadikusläsion am Oberschenkel.

### Merke



Die ätiologische Abklärung (s. ► Tab. 34.1) ist zweischrittig: zuerst Läsionslokalisation, dann Läsionsätiologie.

An Arm und Bein stehen die Einklemmungs- und Druckneuropathien sowie Traumata im Vordergrund. Alle anderen Ursachen sind selten.

## 34.2.6 Komplexe regionale Schmerzsyndrome

Leichte autonome Funktionsänderungen, die über das Areal z. B. eines lädierten peripheren Nervs hinausgehen, sind häufig und anhand der sudomotorischen sympathischen Reizantwort nachweisbar. Nach lokalem Trauma kann es zu ausgedehnten, schweren autonomen Reaktionen kommen, die mit Dauerschmerzen einhergehen. Diese werden komplexe regionale Schmerzsyndrome (Com-

plex regional Pain Syndrome) genannt und subsumieren die in der früheren Literatur unter den Bezeichnungen Algodystrophie, sympathische Reflexdystrophie, Morbus Sudeck und Kausalgie beschriebenen Krankheitsbilder. Die Diagnosestellung erfolgt nach Kriterien der *International Association for the Study of Pain* (IASP). Es werden 2 Typen unterschieden: CRPS I ohne und CRPS II mit Verletzung größerer peripherer Nerven.

► **Ursachen.** Auslösend können Bagatelltraumen, aber auch Verletzungen der Extremitäten unterschiedlichen Ausmaßes mit oder ohne Verletzungen größerer Nerven sein, z. B. durch Frakturen oder operative Eingriffe. Auch ein spontaner Beginn ohne ersichtlichen äußeren Anlass ist beschrieben.

► **Klinik.** Im Bereich fluktuierender Brennschmerzen oder von anhaltenden Missemmpfindungen oder dumpfen Dauerschmerzen müssen für die Diagnosestellung zumindest zeitweise Zeichen autonomer Dysfunktion wie wechselnde Rötung, Hyperhidrose und Schwellung einer Hand oder eines Fußes nachweisbar sein. Neurologisch bestehen Fühlminderung für Oberflächenmodalitäten, manchmal auch eine Schmerzschwellensenkung (Hyperalgesie), taktile Dysästhesie, Allodynie oder Hyperpathie. Die Diagnose wird nach den Kriterien der IASP gestellt.

Diese Kennzeichen grenzen die Differenzialdiagnose des CRPS auf vorwiegend nicht neurologische Krankheiten ein: Osteomyelitis, osteogenes Sarkom, schmerzhafte Pseudarthrose, entzündliche Haut- und Gelenkerkrankungen.

Schmerz, Missemmpfindungen, Fühl- und autonome Störungen können sich auf einen Körperquadranten ausdehnen (*Quadrantensyndrom*). Eine Sympathikusblockade kann die Schmerzen bessern. Das Quadrantensyndrom kann auch durch sympathische Grenzstrangschädigung zustande kommen und dann mit sympathischen Ausfallzeichen wie Horner-Syndrom und Anhidrose einhergehen, z. B. beim Pancoast-Syndrom.

► **Differenzialdiagnose.** Differenzialdiagnostisch ist das CRPS gegen lokale entzündliche Prozesse wie Osteomyelitiden abzugrenzen, quadrantische Syndrome sind von zentralen, vor allem Rückenmarkschmerzsyndromen, wie z. B. bei Syringomyelie oder Astrozytom, unter Berücksichtigung gekreuzter neurologischer Zusatzbefunde zu unterscheiden.

## 34.2.7 Differenzialdiagnose einseitiger neurogener Armschmerzen

Folgende topische neurologische Syndrome werden behandelt:

- zentrale Schmerzsyndrome des Armes
- radikuläre Syndrome

- Plexusläsionen unterschiedlicher Ätiologien:
  - Pancoast-Syndrom
  - Plexitiden einschließlich neuralgische Schulteramyotrophie
  - familiäre Plexopathien (Hereditary neuralgic Amyotrophy, familiäre rezessive Plexopathie)
  - aktinische Plexusschädigungen
- Thoracic-Outlet-Syndrome (Skalenussyndrom, Syndrom des straffen Bandes)
- Pronator-teres-Syndrom
- Karpaltunnelsyndrom
- Neuropathie der Nn. cutanei antebrachii posterior, medialis sowie des R. posterior N. ulnaris
- Cheiralgia und Digitalgia paraesthesia

V

## Zentrale Syndrome

Einseitige Armschmerzen zentraler Genese sind im klinischen Kontext meist unverkennbar. Akuter initialer Arm- (und Gesichts-)schmerz ist typisch für das Wallenberg-Syndrom, schleichend nach Schlaganfall einsetzender Armschmerz für das Déjerine-Roussy-Syndrom. Ebenfalls langsam beginnend, mit Tendenz zu Beidseitigkeit sind dumpf ziehende Armschmerzen bei Syringomyelie oder Raumforderungen des Halsmarks. Die ätiologische Abklärung erfolgt mittels Bildgebung. Diffuse, ziehende Schulter- oder Armschmerzen bei Muskelarbeit können Ausdruck einer latenten Dystonie oder einer Dystonie im Rahmen eines Parkinson-Syndroms sein oder bei Torticollis auftreten.

## Radikuläre Syndrome

### Merke



Bei ausgedehnten neuralgiformen Armschmerzen gilt es, primär nach den 3 häufigsten zervikalen radikulären Syndromen C6, C7 und C8 zu suchen (s. Kap. 34.2.4).

- **Klinik.** Die klinische Beurteilung wird durch die meist nur teilweise Beteiligung der Dermatome (vorwiegend distal) und die daraus resultierende Überlappung mit Arealen peripherer Nerven erschwert.
- Das *C6-Syndrom* mit dem Schmerzareal seitlicher Oberarm, daumenseitiger Vorderarm, Daumen (und Zeigefinger) ist klinisch gegen das Karpaltunnelsyndrom (S. 1089) abzugrenzen. Dessen nächtliche Schmerzen und Parästhesien können über das Medianusareal der Hand hinausgehen - nicht aber die Hypästhesie.
- Das *C7-Syndrom* mit dem Schmerzareal vorderer Oberarm, vorderer Unterarm sowie Zeige- und Mittelfinger ist ebenfalls vom Karpaltunnelsyndrom zu differenzieren.
- Das *C8-Syndrom* mit dem Schmerzareal Ober- und Unterarminnenseite, Handkante sowie Ring- und Kleinfinger

ger kann Probleme bei der Abgrenzung zum Skalenussyndrom bzw. Syndrom des straffen Bandes (S. 1089) mit unterer Plexusläsion oder einer schmerhaften Ulnarisläsion machen. Der Lokalbefund an HWS, oberer Thoraxapertur bzw. am Ulnarisnerv sowie der neurologische Feinbefund entscheiden. Das C8-Syndrom kann Teil des Pancoast-Syndroms (S. 1088) sein.

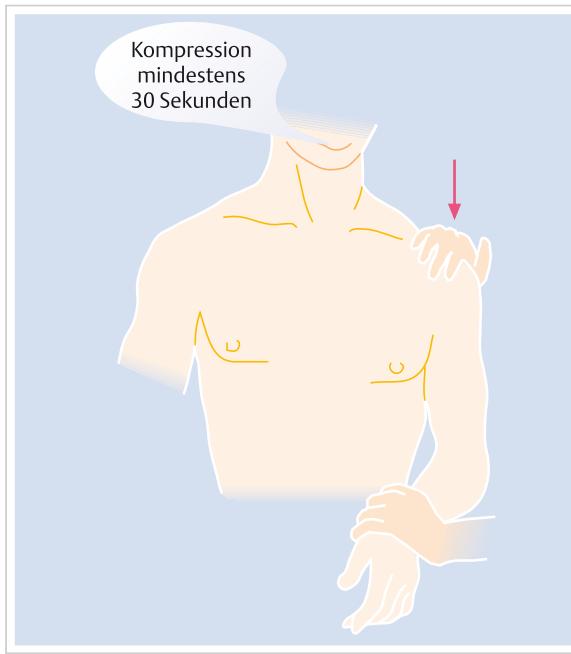
- Die seltenen hochzervikalen radikulären *Schmerzsindrome C3 und C4* sind durch einseitige Nacken-, Halsdreieck- oder Schulterschmerzen gekennzeichnet und nur bei Ausfallsymptomatik klinisch fassbar, nämlich bei Fühlverlust im entsprechenden Dermatom und/ oder Zwerchfellähmung.
- Die *Radikulopathie C5* kann beeinträchtigende Schulterblattschmerzen verursachen. Wenn begleitende Schulter-Oberarm-Schmerzen fehlen, kann die Hypästhesie im C5-Dermatom weiterhelfen.

Die sog. *neuralgische Schulteramyotrophie* (Parsonage-Turner-Syndrom) ist eine Sammelbezeichnung für akute, schmerzhafte Armlähmungen, bei denen primär Schmerzen auftreten und im Verlauf ein oder mehrere Schultermuskeln paretisch werden. Radikuläre Kompressionssyndrome und Radikulitiden sind die häufigsten Ätiologien, seltener auch Plexusneuritiden (S. 1088). Bei vorherrschenden Schulter-Oberarm-Schmerzen sind die Wurzeln C5 oder C4 zu evaluieren unter Beachtung eines gestörten sensiblen Areals über dem M. deltoideus bzw. am Hals.

## Plexusläsionen

- **Pancoast-Syndrom.** Das Pancoast-Syndrom, meist durch Adeno- oder Plattenepithelkarzinome der Lunge verursacht, ist das charakteristische Krankheitsbild der zervikalen Plexus- und Wurzelinfiltation durch maligne Prozesse. Die karzinomatöse Durchwachung der Pleurakuppe manifestiert sich mit Schulterschmerz, der sich rasch zum Quadrantensyndrom ausweitet. Der dabei oft dominierende, vor allem in den Ulnarisbereich ausstrahlende Armschmerz ist Zeichen der Plexus- und Wurzelinfiltation von C8 und Th 1. Im Gegensatz zu isolierten Wurzelprozessen kommt es durch Infiltration des sympathischen Grenzstrangs zu autonomen Ausfällen mit ipsilateralem Horner-Syndrom und quadrantischer Anhidrose, die den motorischen und sensiblen Ausfällen entsprechend einer kombinierten C8/Th 1-Läsion vorausgehen können.

- **Plexusneuritis.** Schmerzhafte Plexusläsionen können differenzialdiagnostisch schwierig gegen pluriradikuläre Ausfallsymptome abzugrenzen sein, u.a. wenn radikuläre HWS-Provokationsmanöver „falsch“ positiv sind. Dies gilt vor allem für die Plexitis (Armplexusneuritis, neuralgische Schulteramyotrophie). Markanter Beginn mit intensivem Schulter- oder Armschmerz, exzessive Tinel-Phänomene und häufige Weichteildruckdolzenzen su-



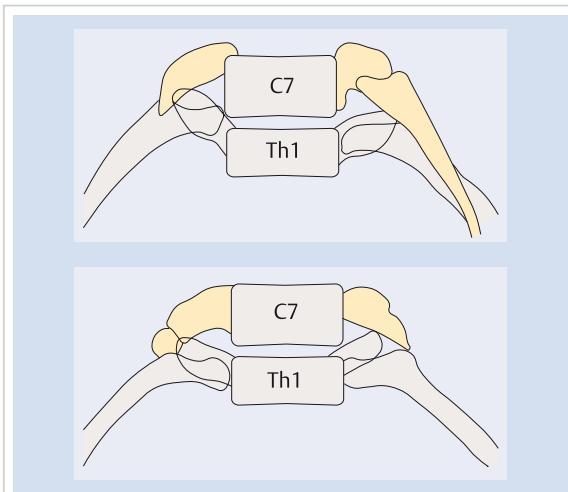
**Abb. 34.8 Kostoklavikuläres Kompressionsmanöver.** Bei locker vornüber hängendem Oberkörper wird die Schulter vom Untersucher sehr kräftig nach unten gedrückt (roter Pfeil). Beim neurogenen Thoracic-Outlet-Syndrom kommt es zu segmentalen Parästhesien. Beachte: Nur das einseitig positive Manöver auf der Seite der Beschwerden ist als pathologisch zu werten.

praklavikulär sind neben dem neurologischen Feinbefund (ausgesparte Muskeln proximal abgehender Nerven) wegweisend. Anamnestisch ist nach einer vorangegangenen Impfung (Tetanus) oder Serumkrankheit, nach Zytomegalie- oder Epstein-Barr-Virusinfekt, nach Injektion von verunreinigtem Heroin oder Kokain und nach einer positiven Familienanamnese (familiäre neuralgische Amyotrophie) zu suchen. Auch systemische nekrotisierende Vaskulitiden bei Polyarteritis nodosa, Churg-Strauss-Syndrom, Wegener-Granulomatose oder allergischer Angitis können als Plexusneuritis beginnen. Oft ist das Leiden jedoch idiopathisch.

► **Aktinische und traumatische Plexusläsionen.** Anhand von Vorgesichte und Hautveränderungen sind aktinische Plexusläsionen (nach Bestrahlung) mit initialen neuralgiformen Armschmerzen leicht zu identifizieren. Bei traumatischen Plexusläsionen (oft zusammen mit Wurzelausrissen) dominieren Lähmung und Fühlstörung; der Deafferenzierungsschmerz kommt oft erst im Verlauf.

### Thoracic-Outlet-Syndrome

Die Diagnose der *neurogenen Schultergürtel-Kompressions-Syndrome* unter den „Thoracic-Outlet-Syndromen“ (TOS) ist oft schwierig. Am besten definiert und wohl am häufigsten ist das *Syndrom bei Halsrippe oder straffem*



**Abb. 34.9 Querfortsatzanomalie C7.** Deformierter Querfortsatz C7 und Halsrippe bzw. Stummelrippe bei 2 Patienten mit neurogenem Thoracic-Outlet-Syndrom (Syndrom des straffen Bandes), vom Röntgenbild nachgezeichnet. Symptomatisch ist jeweils die Seite mit dem schnabelförmig abgebogenen Querfortsatz. Beachte: 0,5 % der Normalpopulation haben ähnliche – asymptomatische – Anomalien.

*Band*, nach einem fibrösen Strang bezeichnet, der sich von einem abnorm konfigurierten Querfortsatz C7 oder einer Hals- bzw. Stummelrippe zur ersten Rippe spannt und den Truncus medialis von unten her komprimiert. Ermüdung, Schmerzen und Kribbeln im Arm, ausgelöst oder verstärkt durch Armarbeit und/oder angehobene Armposition, sind Leitsymptome. Eine Fühlminderung am ulnaren Vorderarm und später an der ulnaren Hand sind typisch. Lähmungen und Atrophien der Handmuskulatur können lange fehlen. Die später augenfällige Thenaratrophie führt häufig zur Fehldiagnose eines Karpaltunnelsyndroms. Der Armplexus ist supraklavikulär oft vermehrt Tinel-empfindlich, und kostoklavikuläre Kompression (► Abb. 34.8) kann promptes Vorderarm-/Handkrüppeln provozieren. Rabenschabelförmig nach unten abgewinkelte C7-Querfortsätze, Hals- oder Stummelrippen (► Abb. 34.9) sind diagnostisch wegweisend. Hals- oder Stummelrippen sind allerdings bei ca. 0,5 % der Gesunden nachweisbar und ohne entsprechende Klinik nicht pathologisch.

### Karpaltunnelsyndrom

Das Karpaltunnelsyndrom wird zu Recht „*Brachialgia paraesthesia nocturna*“ genannt. Typischerweise beginnt es mit nächtlichen oder frühmorgendlichen ziehenden Hand- oder Armschmerzen, teils zusammen mit Parästhesien der Hand. Schütteln oder Massieren lindern. Tagsüber kommt es zu Kribbeln oder Taubheitsgefühl in den ersten 3 Fingern, zunächst nur nach Handarbeit, später permanent. Taube Fingerkuppen, verminderte Fein-

motorik und – meist erst spät – auch Thenaratrophie sind indikativ; Tinel-Empfindlichkeit über dem Retinaculum flexorum, Phalen-Test und die Elektrodiagnostik bestätigen die Diagnose.

### Merke

M!

Die wichtigste Differenzialdiagnosen des Karpaltunnelsyndroms sind die radikulären Syndrome C6 (Daumen, Zeigefinger) und C7 (Zeige- und Mittelfinger).

V

Die segmentale Fühlstörung des radikulären Ausfallsyndroms mit Einbezug der dorsalen Handseite und des Vorderarms, Reflexdifferenzen und die Bildgebung sind klärend.

### Pronator-teres-Syndrom

Diese seltene Einklemmungsneuropathie des N. medianus im Ellbogen manifestiert sich mit Handkrüppeln und Vorderarmschmerzen, z.B. nach stundenlangen Schraubenzieherbewegungen. Abnorme Tinel-Empfindlichkeit des N. medianus in der Ellenbeuge und Medianusfühlstörungen, die den R. palmaris mit einschließen, helfen auf die Spur. Die Elektrodiagnostik verifiziert die Verdachtsdiagnose. Eine Fehldiagnose als Karpaltunnelsyndrom kann, wie beim Thoracic-Outlet-Syndrom (S. 1089), zur frustranen Dekompression des N. medianus am Handgelenk führen.

### Sulcus-ulnaris-Syndrom

Das Sulcus-ulnaris-Syndrom ist meist schmerzlos und manifestiert sich durch die neurologischen Ausfälle (N. ulnaris). Es ist jedoch oft von einer lästigen Epikondylopathie des Ellbogens mit belastungabhängigen ausstrahlenden Schmerzen bis ins Handgelenk und typischen lokalen Druckdolzen begleitet.

### Sensible Neuropathien

An den Armen sind *Mononeuropathien rein sensibler Äste* selten. Sie machen sich meist mit Taubheitsgefühl und/oder Kribbeln im betroffenen Areal bemerkbar, manchmal mit Brennen und schmerhaften Berührungsmissempfindungen. Zirkumskripte Fühlstörung und das Tinel-Zeichen sind diagnostisch. Ätiologisch ist nach Narben vergessener Unfälle oder operativer Eingriffe und nach Neuropunkten zu suchen. Weiter kommen eine Druck- oder Einklemmungsneuropathie, ein Neurinom oder Glomustumoren (Tinel mit Palpationsbefund), aber auch Diabetes oder Vaskulitiden (vor allem Panarteritis nodosa) mit Mononeuritis multiplex infrage. Auch Polyneuropathien können so beginnen, vor allem die tomakulöse Neuropathie (hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckläsionen) mit ihren sprunghaft wechselnden Lähmungen.

► **Cheiralgia, Brachioradialgia und Digitalgia paraesthesia.** Eine typische sensible Mononeuropathie ist die Cheiralgia paraesthesia, d.h. die Neuropathie des R. superficialis n. radialis. Minimal betroffenes Areal ist die „Tabatière“. Meist liegt eine Druckläsion durch das Uhrband oder ein Werkzeug vor. Analog dazu gibt es die Neuropathie der Nn. cutanei antebrachii posterior (Brachioradialgia paraesthesia) und medialis sowie des R. dorsalis n. ulnaris (Handkante). Die Digitalgia paraesthesia einzelner Fingernerven ist ebenfalls meist Folge einer Druckläsion. Vor allem an den Fingern ist bei umschriebener Druckdolenz auch ein Glomustumor zu bedenken, der nicht immer unter dem Nagel sitzt, bei genauer Inspektion jedoch kaum zu übersehen ist.

### 34.2.8 Differenzialdiagnose einseitiger neurogener Beinschmerzen

- **Topische neurologische Syndrome.** Hierzu zählen:
  - zentrale Schmerzsyndrome des Beines:
    - Spinalis-anterior-Syndrom
    - Parkinson-Syndrom
    - Dystoniesyndrome
    - multiple Sklerose
  - radikuläre Syndrome
    - Sonderform: lumbale Spinalkanalstenose mit neurogener Klaudikation
  - Plexusläsionen:
    - maligne Prozesse
    - akutische Läsionen
    - Plexitis
    - retroperitoneales Hämatom
    - iatrogene Läsionen durch Injektionen
  - proximale asymmetrische diabetische Neuropathie
  - Mononeuropathien:
    - Piriformissyndrom
    - Ilioinguinalis-, Genitofemoralisneuropathie
    - Meralgia paraesthesia
    - Gonyalgia paraesthesia
    - Tarsaltunnelsyndrom
    - Morton-Metatarsalgie
    - Digitalgia paraesthesia

### Zentrale Syndrome

Zu berücksichtigen sind Krankheitsbilder mit beidseitigen Beinschmerzen (s. Kap. 34.2.9), die ausnahmsweise einseitig beginnen, wie z.B. das Spinalis-anterior-Syndrom. Das Déjerine-Roussy-Syndrom (s. Kap. 34.2.3) ist anhand der Halbseitensymptomatik identifizierbar. Ein Parkinson-Syndrom kann sich mit ziehenden, belastungsabhängig verstärkten Beinschmerzen als Zeichen einer assoziierten Dystonie ankündigen. Schließlich können infiltrative oder höhlenbildende distale Rückenmarkprozesse sowie die multiple Sklerose chronische dumpfe oder ziehende, ein- oder beidseitige Beinschmerzen ver-

ursachen, wobei begleitende Sphinkter- und/oder (dissoziierte) Fühlstörungen topisch-diagnostisch wegweisend sind.

## Radikuläre Syndrome

### Merke

Bei neuralgiformen Beinschmerzen sind in erster Linie die 3 häufigsten radikulären Syndrome (L4, L5 und S1) (► Abb. 34.10) zu evaluieren, gemäß den Kriterien in Kap. 34.2.4.

- Das **L 4-Syndrom** mit dem Schmerzareal vorderer Oberschenkel und innerer Unterschenkel kann bei nur einen Teil des Dermatoms betreffendem Schmerzareal differenzialdiagnostisch mit der Meralgie (S. 1092) und Läsionen des N. saphenus (*Gonyalgia paraesthesia*) interferieren.
- Das **L 5-Syndrom** mit Schmerzareal seitlicher hinterer Oberschenkel, Schienbein, Rist und Großzehe ist wenig verwechslungsanfällig, falls Osteomyelitis und Logen-syndrome nicht in Betracht kommen.
- Das **S 1-Syndrom** mit Schmerzareal hinterer Oberschenkel, Unterschenkel, lateraler Fußrand und Kleinzehen ist ebenfalls in erster Linie gegen nicht neurogene Schmerzen abzugrenzen.
- Das seltene **L 3-Schmerzsyndrom** ist wie L 4 gegen die Meralgie (S. 1092) abzugrenzen, die ebenfalls seltenen Schmerzsyndrome **L 1 und L 2** gegen die Neuropathie der Nn. Iliohypogastricus, ilioinguinalis und genitofemoralis (S. 1092). Bei unklaren Schmerzsyndromen radikulärer Art ist differenzialdiagnostisch an eine Plexusläsion zu denken.

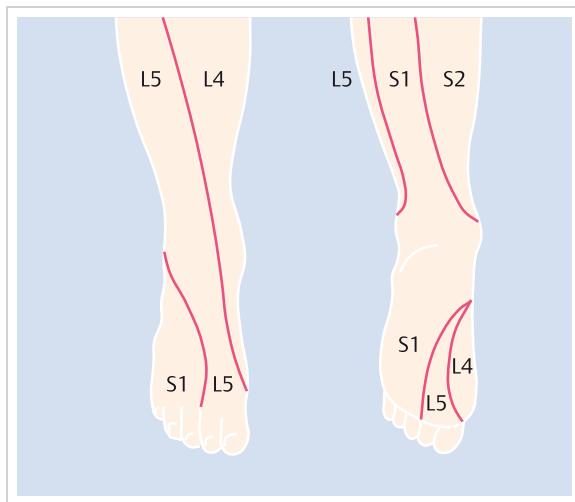


Abb. 34.10 Dermatome L4/L5/S1 am Unterschenkel und Fuß. Radikuläre Reizung macht Schmerzausstrahlung und/oder Kribbeln im betroffenen Dermatom. Großzehe = L5, Kleinzehe = S1.

Die *neurogene Klaudikation* läuft der Regel zuwider, dass Ruhe radikuläre Schmerzen verschlimmere. Die Beinschmerzen sind vom radikulären Typ, jedoch ausgelöst durch Gehen oder Stehen, fast immer zusammen mit Fußkrüppeln oder Schweregefühl der Beine. Ursache ist die LWS-Lordosierung in Kombination mit degenerativ eingeengten Foramina oder Spondylolisthesis. Eine oder mehrere Wurzeln können, oft beidseitig, betroffen sein. Bücken oder Hinlegen lindern die Beschwerden meist rasch. Die Differenzialdiagnose zur peripher-askulären Klaudikation ist unter Einbeziehen von Schmerzausstrahlung, Kribbeln und Pulsstatus meist unkompliziert. Die sehr seltene neurogene Klaudikation bei askulären oder komprimierenden Rückenmarkserkrankungen mit marginaler, belastungsabhängig dekompensierender Perfusion ist selten schmerhaft.

34

## Plexusläsionen

Analog zu den Armen können schmerzhafte Beinplexus-läsionen differenzialdiagnostisch schwierig gegen (pluri) radikuläre lumbale Reiz- und Ausfallsymptome abzugrenzen sein. Die neuralgiformen Schmerzen werden als „Ischias“ beschrieben und sind nicht selten monoradikulär lokalisiert, z. B. nur am Unterschenkel. Direkte Plexusprovokationsmanöver gibt es kaum – das Lasègue-Zeichen kann wie bei Wurzelreizung positiv sein. Neurologische Feindiagnostik (Mitbeteiligung der paraspinalen Muskulatur; Sensibilität) und neuroradiologische Abklärungen entscheiden.

► **Retroperitoneales Hämatom.** Es beginnt meist akut mit inguinalen und vorderen Oberschenkelschmerzen, gefolgt von Lähmung und Fühlstörung des N. femoralis bei Iliakushämatom und/oder des N. obturatorius bei Psoashämatom. Der Femoralis-Dehnschmerz ist wie bei einem L4- oder L3-Syndrom positiv, aber das lumbovertebrale Schmerzsyndrom fehlt, und es lassen sich eine Koagulopathie (z. B. Hämophilie) oder pharmakogene Ursachen, wie z. B. zu starke orale Antikoagulation oder eine Kombination von Antikoagulation und faktischer Antiaggregation (z. B. durch nichtsteroidale Antirheumatika), erfragen.

► **Lumbosakrale Plexitis.** Die seltene lumbosakrale Plexitis mit gleicher Ätiologie wie die Armplexusneuritis (S. 1088) beginnt meist akut. Es können überwiegend Anteile des lumbalen (Femoralis) oder aber des sakralen Plexus (Ischiadicus) beteiligt sein, und der Schmerz geht der Lähmung voraus.

► **Maligne Prozesse und aktinische Läsionen.** Bei schlechendem Beginn sind ätiologisch maligne infiltrative/ kompressive Prozesse zu evaluieren, wobei die Schmerzen neurologischen oder lokalen Befunden lange vorangehen können. Nach Bestrahlung im Plexusbereich

kommt zudem noch nach Jahren eine aktinische Plexusläsion infrage.

► **Iatogene Plexus- oder Ischiadikusläsion.** Die iatogene Plexus- oder Ischiadikusläsion durch intraarterielle Injektion (A. glutea inferior) bzw. deponierte toxische Substanzen manifestiert sich meist unmittelbar anschließend an die Injektion – ausnahmsweise erst nach mehrstündiger Latenz – mit Schmerzen, Beinschwäche und Fühlstörung. Quälende neuralgiforme Beinschmerzen bei oft wenig Ausfallsymptomatik können auch aus Überdehnungsläsionen des Ischiadikus bei Hüftprothesenimplantation resultieren. Andere intraoperative, traumatische (Beckerringfrakturen) und geburtstraumatische Plexusschäden sind meist wenig schmerhaft.

V

### Diabetische Neuropathie

Die proximale diabetische asymmetrische Neuropathie betrifft meist den N. femoralis, seltener andere proximale Beinerven und ist vor allem bei latenter Diabetes mellitus differenzialdiagnostisch anspruchsvoll. Radikuläre Syndrome, aber auch Plexusprozesse sind klinisch schwer davon abgrenzbar.

### Mononeuropathien

► **Piriformissyndrom.** Es handelt sich um eine seltene, fast ausschließlich posttraumatische Einklemmungsneuropathie des N. ischiadicus im Foramen infrapiriforme nach Sturz auf das Gesäß, typischerweise ohne Ischialgie, jedoch mit lokalen Druckdolzenzen und abnormer Tinel-Empfindlichkeit des N. ischiadicus. Der sehr seltene *katameniale „Ischias“* ist eine zyklusabhängige Druckneuropathie am gleichen Ort durch Endometrioseinseln.

► **N. iliohypogastricus, N. ilioinguinalis, N. genitofemoralis.** Die Einklemmungsneuropathie dieser Nerven ist fast immer Spätfolge operativer Eingriffe am Leistenkanal und manifestiert sich durch ziehende, quälende Dauerschmerzen einseitig in der Leiste, oft ausstrahlend nach genital („Spermatiskusneuralgie“) mit nur geringer Beserung im Liegen. Fühlstörungen in den sich überlappenden Arealen sind kaum nachweisbar; die Leitungsanästhesie ist diagnostisch. Differenzialdiagnostisch sind hohe lumbale radikuläre Schmerzen (S. 1091) und die sog. Pudendusneuralgie, eine Einklemmungsneuropathie mit mittelliniennahem, genital zentriertem Schmerz, abgrenzen.

► **Meralgia paraesthetica.** Ein häufiges Leiden ist die Meralgia paraesthetica, eine Druck- oder Einklemmungsneuropathie des N. cutaneus femoris lateralis beim Durchtritt durch das Leistenband oder im kleinen Becken.

Oft besteht nur ein wenig störender tauber ovaler Fleck am seitlichen Oberschenkel. Manchmal dominieren aber reißende oder brennende Schmerzen und schmerzhafte Berührungsüberempfindlichkeit am seitlichen Oberschenkel, die durch enge Kleidung (Jeans), langdauernde Hüftbeugung (Sitzen) oder aber durch repetitive Belastung (Joggen) provoziert werden können. Die Differenzialdiagnose zum sensiblen radikulären Syndrom L3 ist anspruchsvoll, eine neuroradiologische Abklärung ist im Zweifelsfall nötig. Klinische Entscheidungshilfen sind abnorme Tinel-Empfindlichkeit am inguinalen Durchtrittspunkt, normaler motorischer und Reflexbefund sowie das betroffene sensible Areal: Es greift nie über die Oberschenkelmittellinie nach innen, jedoch oft weit gegen den Beckenkamm. Die probatorische Leitungsanästhesie des Nervs unterbricht manchmal auch radikuläre Schmerzen. Umgekehrt ist der Femoralis-Dehnschmerz manchmal auch bei der Meralgie positiv.

M!

#### Merke

Bei Zweifeln an einer ligamentären Einklemmungsneuropathie (keine Adipositas, kein abnormer Tinel, keine Druckexposition) ist eine retroperitoneale und abdominelle Bildgebung mit der Frage nach komprimierenden Prozessen indiziert.

► **Weitere Druck- oder Einklemmungsneuropathien.** Zur Meralgia paraesthetica analoge Syndrome sind bekannt vom Hauptast des N. obturatorius (medialer distaler Oberschenkel), vom R. infrapatellaris n. sapheni (Gonyalgia paraesthetica, infrapatellär lateral), vom N. saphenus (distaler medialer Unterschenkel) und N. suralis (R. cutaneus lateralis: lateraler Fußrand) sowie von den Rr. calcaneares.

Neben der seltenen *Digitalgia paraesthetica* mit entsprechender Fühlstörung gibt es ein spezifisches Leiden der plantaren Zehenerven: die *Morton-Metatarsalgie* (Überdehnungsneuropathie mit neuromartiger Formation). Einschießende Vorderfuß-/Kleinzehenschmerzen beim Gehen, der Tinel-Punkt und die sofort wirksame Lokalinfiltration (von oben) mit Procain führen zur Diagnose.

Das *Tarsaltunnelsyndrom* verursacht in erster Linie Beührungsmissemfindungen an der inneren Fußsohle beim Gehen, gelegentlich aber auch spontane nächtliche Missemfindungen. Pathologische klinische Befunde sind bei dieser chronischen Einklemmungsneuropathie des distalen N. tibialis im ossär-fibrösen Kanal am Innenknöchel nur selten nachweisbar. Die Elektroneurografie ist diagnostisch.

## 34.2.9 Differenzialdiagnose beidseitiger neurogener Arm- und/oder Beinschmerzen

► **Topische neurologische Syndrome.** Hier sind zu erwähnen:

- zentrale Schmerzsyndrome:
  - Spinalis-anterior-Syndrom
  - Syringomyelie
  - Tabes dorsalis
- Kaudaprozesse
- Polyradikulitis (Bannwarth-, Guillain-Barré-Syndrom, HIV, Frühsommermeningoenzephalitis und andere)
- bilaterale radikuläre Syndrome verschiedener Ursache
- Polyneuropathie (Diabetes, Alkohol, HIV und andere)
- Painful Legs and moving Toes und Restless Legs
- hereditäre neuralgische Amyotrophie

### Zentrale Syndrome

Der meist dramatische Beginn beim *A.-spinalis-anterior-Syndrom* mit stärksten einschießenden Beinschmerzen (selten Arme) lässt im klinischen Kontext wenig diagnostische Zweifel und wenig differenzialdiagnostischen Spielraum (s. Kap. 34.2.3).

Bei chronischen beidseitigen neuralgiformen Armschmerzen und zentralen Zeichen ist an eine *Syringomyelie* oder *Halsmarktumoren* zu denken.

Stereotyp und umschrieben einschießende „lanzinierende“ Schmerzen in den Beinen, seltener auch an Armen oder Rumpf, sind zusammen mit dem neurologischen Befund und der Serologie leicht als *Tabes dorsalis* zu diagnostizieren (s. Kap. 34.2.3).

### Kaudaprozesse

Starke Beinschmerzen sind typisch bei Kaudaradikulitis, bei ankylosierender Spondylarthritis sowie bei der mittlerweile seltenen zytomegalieassoziierten Kaudaradikulitis bei Patienten mit AIDS, die von der HIV-Polyneuritis klinisch anhand dominierender Sphinkterstörungen und schwerer Beinlähmungen mehr oder weniger abgrenzbar ist. Entzündliche Kaudasyndrome können auch schmerzfrei ablaufen, wie z.B. bei Herpes-Typ-II-Infekt (Elsberg-Syndrom). Ebenso verursachen raumfordernde Prozesse mit Kaudakompression eher Kreuz- als Beinschmerzen, aber auch hier gibt es Ausnahmen, so z.B. beim kanalfüllenden Ependymom oder Neurofibromen des Filum terminale.

## Polyradikulitis und bilaterale radikuläre Syndrome

► **Polyradikulitiden.** Sie beginnen rasch, meist mit distalem Kribbeln/Taubheitsgefühl oder Schwäche und haben einen Verlauf von Wochen bis Monaten. Initial sind sie oft – manchmal über Tage – von reißenden (Arm- und) Beinschmerzen begleitet. Typisch ist dies für das *Bannwarth-Syndrom* (Borreliose), aber auch für die verschiedenen Formen der *Guillain-Barré-Polyradikulitis*. Im Gegensatz zu den meisten Polyneuropathien ist der Liquor pathologisch (Eiweißerhöhung und/oder Pleozytose).

► **Bilaterale radikuläre Syndrome.** Differenzialdiagnostisch sind bilaterale (mehr-)radikuläre Reiz- und Ausfallsymptome durch ein epidurales Hämatom, einen epiduralen Abszess, eine spinale Subarachnoidalblutung oder durch ossäre Metastasen zu bedenken, lumbal vor allem beim Prostatakarzinom. Radikuläre Provokationsmanöver, klinischer und radiologischer Lokalbefund sowie der Liquor (Tumorzellen) sind die differenzialdiagnostisch entscheidenden Kriterien. Invers verhalten sich radikuläre Schmerzen bei neurogener Klaudikation (S.1091): Bewegung provoziert, Ruhe lindert.

### Polyneuropathie

► **Klinik.** Beidseitige neuralgiforme Unterschenkel- oder Fußschmerzen mit schleichendem Beginn und chronischem Verlauf weisen auf eine *Small-Fiber-Polyneuropathie* hin. Sensibilitätsstörungen in den Zehen können gleichzeitig mit den Schmerzen oder später beginnen. Finger- und Handschmerzen mit Sensibilitätsstörungen kommen oft viel später dazu, können aber auch Erstmanifestation sein, z.B. bei Provokation durch Kälte- oder Hitzeexposition (Fabry-Erkrankung).

#### Merke

Neurologische Befunde sind oft lange diskret; in erster Linie ist nach sockenförmigen Fühlstörungen, plantarer Anhidrose und Hyporeflexie zu suchen.



**Differenzialdiagnostisch** sind, wie oben erwähnt, Polyradikulopathien (vor allem die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikulopathie), Kaudaprozesse oder bilaterale radikuläre Läsionen zu evaluieren, die allesamt keine Anhidrose verursachen.

► **Ursachen.** Häufige Ätiologien sind Diabetes mellitus, Alkohol, und Vitaminmangelerkrankungen, selten auch Disulfiram- und Goldbehandlung. Auch paraproteinämische Neuropathien (Amyloidose, essenzielle gemischte Form der Kryoglobulinämie, Neuropathie mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz [MGUS]) sowie der Morbus Fabry (Angiokeratoma corporis diffusum) beginnen vorzugsweise mit dumpfen, brennenden oder lanzierenden Fuß- oder Handschmerzen. Die ziehenden Beinschmerzen bei HIV-Polyneuropathie sind wahrscheinlich kombiniert neuropathisch, radikulitisch und myelitisch bedingt.

### Restless Legs und Painful Legs and moving Toes

Das *Restless-Legs-Syndrom* umfasst diffuse Missemmpfindungen oder Schmerzen in den Beinen sowie Bewegungsdrang, der sich in Herumgehen, aber auch in unwillkürlichen Bewegungen äußern kann. Die Beschwerden beginnen oder kulminieren typischerweise zur abendlichen Ruhe- oder Bettzeit und verschwinden durch Bewegen, teils auch durch Kühlen. Übergänge zu den „*Painful Legs and moving Toes*“ sind fließend, und auch hier gibt es sowohl idiopathische als auch symptomatische Formen.

Das Syndrom der *Painful Legs and moving Toes* beschreibt eine meist beidseitige, ständige Bewegungsunruhe der Zehen mit ziehenden oder dumpfen Fuß- oder Beinschmerzen. Es gilt bei normalem neurologischem Befund als eigenständiges Krankheitsbild. Bewegungsunruhe der Zehen kann auch Folge verschiedener Schmerzzustände und somit unspezifisch sein, z. B. bei diabetischer Polyneuropathie oder bei einem Wurzelprozess.

Analog zu den Beinen sind auch „*Painful Hands and moving Fingers*“ sowie „*Restless Arms*“ bzw. „*Restless Limbs*“ beschrieben. Beidseitige neurogene Arm- oder Handschmerzen ohne Beinbeteiligung sind selten. Differenzialdiagnostisch sind bilaterale zervikale Wurzelsyndrome zu evaluieren sowie ein beidseitiges Karpaltunnelsyndrom. Akut beginnen können die seltene beidseitige Plexitis oder neuralgische Schulteramyotrophie (S.1088), wie auch deren sehr seltene autosomal-dominant vererbte Form.

### Literatur

- [1] McMahon S, Koltzenburg M, Tracey I, Turk D, eds. Wall and Melzack's Textbook of Pain. 6th. ed. Elsevier; 2013
- [2] Müller-Vahl H, Mumenthaler M, Stöhr M, Tegenthoff M, eds. Läsionen peripherer Nerven und radikuläre Syndrome. 10. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2014
- [3] Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, eds. Principles of Neurology. 10th. ed. New York: McGraw-Hill; 2014
- [4] Suri P, Rainville J, Kalichman L et al. Does this older adult with lower extremity pain have the clinical syndrome of lumbar spinal stenosis? JAMA 2010; 304: 2628–2636
- [5] Wilson P, Stanton-Hicks M, Harden N, eds. CRPS: current diagnosis and therapy. Seattle: IASP Press; 2005

## 34.3 Schmerzen bei Erkrankungen der Gefäße

U. Hoffmann, F. Tató

### 34.3.1 Überblick und Einteilung



#### Kernpunkte

- Die Differenzialdiagnose von Schmerzen der Extremitäten umfasst vielfältige vaskuläre, muskuloskelettale und neurologische Ursachen. Vaskulär bedingte Schmerzen können durch Erkrankungen der Arterien, der Venen, der Lymphgefäß oder der Endstrombahn verursacht werden.
- Akute Gefäßerkrankungen können die betroffene Extremität vital gefährden (z. B. arterielle Embolie) oder mit lebensbedrohlichen Komplikationen einhergehen (z. B. tiefe Venenthrombose mit Lungenembolie). Chronische Gefäßerkrankungen sind wichtige Ursachen therapierefraktärer Schmerzen und Wunden sowie eingeschränkter Mobilität und Lebensqualität.
- Die häufigste arterielle Erkrankung ist die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) aufgrund einer obliterierenden Arteriosklerose.
- Die tiefe Venenthrombose ist die wichtigste, weil folgenschwerste Differenzialdiagnose der schmerhaften Beinschwellung.
- Primäre Varikose und chronisch venöse Insuffizienz sind ein weit verbreitetes Gesundheitsproblem, dessen klinische Bedeutung von einer harmlosen kosmetischen Störung bis zu einer schwer invalidisierenden Erkrankung reichen kann.

### Einteilung und Ursachen

Schmerzen verursachende Gefäßerkrankungen lassen sich zunächst nach den *betroffenen Gefäßen* einteilen in Erkrankungen der Arterien, Venen, Lymphgefäß sowie Erkrankungen der Endstrombahn (► Tab. 34.10).

Für das weitere klinische Vorgehen ist entscheidend, ob die Schmerzen *akut* aufgetreten sind (z. B. arterielle Embolie, tiefe Beinvenenthrombose), da in diesen Fällen rasches Handeln erforderlich ist, oder ob es sich um *chronische* Schmerzzustände handelt. ► Tab. 34.11 fasst die häufigsten und einige seltene, jedoch u. U. folgenreiche Ursachen zusammen.

### Vaskuläre Leitsymptome

Anamnese, Inspektion und körperliche Untersuchung können in vielen Fällen die Ursache vaskulärer Schmerzen zuverlässig zuordnen. Insbesondere bei arteriellen Durchblutungsstörungen haben die Symptome und die



**Tab. 34.10** Einteilung schmerzhafter Gefäßerkrankungen.

Einteilung	Ursachen
Erkrankungen der Arterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• arterielle Verschlusskrankheiten:           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ obliterierende Arteriosklerose und Atherothrombose (Atherosklerose)</li> <li>◦ Thrombangitis obliterans</li> <li>◦ fibromuskuläre Dysplasie</li> <li>◦ zystische Adventitiadegeneration</li> <li>◦ Kompressionssyndrome (z. B. popliteales Entrapment, Thoracic-Outlet-Syndrom)</li> <li>◦ Großgefäßvaskulitis (Riesenzellarteritis [Arteritis temporalis], Takayasu-Arteritis)</li> <li>◦ Kollagenkrankheiten</li> <li>◦ Dissektion (spontan oder traumatisch/iatrogen)</li> </ul> </li> <li>• embolische Verschlüsse</li> <li>• Aneurysmen</li> <li>• toxische und physikalische Schäden (z. B. Strahlen, Erfrierung, Medikamente)</li> <li>• Fisteln (posttraumatisch, iatrogen, arteriovenöse Angiodysplasien)</li> </ul>
funktionelle Gefäßerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergotismus</li> <li>• Raynaud-Phänomen</li> <li>• Akrozyanose, Erythrozyanose</li> <li>• Erythromelalgia</li> <li>• Morbus Sudeck</li> </ul>
Erkrankungen der Endstrombahn	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diabetische Mikroangiopathie</li> <li>• Livedo reticularis und racemosa</li> <li>• Cholesterinembolien</li> <li>• rezidivierendes Fingerhämatom</li> </ul>
Erkrankungen der Venen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombophlebitis, Varikophlebitis</li> <li>• tiefe Venenthrombose</li> <li>• primäre Varikose</li> <li>• chronisch venöse Insuffizienz (bei primärer Varikose oder postthrombotisch)</li> <li>• venöse Angiodysplasien</li> </ul>
Erkrankungen der Lymphgefäße	<ul style="list-style-type: none"> <li>• primäres und sekundäres Lymphödem (meistens schmerzlos! s. Kap. 23 „Ödeme“)</li> <li>• Lymphangitis</li> <li>• lymphatische Angiodysplasien</li> </ul>

**Tab. 34.11** Wichtige, vaskuläre Ursachen akuter und chronischer Schmerzen der Extremitäten unterteilt nach ihrer Häufigkeit (Auswahl!).

akute Schmerzen	chronische Schmerzen
<b>häufigste Ursachen</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• kardiale arterielle Embolie bei Vorhofflimmern oder Ventrikelseptumdefekt</li> <li>• arterielle Thrombose auf dem Boden einer vorbestehenden Arteriosklerose</li> <li>• tiefe Venenthrombose</li> <li>• Thrombophlebitis, Varikophlebitis</li> <li>• Lymphangitis</li> </ul>	
<b>seltene, folgenreiche Ursachen</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• seltene Ursachen arterieller Embolien (z. B. gekreuzte Embolie bei offenem Foramen ovale, Vorhofmyxom, Endokarditis, arterielle Tumoreinbrüche)</li> <li>• thrombosiertes Popliteaneurysma</li> <li>• arterielle Thrombose/Embolie bei Kompressionssyndromen (akute Armschämie bei Thoracic-Outlet-Syndrom, akute Beinschämie bei poplitealem Entrapment)</li> <li>• Aortendissektion Typ B mit Beteiligung der Beinarterien</li> <li>• venöse Kompression (z. B. Lymphome, solide Tumoren, Lymphozele, Baker-Zyste)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• periphere arterielle Verschlusskrankheit durch obliterierende Arteriosklerose</li> <li>• chronisch venöse Insuffizienz durch primäre Varikose oder postthrombotisches Syndrom</li> <li>• diabetische Mikroangiopathie</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Großgefäßvaskulitis (Takayasu-Arteritis und Riesenzellarteritis)</li> <li>• Thrombangitis obliterans</li> <li>• Kompressionssyndrome</li> <li>• zystische Adventitiadegeneration</li> <li>• Morbus Sudeck (komplexes regionales Schmerzsyndrom Typ I)</li> </ul>

klinische Basisuntersuchung einen sehr hohen diagnostischen Stellenwert. Bei venösen Erkrankungen, insbesondere bei der tiefen Venenthrombose, lässt sich die Diagnose allein durch Anamnese und klinische Untersuchung hingegen in der Regel nicht mit ausreichender Sicherheit stellen. Die klinische Basisuntersuchung ermöglicht aber auch hier die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit und

der wichtigsten Differenzialdiagnosen. ► Tab. 34.12 fasst die wichtigsten Leitsymptome vaskulärer Schmerzen der Extremitäten zusammen und bewertet deren diagnostischen Stellenwert. Das Vorhandensein eines zweiten (Leit-)Symptoms kann die mögliche Differenzialdiagnose häufig deutlich einengen (► Tab. 34.13).



**Tab. 34.12** Leitsymptome der häufigsten Ursachen vaskulärer Schmerzen der Extremitäten und ihre wichtigsten Differenzialdiagnosen.

Leitsymptom	spricht für Diagnose	Sensitivität	Spezifität	wichtigste Differenzialdiagnosen
Claudicatio intermittens: muskulärer Schmerz ausschließlich unter Belastung, rasche Rückbildung nach Belastungsende	pAVK mit in Ruhe kompensierter Durchblutung (pAVK Stadium II)	niedrig	hoch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spinalkanalstenose</li> <li>• Gonarthrose/Koxarthrose</li> <li>• Lumboischialgie</li> <li>• Polyneuropathie</li> </ul>
chronischer ischämischer Ruhe- schmerz: starker, akral lokalisierter Schmerz (Zehen/Ferse), Besserung durch Tieflagerung	pAVK mit chronisch-kritischer Extremitätenischämie (pAVK Stadien III und IV)	hoch	hoch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wurzelkompressionssyndrome</li> <li>• Polyneuropathie</li> <li>• CRPS</li> </ul>
akuter ischämischer Ruheschmerz: starker Schmerz der Extremität evtl. mit eingeschränkter Sensibilität und Motorik begleitet von Kälte, Blässe und Zyanose	akute Extremitätenischämie	hoch	hoch	• akute Lumboischialgie
akuter Druck- und Spontanschmerz mit einseitiger Schwellung, Zyanose und vermehrter Venenzeichnung	tiefe Venenthrombose	niedrig	niedrig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rupturierte Baker-Zyste</li> <li>• Muskelfaserriss</li> <li>• Erysipel</li> </ul>
akute, schmerzhafte Rötung, Überwärmung und Induration im Verlauf oberflächlicher Venen	Thrombo- oder Varikophlebitis	hoch	hoch	• Lymphangitis
chronische, schmerzhafte Bein- schwelling mit Hyperpigmentierung, evtl. Rötung und Überwärmung	chronisch venöse Insuffizienz	mittel	mittel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tiefe Venenthrombose</li> <li>• Thrombo-/Varikophlebitis</li> <li>• Erysipel</li> </ul>
schmerzhafte streifenförmige Rötung, sichtbare Eintrittspforte, Fieber, vergrößerte Lymphknoten	Lymphangitis	hoch	hoch	• Thrombophlebitis
anfallsweises Ablassen einzelner Finger begleitet von Schmerzen und Sensibilitätsstörungen	Raynaud-Phänomen	hoch	hoch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akrozyanose</li> <li>• akrale Embolie</li> <li>• CRPS</li> <li>• rezidivierendes Fingerhämato</li> </ul>

CRPS: Complex regional Pain Syndrome, komplexes regionales Schmerzsyndrom, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

**Tab. 34.13** Einengung möglicher Differenzialdiagnosen von Schmerzen der Extremitäten bei Vorhandensein eines zweiten (Leit-)Symptoms.

Extremitätschmerz plus	mögliche Differenzialdiagnosen
neurologische Ausfälle (sensibel/motorisch)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schwere arterielle Durchblutungsstörung (kritische Ischämie!)</li> <li>• Wurzelkompressionssyndrom</li> <li>• Polyneuropathie</li> <li>• zentrale neurologische Störung</li> </ul>
Schwellung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tiefe Venenthrombose</li> <li>• Thrombo-/Varikophlebitis</li> <li>• venöse Kompression</li> <li>• chronisch venöse Insuffizienz</li> <li>• Erysipel/Lymphangitis</li> <li>• Muskelfaserriss</li> <li>• Baker-Zyste</li> </ul>
Ulkus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• periphere arterielle Verschlusskrankheit Stadium IV (akrale Gangrän)</li> <li>• schwere chronisch venöse Insuffizienz (malleoläres Ulkus, typische Hautveränderungen)</li> <li>• diabetische Mikroangiopathie mit neuropathischem Druckulkus (an Druckstellen, Hyperkeratosen)</li> <li>• Kleingefäßvaskulitis („ausgestanztes“ Aussehen, entzündlicher Rand)</li> </ul>
eingeschränktes Allgemeinbefinden, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß (B-Symptomatik), diffuse Muskelschmerzen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Großgefäßvaskulitis</li> </ul>

**Tab. 34.14** Konstellationen dringender Notfälle mit Leitsymptom „vaskulärer Schmerz der Extremitäten“ (Symptome und Befunde müssen nicht immer zwingend vorhanden sein).

Konstellation/Red Flags	Notfall
<ul style="list-style-type: none"> <li>• starker Ruheschmerz</li> <li>• Kälte, Blässe/Zyanose der Extremität</li> <li>• eingeschränkte Motorik/Sensibilität</li> <li>• Pulsverlust</li> <li>• Doppler-Drücke nicht messbar</li> </ul>	schwere, akute Extremitätenischämie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• einseitige, schmerzhafte Beinschwellung</li> <li>• Wadendruckschmerz</li> <li>• vermehrte Venenzeichnung</li> <li>• Immobilisation oder andere Risikofaktoren der tiefen Venenthrombose</li> <li>• Symptome der Lungenembolie (Dyspnoe, Tachykardie, Hypoxie, gestaute Halsvenen, Hypotonie, Thoraxschmerz, Synkope)</li> </ul>	venöse Thromboembolie

### 34.3.2 Differenzialdiagnostisches Management

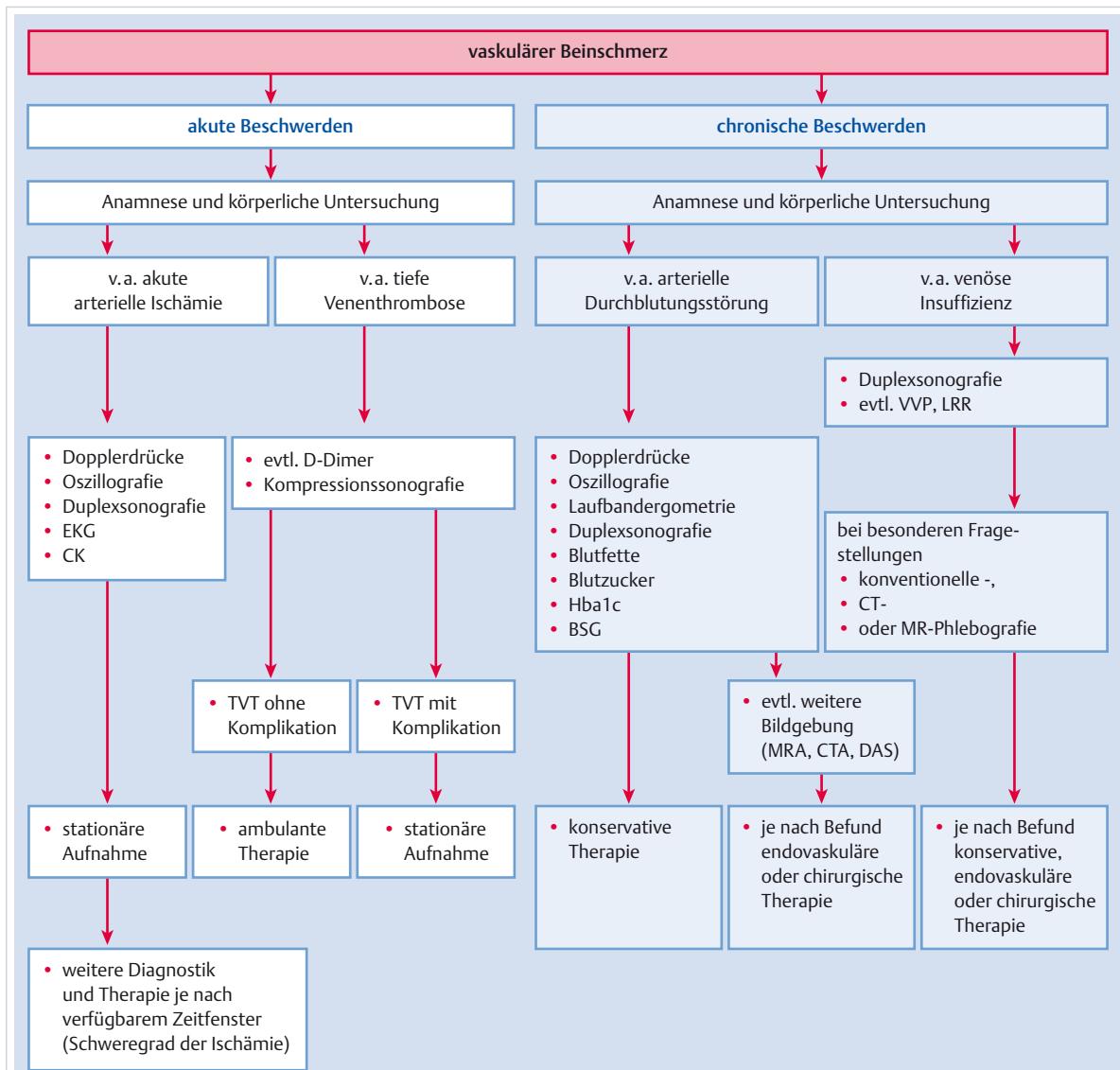
Für den klinischen Alltag ist es entscheidend, schmerzhafte Gefäßerkrankungen, die zu bedrohlichen Komplikationen führen können, rasch zu diagnostizieren und der adäquaten Therapie zuzuführen. Dabei ist vor allem an arterielle Embolien (drohender Extremitätenverlust) und tiefe Beinvenenthrombosen (Lungenembolie) zu denken (► Tab. 34.14).

► Tab. 34.15 und ► Abb. 34.11 fassen das prinzipielle diagnostische Vorgehen bei Gefäßschmerzen zusammen, ► Tab. 34.16 veranschaulicht die Triage des Gefäßschmerzes. ► Abb. 34.12 zeigt eine Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen und wegweisender Konstellationen bei Gefäßschmerzen.

**Tab. 34.15** Diagnostisches Vorgehen bei Gefäßschmerzen.

Untersuchungsmethoden	Wertung/Bemerkungen
<b>Basisuntersuchung</b>	
Anamnese (wo? akut? Schmerzcharakter? Begleitsymptome?) körperliche Untersuchung Inspektion: Farbe, Temperatur, Schwellung, Venenbefund, Begleitbefunde an der Haut etc. Pulspalpation, Auskultation der Gefäße	
Anamnese, Inspektion und körperliche Untersuchung können in vielen Fällen die Ursache vaskulärer Schmerzen zuverlässig zuordnen.	
<b>weiteres Vorgehen je nach Verdachtsdiagnose</b>	
<b>Verdacht auf arterielle Durchblutungsstörung</b>	
funktionelle Tests: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Knöchelarteriendruck („Dopplerdruck“)</li> <li>• Oszillografie</li> <li>• Laufbandergometrie</li> </ul>	Anamnese, körperliche Untersuchung und einfache apparative Funktionstests sind ausreichend für die Sicherung der Diagnose und die Einschätzung des hämodynamischen Schweregrades.
Bildgebung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• farbkodierte Duplexsonografie (FKDS)</li> <li>• MR-Angiografie</li> <li>• CT-Angiografie</li> <li>• digitale Subtraktionsangiografie (DSA)</li> </ul>	Die Bildgebung dient vorwiegend der Therapieplanung, wenn eine invasive Therapie erwogen wird. Die FKDS ist die Methode der ersten Wahl. Die invasive DSA wird heute in der Regel nur noch im Rahmen der Intervention („in PTA-Bereitschaft“) durchgeführt.
<b>Verdacht auf venöse Erkrankung</b>	
funktionelle Tests: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Venenverschlussplethysmografie</li> <li>• Lichtreflexionsrheografie/Fotoplethysmografie</li> <li>• Phlebodynamometrie</li> </ul>	Es handelt sich um orientierende Tests zur Erfassung der globalen Venenfunktion, die heute für Screening-Untersuchungen oder für spezielle phlebologische Fragestellungen eingesetzt werden.
Bildgebung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kompressionssonografie</li> <li>• farbkodierte Duplexsonografie</li> <li>• Phlebografie</li> <li>• MR- und CT-Phlebografie</li> </ul>	Die Kompressionssonografie ist die Methode der ersten Wahl zur Diagnostik der tiefen Venenthrombose und der oberflächlichen Phlebitis. Die FKDS ermöglicht eine detaillierte Abklärung von Varikose und chronisch venöser Insuffizienz. Phlebografie, CT- und MR-Phlebografie werden für spezielle Fragestellungen und vor komplexeren Veneninterventionen eingesetzt.
<b>Verdacht auf Erkrankung der Endstrombahn (Mikroangiopathie)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• akrale Oszillografie</li> <li>• Laserdopplersonografie</li> <li>• transkutane Sauerstoffmessung</li> </ul>	Die akrale Oszillografie ist besonders hilfreich bei der Unterscheidung zwischen reversiblen, vasospastischen Durchblutungsstörungen und irreversiblen, fixierten Gefäßverschlüssen (primäres oder sekundäres Raynaud-Phänomen).
• Kapillarmikroskopie	Sie dient der intravitalen Beurteilung der Kapillarmorphologie und zeigt typische Veränderungen bei sekundärem Raynaud-Phänomen im Rahmen von Kollagenosen.
• Hautbiopsie	Die Hautbiopsie ist indiziert bei V. a. Kleingefäßvaskulitis.





**Abb. 34.11 Clinical Pathway.** Diagnostisches Vorgehen zur Abklärung der wichtigsten Ursachen von akuten und chronischen vaskulären Beinschmerzen. BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CK: Creatinkinase, CTA: CT-Angiografie, DSA: digitale Subtraktionsangiografie, EKG: Elektrokardiografie, LRR: Lichtreflexionsrheografie, MRA: MR-Angiografie, TVT: tiefe Venenthrombose, VVP: Venenverschlussplethysmografie.

**Tab. 34.16** Triage bei Gefäßschmerzen.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
intensivpflichtig (und Indikation zur Notfalltherapie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>massiv beeinträchtigter Patient mit Gefährdung der Vitalfunktionen</li> <li>Schock, Dyspnoe, Tachykardie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>tiefe Venenthrombose mit massiver Lungenembolie</li> <li>akuter arterieller Verschluss mit kompletter Ischämie der gesamten Extremität</li> </ul>
Hospitalisation (und rasches therapeutisches Vorgehen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>drohender Extremitätenverlust</li> <li>Gefahr systemischer Komplikationen der Gefäßerkrankung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>akuter arterieller Verschluss mit noch erhaltener Motorik und Sensibilität</li> <li>chronische pAVK im Stadium der kritischen Ischämie</li> <li>tiefe Bein-/Beckenvenenthrombose mit Komplikationen</li> </ul>
ambulante Klärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>gering beeinträchtigter Patient mit chronischer Symptomatik</li> <li>seit Längerem unveränderter Schmerz bzw. rezidivierende Schmerzen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pAVK Stadium II</li> <li>unkomplizierte Bein- und Beckenvenenthrombosen</li> <li>Varikosis/chronisch venöse Insuffizienz</li> <li>Thrombophlebitis und Varikophlebitis</li> <li>Raynaud-Phänomen</li> </ul>

pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

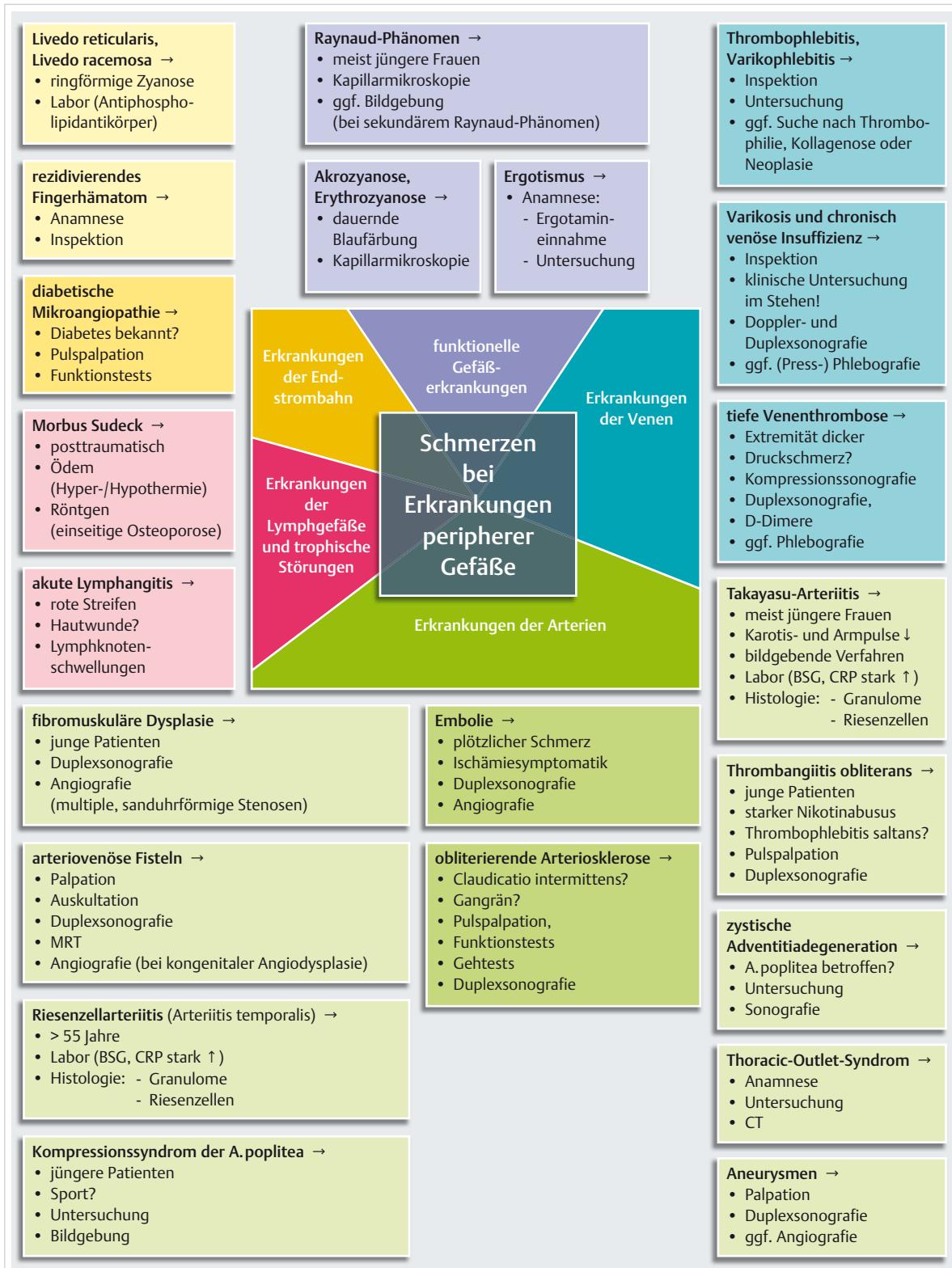


Abb. 34.12 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Gefäßschmerzen. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen. BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, CT: Computertomografie, MRT: Magnetresonanztomografie.



### 34.3.3 Erkrankungen der Arterien

#### Arterielle Verschlusskrankheiten

► **Definition und Einteilung.** Unter dem Begriff der arteriellen Verschlusskrankheiten werden Prozesse zusammengefasst, die zu Obstruktionen der arteriellen Strombahn führen.

Die arteriellen Verschlusskrankheiten lassen sich einteilen in die arterielle Verschlusskrankheit

- der Aorta und der Becken-/Beingefäße,
- der hirnversorgenden Gefäße (zerebrovaskuläre Verschlusskrankheit),
- der oberen Extremitäten,
- der koronaren Gefäße (koronare Herzkrankheit) und
- der viszeralen Gefäße (renovaskuläre und mesenteriale Verschlusskrankheit).

V

In diesem Kapitel wird in erster Linie auf arterielle Obstruktionen der Extremitäten eingegangen, und die damit zusammenhängenden differenzialdiagnostischen Aspekte werden behandelt.

► **Epidemiologie.** Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist häufig, und die Prävalenz steigt mit höherem Lebensalter steil an. In der Altersklasse über 65 Jahren haben etwa 20 % der Menschen eine Durchblutungsstörung der Beine, und diese ist bei etwa 5 % symptomatisch.



#### Merke

Etwa 75 % der Patienten mit objektivierbarer Verschlusskrankheit sind asymptomatisch.

#### Symptomatik

##### Claudicatio intermittens

► **Schmerzcharakter.** Die Patienten klagen über streng belastungsabhängige Schmerzen der Beinmuskulatur. Diese korrelieren mit dem Ausmaß der Belastung (berg-auf schlimmer als flache Gehstrecke) und verschwinden beim Stillstehen innerhalb von Sekunden bis Minuten („Schaufensterkrankheit“). Die schmerzfreie Gehstrecke kann dabei tageszeitlich schwanken. Beim sog. *Walking-through-Phänomen* kann der Patient trotz fortgesetzter oder leicht reduzierter Belastung mit abklingendem Schmerz weitergehen. Hier liegt meist eine gut kompensierte arterielle Obstruktion vor.

► **Schmerzlokalisation.** Die Lokalisation des Schmerzbeginns ist typischerweise eine Etage tiefer als die arterielle Obstruktion. Aortoiliakale Obstruktionen führen zur Gesäß- und Oberschenkel-Claudicatio, femoropopliteale Obstruktionen zur Waden-Claudicatio (häufigste Form) und Obstruktionen der Unterschenkelarterien zur

Fuß-Claudicatio. Bei Obstruktionen der A. subclavia und axillaris kommt es zur Arm-Claudicatio.



#### Merke

„Untypische“ Lokalisationen der Claudicatio, die sich vor allem im Gesäß und Oberschenkel nur als Müdigkeitsgefühl äußern kann, führen nicht selten zu Fehldiagnosen.

► **Differenzialdiagnostische Abgrenzung.** Von der Claudicatio arteriosa differenzialdiagnostisch abzugrenzen ist die spinale Claudicatio bei Spinalkanalstenose. Die *Claudicatio spinalis* führt nach einer beschwerdefreien Gehstrecke vor allem beim Abwärtsgehen zu neurologischen Symptomen an beiden, selten nur an einem Bein. Sie äußert sich häufig in einem pseudoradikulären Bild, kombiniert mit einer Beinschwäche und lumbalen Rückenschmerzen. Im Gegensatz zur Claudicatio arteriosa führt Stillstehen allein nicht zur Beschwerdefreiheit. Die Kyphosierung der Wirbelsäule (► Abb. 34.13) verbessert die Beschwerden, die meist jedoch nicht ganz verschwinden. Eine Lordosierung verstärkt dagegen die zugrunde liegende Einengung des Spinalkanals. CT oder MRT sichern die Diagnose.

Eine weitere Differenzialdiagnose ist die *Claudicatio venosa*. Sie tritt vor allem bei jüngeren, sportlich aktiven Patienten mit chronischen postthrombotischen Verschlüssen der Beckenvenen auf. Unter starker körperlicher Belastung kommt es zu einer Dekompensation des behinderten venösen Rückstromes mit kontinuierlichem Anstieg des Beinvolumens bis zum Schmerz. Das Berstungsgefühl, das am raschesten unter Beinhochlagerung abklingt (► Abb. 34.13), zwingt die Patienten zum Anhalten.

Gerade bei älteren Patienten muss eine Claudicatio intermittens arteriosa von *muskuloskelettaLEN, arthrogenEN oder neurogenEN Extremitätschmerzen* abgegrenzt werden. Durch die genaue Anamnese, verbunden mit klinischen und ggf. einfachen nicht invasiven apparativen Untersuchungsverfahren (S.1101), gelingt in der Regel die Zuordnung der Beschwerden.

#### Vaskulärer Ruheschmerz und ischämische Läsion

► **Vaskulärer Ruheschmerz.** Während bei der Claudicatio intermittens nur eine Durchblutungsinsuffizienz unter Belastung auftritt, genügt beim vaskulären Ruheschmerz die Blutversorgung bereits in Ruhe nicht mehr zur Deckung der nutritiven Bedürfnisse. Der Ruheschmerz entsteht vor allem in Horizontallage und wird durch Herablassen der Beine gebessert (Großvater, der im Lehnstuhl schläft). Der Schmerz betrifft fast ausschließlich die Akren (Fuß und Zehen, seltener Finger).

► **Nicht vaskuläre Ruheschmerzen.** Diese Schmerzen, wie sie z.B. als nächtliche Wadenkrämpfe, bei muskulärer

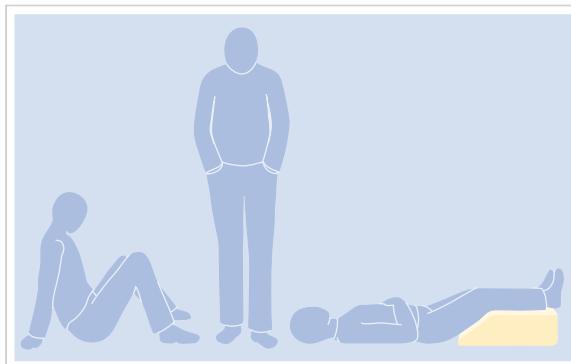


Abb. 34.13 Typische Körperhaltungen, in denen Klaudikationschmerzen am schnellsten abklingen. Links: Kompression der Cauda equina, Mitte: arterielle Claudicatio, rechts: Claudicatio venosa.



Abb. 34.14 Fortgeschrittene, teils trockene, teils feuchte Gangrän des Vorfußes mit beginnender Vorfußphlegmone. 70-jähriger Diabetiker mit verschlossener femoropoplitealer Strombahn und Querschnittsverschluss aller Unterschenkelarterien.

34

Tab. 34.17 Stadien der pAVK.

Stadium	Definition
I	objektivierbare Verschlusskrankheit, keine charakteristischen Symptome
IIa	Claudicatio intermittens, schmerzfreie Gehstrecke > 200 m
IIb	Claudicatio intermittens, schmerzfreie Gehstrecke < 200 m
III	Ruheschmerzen
IV	Nekrose, Gangrän

Überbelastung, im Rahmen von Neuropathien, bei rheumatoologischen Erkrankungen oder bei chronisch venöser Insuffizienz auftreten, betreffen – im Gegensatz zu den akralen vaskulären Ruheschmerzen – häufig die Unter- oder Oberschenkelmuskulatur. Auch hier bringen die Anamnese (z.B. vorausgegangene Claudicatio intermittens) und der klinische Befund (S.1101) häufig schon Klarheit.

► **Nekrose.** Als Folge der Durchblutungsinsuffizienz in Ruhe kann sich eine Nekrose entwickeln (► Abb. 34.14). Je nach Vorhandensein eines Infektes spricht man von trockener oder feuchter Gangrän. Sie entwickelt sich in der Regel an den Akren, da hier die prekärsten Durchblutungsverhältnisse (letzte Wiese) herrschen.

### Stadieneinteilung der arteriellen Verschlusskrankheit

► Tab. 34.17 gibt die gebräuchliche Einteilung der pAVK wieder (modifiziert nach Fontaine).

In den Stadien I und II besteht eine kompensierte arterielle Durchblutungsstörung, während in den Stadien III und IV eine dekomprimierte häodynamische Situation mit Gefährdung der Extremität (*kritische Ischämie*) vorliegt. Eine Besonderheit stellt der Gewebedefekt (traumatisches, venöses oder neuropathisches Ulkus) bei kompensierter arterieller Durchblutung dar. Hier spricht man im Unterschied zur ischämisch bedingten Nekrose des Stadium IV vom *komplizierten Stadium II*.

Im angloamerikanischen Raum ist die etwas detailliertere Stadieneinteilung nach Rutherford verbreitet, die neben rein klinischen Parametern auch den systolischen Knöchelarteriendruck (S.1103) mit einbezieht. Für die Stadieneinteilung der akuten Extremitätenischämie ist darüber hinaus die Erfassung eines sensiblen und motorischen Defizits von großer prognostischer Bedeutung.

### Diagnostik

► **Körperliche Untersuchung.** Die Ergebnisse von Anamnese und Inspektion werden durch gezielte Untersuchungen ergänzt.

Die *Pulspalpation* erlaubt in vielen Fällen sowohl eine Bestätigung der Diagnose als auch eine approximative Lokalisation des Strombahnhindernisses. Palpable Pulse schließen aber eine in Ruhe kompensierte arterielle Durchblutungsstörung nicht aus.

Die Palpation der Pulse wird durch die *Auskultation* der peripheren Strombahn ergänzt. An arteriellen Stenosen entstehen Wirbel, die mit dem Stethoskop als systolische oder seltener systolisch-diastolische Strömungsgeräusche hörbar sind. Auskultationsstellen sind die A. carotis am Hals, die A. subclavia (Supra- und Infraklavikulargrube), die Intestinal- und Nierenarterien (Abdomen), die Beckenarterien (Leiste), die Oberschenkelarterien (Oberschenkelinnenseite) und die A. poplitea. Ein pulssynchrones Strömungsgeräusch in Ruhe weist auf eine arterielle



**Abb. 34.15 Lagerungsprobe nach Ratschow.** Vorwiegend rechts lokalisierte arterielle Verschlusskrankheit.

- a Bereits wenige Sekunden nach Ende des Fußrollens und Hängenlassens der Beine hat sich der linke Fuß leicht gerötet, und die Venen über dem Fußrücken links haben sich gefüllt, während der blassere rechte Fuß noch keine Venenfüllung aufweist.
- b 30 s nach Hängenlassen der Beine: deutliche Rötung und Venenfüllung beider Füße.

Stenose hin. Durch Belastung (z. B. 5 tiefe Kniebeugen) werden Strömungsgeräusche lauter und gelegentlich erst hörbar. Nur in der Leistengegend ist nach Belastung ein kurzes Strömungsgeräusch als physiologisch zu werten. Ein abgeschwächter oder fehlender Puls ohne vorgeschaltetes Strömungsgeräusch weist auf einen arteriellen Verschluss hin.

### M!

#### Merke

Die systematische Arterienauskultation erlaubt mit einfachsten Mitteln die Erfassung von Frühveränderungen (oft vor den ersten klinischen Symptomen).

► **Funktionstests.** Der Schweregrad einer arteriellen Durchblutungsstörung kann semiquantitativ durch die Lagerungsprobe nach Ratschow und die Gehprobe bestimmt werden.

- Bei der *Ratschow-Lagerungsprobe* rollt der Patient die hochgehaltenen Füße in den Sprunggelenken bis Ermüdung oder Schmerzen auftreten. Dabei wird auf ein

eventuelles Abbllassen des Fußes geachtet. Bei der anschließenden Tieflagerung der Beine kommt es innerhalb von 5–10 s zur reaktiven Hyperämie des Fußes und zur Venenfüllung am Fußrücken. Eine schwere Durchblutungsstörung liegt vor, wenn die reaktive Rötung erst nach mehr als 30 s einsetzt, eine sehr schwere bei einer Verzögerung um mehr als 45 s (► Abb. 34.15).

- Bei der Messung der *freien Gehstrecke* wird geprüft, welchen Weg der Patient bei einer Geschwindigkeit von 2 Schritten/s zurücklegen kann, bis typische Claudikationsbeschwerden auftreten bzw. zum Anhalten zwingen.
- Analog zur Ratschow-Lagerungsprobe kann an der oberen Extremität mit der *Faustschlussprobe* eine Durchblutungsstörung nachgewiesen werden. Beim *Allen-Test* wird die Faustschlussprobe mit in Höhe Handgelenk abgedrückter A. radialis und A. ulnaris durchgeführt. Die gut sichtbare Reperfusion der Hand und der Finger nach selektiver Freigabe der A. radialis und ulnaris ermöglicht auf einfache Weise die Prüfung der Durchgängigkeit der Unterarmarterien und des Hohlhandbogens sowie den Nachweis von Fingerarterienverschlüssen.

► **Apparative Untersuchungsmethoden.** Bei über 90% der Patienten lässt sich aufgrund der Anamnese, Pulsapulation und Auskultation die Diagnose einer pAVK stellen. Einfache apparative Untersuchungsmethoden, wie die akrale und segmentale Oszillografie oder die Messung des systolischen Knöchelarteriendruckes, dienen einerseits zur Bestätigung der Diagnose. Andererseits lässt sich hiermit sowohl die Obstruktion annähernd lokalisieren wie auch der Schweregrad der Durchblutungsstörung objektivieren. Auf der Grundlage dieser Befunde wird die Indikation zur bildgebenden Diagnostik gestellt.

### Wissenswertes

#### Apparative Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

**Systolischer Knöchelarteriendruck („Dopplerdruck“)**  
Die Bestimmung des systolischen Knöchelarteriendrucks erfolgt mit einer konventionellen, unmittelbar oberhalb des Knöchels angelegten Blutdruckmanschette und einem einfachen cw-Dopplergerät. Normalerweise ist der systolische Knöchelarteriendruck gleich hoch oder höher als der Druck in den Arterien. Ein niedrigerer Knöchelarteriendruck weist auf eine Obstruktion der Becken- oder Beinstammarterien hin. Systolische Knöchelarteriendrücke unter 50 mmHg in Ruhe beweisen das Vorliegen einer schweren, die Extremität bedrohenden Durchblutungsstörung.

Die Mediasklerose ist die wichtigste Ursache falsch hoher systolischer Knöchelarteriendrücke. Durch zirkuläre Verkalkung der Media werden die Arterien starr und lassen sich nicht mehr durch die Blutdruckmanschette komprimieren. Die Mediasklerose ist häufig bei Diabetikern und Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz. Die Messung des Zehendruckes ist weniger anfällig für die Mediasklerose, erfordert aber eine spezialisierte Ausrüstung (Zehendruckmanschetten und akrales Oszillogramm oder Laserdoppler).

#### Laufbandergometrie

Unter standardisierten Bedingungen (üblicherweise 3,2 km/h, 10 % Steigung) werden die schmerzfreie und die maximale Gehstrecke bestimmt. Die Knöchelarteriendrücke werden vor und unmittelbar nach Belastung gemessen. Ein signifikanter und lang anhaltender Abfall der Knöchelarteriendrücke nach Belastung beweist das Vorliegen einer pAVK. Wenn ein belastungsabhängiger Beinschmerz ischämisch bedingt ist, muss unmittelbar nach Belastung ein Abfall des Knöchelarteriendrucks auf < 50 mmHg gefordert werden. Die Laufbandergometrie mit Druckmessung vor und nach Belastung ermöglicht dadurch zusätzlich zur standardisierten Gehstreckenmessung die Demaskierung einer in Ruhe komplett kompensierten pAVK und die Differenzierung von ischämischen und nicht ischämischen Beinschmerzen.

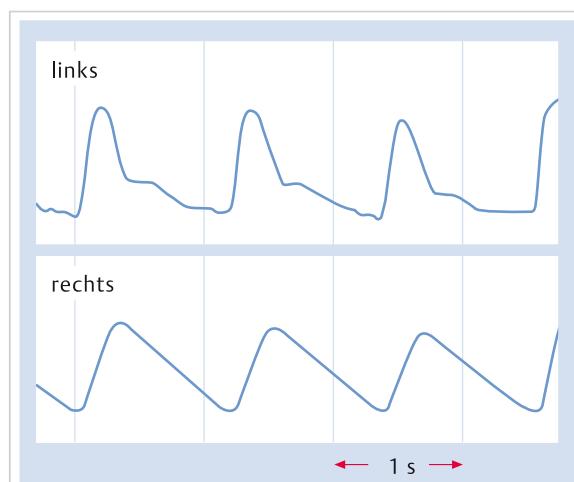


Abb. 34.16 Akrales elektronisch verstärktes Oszillogramm mit simultaner Registrierung an beiden Großzehen. Oben: normale Pulskurve mit angedeuteter dikroter Welle; unten: abgeflachter Stenosepuls mit verzögertem Pulswellengipfel (distal eines Verschlusses der A. femoralis superficialis).

#### Segment- und akrale Oszillografie

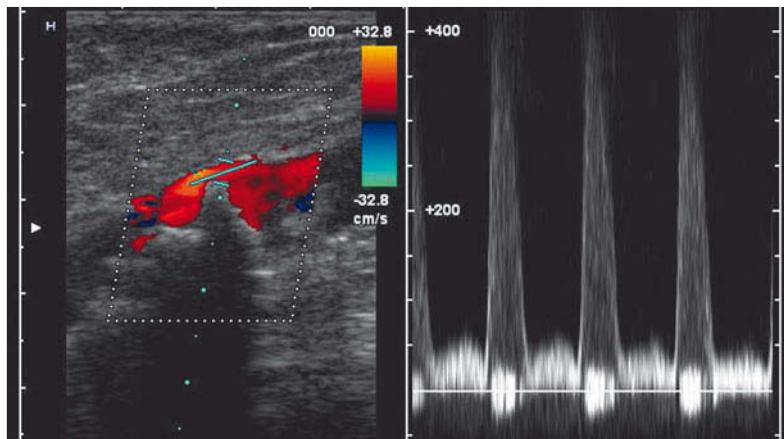
Mit der Segmentoszillografie lassen sich ohne Belastung für den Patienten mithilfe von Druckmanschetten auf verschiedenen Etagen (z. B. Oberschenkel, Unterschenkel, Fuß) Pulsvolumenkurven registrieren. Die akrale Oszillografie dient zur Dokumentation von Pulskurven an Fingern oder Zehen. Distal von arteriellen Obstruktionen kommt es mit steigendem Schweregrad der Ischämie zu zunehmender Gipfelzeitverzögerung, Verbreiterung und Abflachung der Pulskurve (► Abb. 34.16). Eine Nulllinie in der Oszillografie ist ein wichtiges Kriterium für die kritische Ischämie. Mit der Oszillografie lassen sich somit die Lokalisation des Strombahnhindernisses und der Schweregrad der Ischämie annähernd lokalisieren. Insbesondere bei der Mediasklerose (S. 1103) mit inkompressiblen Arterien spielt die Oszillografie für die Diagnose einer pAVK eine zentrale Rolle.

#### Mikrovaskuläre Untersuchungen

Hierzu gehören die Kapillarmikroskopie mit und ohne Verwendung von fluoreszierenden Indikatoren (Fluoreszenz-Videomikroskopie), die Laserdopplertechnik und die transkutane Messung des Sauerstoffdruckes. Diese Untersuchungen orientieren über den Zustand der Hautmicrozirkulation distal arterieller Verschlüsse und erlauben z. T. prognostische Schlüsse.

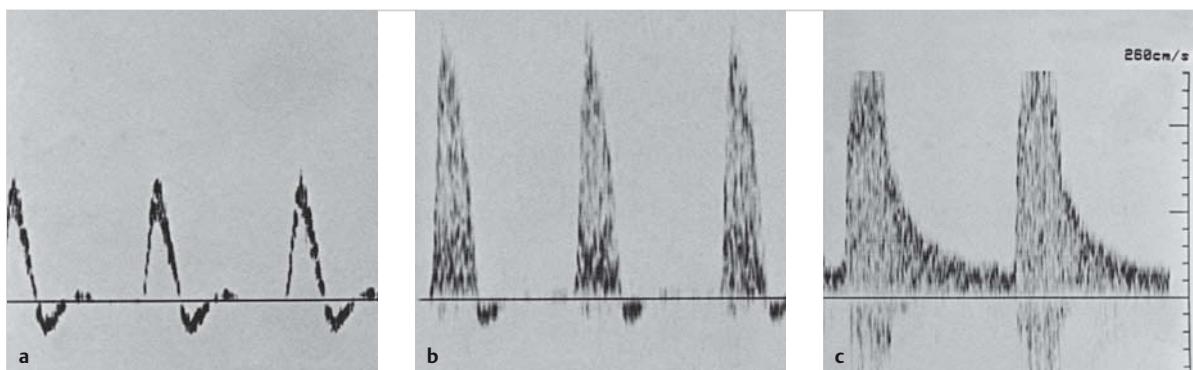
#### Duplexsonografie

Die Duplexsonografie stellt eine Kombination aus einem Ultraschall-B-Bild und einem gepulsten Doppler mit Farbkodierung und Frequenzanalyse dar. Sie ermöglicht die präzise Lokalisation und die morphologische und hämo-



**Abb. 34.17 Farbkodierte Duplexsonografie.** Exzentrische Stenose der A. femoralis communis durch eine kalzifizierte Plaque (Schallschatten). Die Farbkodierung erleichtert das Auffinden des Stenosemaximums. Nach exakter Positionierung des Sample Volumes und der Winkelkorrektur wird im Stenosemaximum das Flussspektrum mit dem gepulsten Doppler abgeleitet. Die systolische Flussbeschleunigung bis 400 cm/s mit monophasischem Flussprofil und Spektralverbreiterung weist auf eine hochgradige Stenose hin.

V



**Abb. 34.18 Gepulste Dopplersignale mit instantaner Frequenzanalyse über Beinstammarterien.**

- a Normalkurve: enges Frequenzband („offenes Fenster“) und spätsystolischer Rückfluss.
- b Stenose unter 50%: verbreitertes Frequenzband („verhängtes Fenster“), leicht gesteigerte systolische Spitzengeschwindigkeit und erhaltene Rückflusskomponente.
- c Stenose über 50%: stark verbreitertes Frequenzband, massiv erhöhte systolische und diastolische Spitzengeschwindigkeit mit fehlendem Rückstrom.

dynamische Beurteilung von arteriellen Obstruktionen. Die Farbkodierung des Flusssignals erleichtert das Auffinden von Gefäßen und Strombahnhindernissen. Die Spektralanalyse des pw-Dopplersignals ermöglicht die Quantifizierung des Stenosegrades (► Abb. 34.17 und ► Abb. 34.18). Die Duplexsonografie ist heute die bildgebende Methode der ersten Wahl zur Abklärung der pAVK. In den meisten Fällen lässt sich duplexsonografisch ohne invasive Bildgebung die Indikation zur Revaskularisation mittels Katheterverfahren stellen.

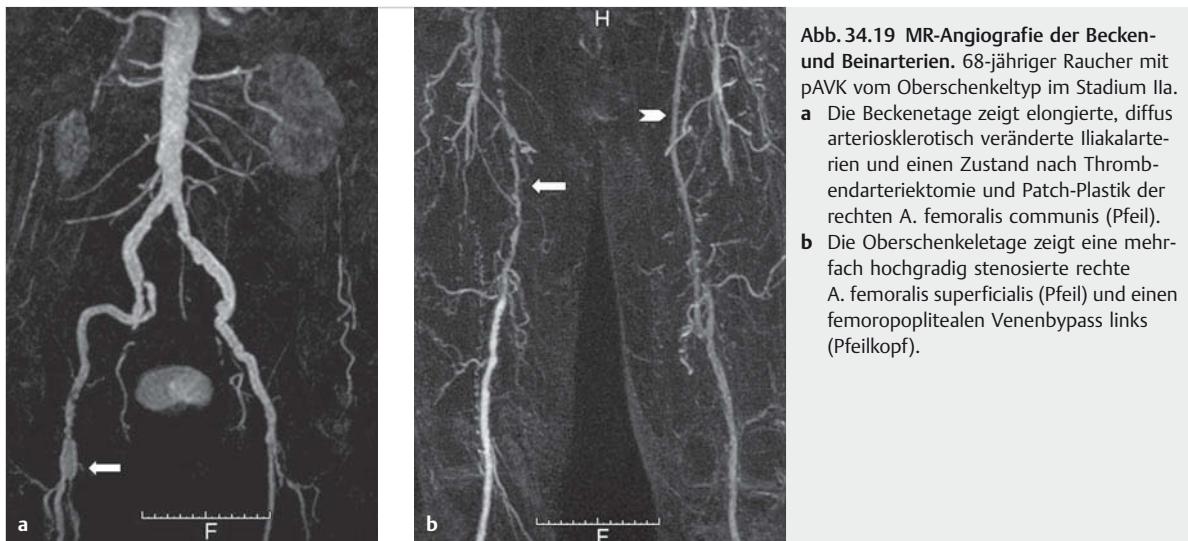
#### MR-Angiografie und CT-Angiografie

Ergänzend zur Duplexsonografie sind heute die MR- und die CT-Angiografie aufgrund ihrer geringen Invasivität und der inzwischen sehr guten Auflösung die bildgebenden Verfahren der ersten Wahl. Die CT-Angiografie ist heute insbesondere für die Therapieplanung bei Aneurysmen unerlässlich (s. ► Abb. 34.27). Für die Diagnostik der pAVK wird hingegen in der Regel die MR-Angiografie

bevorzugt (► Abb. 34.19). Der Einsatz dieser Verfahren kann durch Kontraindikationen limitiert sein. Bei der CT-Angiografie muss die nicht unerhebliche Strahlenbelastung berücksichtigt werden. Allergien, Hyperthyreose und Niereninsuffizienz können die Verwendung von jodhaltigem Kontrastmittel einschränken. Herzschrittmacher, Klaustrophobie und schwere Niereninsuffizienz (durch Gadolinium induzierte nephrogene Sklerose) sind die wesentlichen Kontraindikationen für die MR-Angiografie.

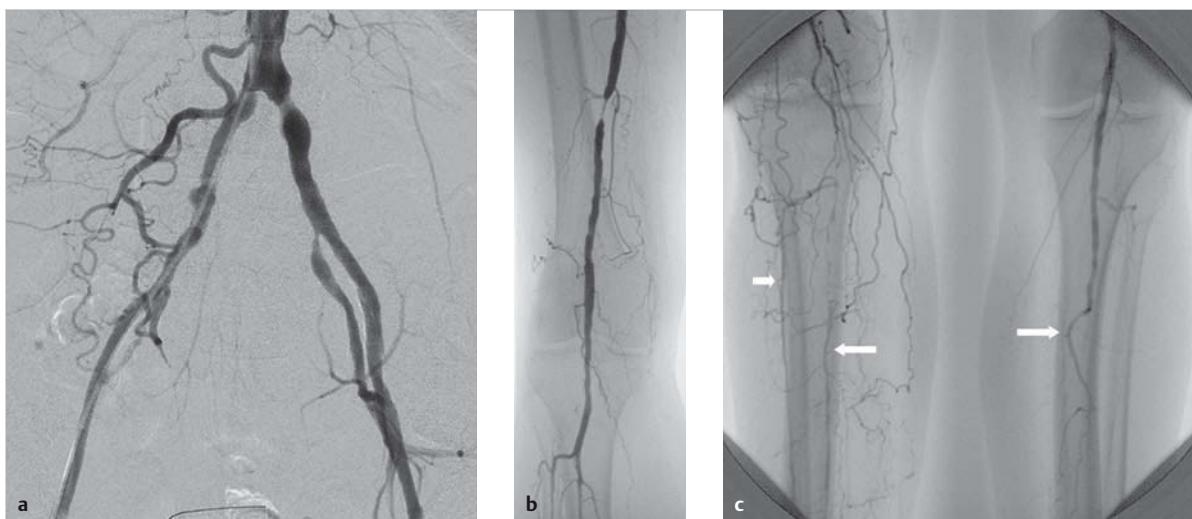
#### Arteriografie

Die intraarterielle digitale Subtraktionsangiografie (DSA) ermöglicht die komplette Darstellung des Gefäßsystems mit höchster Auflösung. Damit ist die DSA der „Gold-standard“ in der arteriellen Bildgebung (► Abb. 34.20). Nicht selten ergibt die angiografische Morphologie des Gefäßbefundes wichtige Hinweise auf die zugrunde liegende Ätiologie (z. B. bogenförmige Begrenzung des



**Abb. 34.19 MR-Angiografie der Becken- und Beinarterien.** 68-jähriger Raucher mit pAVK vom Oberschenkeltyp im Stadium IIa.

- a Die Beckenlage zeigt elongierte, diffus arteriosklerotisch veränderte Iliakalarterien und einen Zustand nach Thrombendarteriektomie und Patch-Plastik der rechten A. femoralis communis (Pfeil).
- b Die Oberschenkelelage zeigt eine mehrfach hochgradig stenosierte rechte A. femoralis superficialis (Pfeil) und einen femoropoplitealen Venenbypass links (Pfeilkopf).



**Abb. 34.20 Digitale Subtraktionsangiografie (DSA).** pAVK der Becken- und Beinarterien auf dem Boden oblitterierender Arteriosklerose.

- a Beckentyp mit Stenosen der Iliakalarterien beidseits.
- b Oberschenkeltyp mit filiformer Stenose der distalen A. femoralis superficialis.
- c Unterschenkeltyp mit Querschnittverschluss aller Unterschenkelarterien. Rechts Wiederauffüllung der A. tibialis anterior (kurzer Pfeil) und der A. fibularis (langer Pfeil) über Kollateralen, links bricht die A. fibularis am proximalen Unterschenkel ab, distal hiervon zeigt sich nur noch eine dünne Kollaterale (Pfeil).

Verschlusses bei Embolie, perl schnurartige Konfiguration der Arterie bei fibromuskulärer Dysplasie oder Mikroaneurysmen bei der Panarteriitis nodosa).

Die intraarterielle Angiografie ist allerdings invasiv und birgt ein nicht unerhebliches Komplikationsrisiko. Besonders zu nennen sind Punktionskomplikationen (Blutung, Hämatom, Aneurysma spurium), Gefäßkomplikationen (Perforation, Dissektion und Embolisation) und Kontrastmittelnebenwirkungen. Die rein diagnostische Angiogra-

fie wird daher heute zunehmend von den oben genannten nicht invasiven Verfahren verdrängt. Durch nicht invasive Gefäßdiagnostik ist es heute in der Regel möglich, perkutane Gefäßinterventionen so weit zu planen, dass die Angiografie gleich „in PTA-Bereitschaft“ erfolgt. Für die Planung gefäßchirurgischer Eingriffe bietet die moderne MR- und CT-Angiografie in vielen Fällen eine ausreichende Auflösung.

**Merke**

Bildgebende Methode der ersten Wahl zur Abklärung der pAVK ist heute die Duplexsonografie. In den meisten Fällen lässt sich duplexsonografisch ohne invasive Bildgebung die Indikation zur Revaskularisation mittels Katheterverfahren stellen.

M!

**Ätiologie****Obliterierende Arteriosklerose (Atherosklerose)**

Die Ätiologie arterieller Verschlusskrankheiten ist vielfältig (► Tab. 34.18). Weitaus am häufigsten führt die obliterierende Arteriosklerose zur arteriellen Durchblutungsstörung.

**Merke**

Junges Alter, strenge Einseitigkeit, Befall der oberen Extremität und Fehlen klassischer Risikofaktoren der Arteriosklerose sind Warnsignale, die auf das eventuelle Vorliegen einer selteneren (nicht arteriosklerotischen) Ursache der Durchblutungsstörung hinweisen können.

M!

► **Pathogenese.** Meist entsteht der Verschluss einer Arterie in 2 Phasen. Auf die langsam progrediente Stenose durch die arteriosklerotische Plaque folgt der thrombotische Totalverschluss.

**Merke**

Klinische Symptome treten in der Regel erst dann auf, wenn der Durchmesser der Arterie durch die Stenose um mindestens 50 % eingeengt wird.

M!

Im Zentrum der Atherogenese steht die Schädigung des Endothels. Die klassischen Risikofaktoren wie Rauchen,

Diabetes mellitus, Hypertonie und Hypercholesterinämie führen schon früh zu einer funktionellen Beeinträchtigung des Endothels (endothiale Dysfunktion). Es kommt in der Folge zu einer vermehrten Einlagerung von Lipiden und Monozyten in die Gefäßinnenwand. Die glatten Gefäßmuskelzellen proliferieren. Hierzu trägt die Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Wachstumsfaktoren bei, die überwiegend aus aktivierten Monozyten, Lymphozyten und sich anlagernden Thrombozyten stammen. Diese inflammatorischen Prozesse steuern das weitere Wachstum und die Beschaffenheit der arteriosklerotischen Plaque. Eine hohe entzündliche Plaqueaktivität führt zu einem Abbau der fibrotischen Plaqueanteile und zur Bildung instabiler, rupturgefährdeter Plaques. Die Plaqueruptur und die hierdurch hervorgerufene arterielle Thrombose sind der Auslöser plötzlicher Gefäßverschlüsse und akuter vaskulärer Ereignisse. Die entzündliche Aktivität der Arteriosklerose spiegelt sich auch systemisch durch erhöhte Plasmaspiegel an C-reaktivem Protein (CRP) wider.

► **Risikofaktoren.** Zur Abklärung einer arteriosklerotisch bedingten arteriellen Durchblutungsstörung gehört die Suche nach Risikofaktoren, da durch deren Ausschaltung oder Behandlung die Progredienz der Erkrankung günstig beeinflusst wird. Neben den o.g. klassischen Risikofaktoren sind niedriges HDL-Cholesterin, erhöhte Triglyzeride, hohes Lp(a) und die Hyperhomocysteinämie mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Bei jungen Patienten mit vorzeitiger Arteriosklerose sollte an das Vorliegen einer familiären Hypercholesterinämie oder an seltene hereditäre Erkrankungen (Pseudoxanthoma elasticum, Werner-Syndrom) gedacht werden.

► **Befallsmuster.** Die pAVK durch obliterierende Arteriosklerose betrifft die Becken- und Beinarterien deutlich häufiger als die Arterien. Die arteriosklerotische Stenose der proximalen A. subclavia ist die häufigste Manifestation an der oberen Extremität. An der unteren Extremität beobachtet man sowohl aortoiliakal, femoropopliteal

Tab. 34.18 Ursachen arterieller Durchblutungsstörungen.

Befall vorwiegend großer und mittelgroßer Arterien	Befall vorwiegend kleiner Arterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• obliterierende Arteriosklerose (Atherosklerose)</li> <li>• arterielle Embolie</li> <li>• thrombosiertes Aneurysma</li> <li>• Thrombangitis obliterans</li> <li>• fibromuskuläre Dysplasie</li> <li>• zystische Adventitiadegeneration</li> <li>• Kompressionssyndrome (z. B. popliteales Entrapment, Thoracic-Outlet-Syndrom)</li> <li>• Großgefäßvaskulitis (extrakranielle Riesenzellarteriitis, Takayasu-Arteriitis)</li> <li>• Dissektion (spontan oder traumatisch/iatrogen)</li> <li>• Verletzung (Dissektion, Thrombose, Abriss)</li> <li>• Strahlenschäden</li> <li>• Ergotismus</li> <li>• endothiale Neoplasien</li> <li>• kongenital</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Kollagenkrankheiten“:</li> <li>• Periarteriitis nodosa</li> <li>• Lupus erythematoses</li> <li>• Sklerodermie</li> <li>• chronische Polyarthritis</li> <li>• Thrombozytose (essentiell oder sekundär)</li> <li>• Cholesterinembolisation</li> <li>• Kryoglobulinämie</li> <li>• Kälteagglutinationskrankheit</li> <li>• paraneoplastische Syndrome</li> <li>• hoch dosierte Katecholamintherapie</li> </ul>

teal oder krural betonte Befallsmuster als auch generalisierte Verläufe mit gleichzeitigem Befall mehrerer Etagen (► Abb. 34.20). Der vorwiegende Befall der Unterschenkelarterien ist besonders typisch für Diabetiker und Patienten mit fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz. Der aortoiliakale und femoropopliteale Befall ist besonders typisch für Raucher.

### Merke

Da die Arteriosklerose grundsätzlich eine systemische Erkrankung ist, muss immer nach Manifestationen der Erkrankung in den übrigen vaskulären Gebieten gesucht werden.

M!

### Mediasklerose

Die Mediasklerose (von Mönckeberg), auch als Mediakalzinose bezeichnet, ist von der Arteriosklerose mit vorwiegendem Intimabefall abzugrenzen. Radiologisch imponeert sie auf dem Leerbild als röhrenförmige Verkalkung (► Abb. 34.21). Am häufigsten kommt sie beim Diabetes mellitus und bei der chronischen Niereninsuffizienz vor. Solange die Intima nicht mitbeteiligt ist, entsteht keine arterielle Durchblutungsstörung. Bei ausgeprägter Mediakalzinose sind die Arterien durch eine Blutdruckmanschette nicht mehr oder nicht mehr genügend komprimierbar, sodass fälschlich zu hohe Werte gemessen werden. Diese sog. Pseudohypertonie spielt vor allem bei der Bestimmung des systolischen Drucks am Knöchel (S.1103), seltener auch am Arm (Riva-Rocci) eine Rolle. Aufschluss über den echten Blutdruck kann in diesen Fällen nur die blutige Messung geben.

### Thrombangiitis obliterans

Die auch als Morbus Buerger bekannte Krankheit betrifft bevorzugt junge Männer, in zunehmendem Maß aber auch Frauen, mit extremem Nikotinabusus. Sie darf klinisch diagnostiziert werden, wenn die Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr beginnt, die distalen Arterien (Unterschenkel, Hand und Fuß) selektiv betroffen sind (s. ► Abb. 34.31) und eine Thrombophlebitis saltans (s. ► Abb. 34.36) vorliegt. Fehlen einzelne dieser Charakteristika (Thrombophlebitis saltans nur in ca. 40 % der Fälle vorhanden, Befall großer Arterien), so ist oft nur eine Vermutungsdiagnose zu stellen. Trotz des wahrscheinlich zugrunde liegenden autoimmunen Geschehens (Komplementfaktor C4 erniedrigt und Antielastin-Antikörper häufig erhöht) ist die BSG kaum gesteigert. Da die zerebralen und koronaren Arterien relativ selten mitbeteiligt sind, ist die Prognose der schubweise verlaufenden Krankheit quoad vitam gut, ungünstig hingegen in Bezug auf die Erhaltung der Extremitäten, insbesondere wenn die Patienten weiter rauchen.



34

Abb. 34.21 Verkalkende Mediasklerose der A. poplitea (Röntgenleerbild).

### Großgefäßvaskulitiden

Die Riesenzellarteriitis und die Takayasu-Arteriitis (Synonyma: pulslose Krankheit, Aortenbogensyndrom) sind die zwei häufigsten Vaskulitiden der großen und mittelgroßen Arterien. Bei beiden Erkrankungen handelt es sich um eine autoimmunologische, T-Zell-vermittelte Arteriitis mit Bildung von Granulomen und Riesenzellen in der Gefäßwand. Hierbei kommt es zu einer zirkulären Verdickung der Arterienwand (► Abb. 34.22a) und zu langstreckigen Stenosen und Verschlüssen (► Abb. 34.22b).

► **Riesenzellarteriitis.** Sie befällt klassischerweise als *Arteriitis temporalis* die Arterien des Kopfes. Neben den zerebralen Arterien können auch die Aorta und periphere Arterien betroffen sein (Prädilektionsort: A. axillaris). Die Erkrankung kann sich auch ohne fassbare vaskuläre Symptome primär als *Polymyalgia rheumatica* oder Fieber unklarer Genese (FUG) manifestieren. Typisch sind die deutliche Erhöhung humoraler Entzündungszeichen (BSG, CRP) und das Fehlen von Autoantikörpern. Die Erkrankung tritt fast ausnahmslos in der Altersgruppe über 55 Jahre auf (s. Kap. 22.6.3).



Abb. 34.22 Takayasu-Arteriitis.

- a Massive zirkuläre Wandverdickung der A. carotis communis (Pfeil) bei einer 28-jährigen Patientin mit florider Takayasu-Arteriitis.
- b MR-Angiografie der supraaortalen Arterien einer 32-jährigen Patientin mit Takayasu-Arteriitis und linksseitiger Arm-Claudicatio: für diese Erkrankung und für die extrakranielle Riesenzellarteriitis sehr typische, langstreckige Stenosierung der linken A. axillaris (Pfeil).

► **Takayasu-Arteriitis.** Diese Erkrankung betrifft vorwiegend jüngere Frauen und ist in Asien verbreiter als in Mitteleuropa. Typisch ist der Befall der supraaortalen Äste (Karotiden, Aa. subclaviae) mit Arm-Claudicatio und/oder zerebrovaskulären Symptomen. Fast immer ist auch die Aorta befallen, und nicht selten treten auch Stenosen der

Nierenarterien, der Mesenterialarterien und der Iliakalarterien auf. Im Langzeitverlauf können Aneurysmen und Dissektionen der Aorta auftreten.

*Diagnostisch* führend sind fehlende oder abgeschwächte Karotis- und Armpulse sowie Geräusche in der Halsregion, der Fossa supraclavicularis und der Axilla. Die BSG und das CRP sind im aktiven Krankheitsstadium stark beschleunigt bzw. erhöht. Autoantikörper sind nicht nachweisbar. Die meisten Fälle verlaufen ausgesprochen chronisch.

Klinisch wichtig ist die *differenzialdiagnostische Abgrenzung* von Stenosen der Schulter- und Armarterien. Stenosen der proximalen A. subclavia sind meistens arteriosklerotisch. Bei hochgradiger Stenose oder Verschluss der proximalen A. subclavia kommt es zur Flussumkehr in der A. vertebralis. Hierbei wird Blut für die Versorgung des Armes aus dem vertebrobasilären Kreislauf entzogen: Subclavian-Steal-Phänomen. Kommt es hierbei zu Symptomen einer vertebrobasilären Insuffizienz bei Armarbeit, spricht man von einem Subclavian-Steal-Syndrom (s. Kap. 20.2.2). Bei den meistens distal des Abganges der A. vertebralis gelegenen vaskulitischen Stenosen ist ein Subclavian-Steal-Phänomen eher selten. Weitere wichtige Differenzialdiagnosen sind Embolien, Verletzungen (z. B. nach Klavikulafraktur), das arterielle Thoracic-Outlet-Syndrom (S. 1109), die Kompression der A. subclavia im Rahmen von Tumorerkrankungen, radiogene Stenosen und angeborene Gefäßanomalien (z. B. bei Aortenisthmusstenose).

### Iatrogen bedingte Arterienverschlüsse

- Die versehentliche *intraarterielle Injektion* von Medikamenten (z. B. Barbiturate, Dicloxacillin, Heroin) kann zu schweren Durchblutungsstörungen mit Amputationsgefahr führen.
- Nach *Penicillintherapie* entwickelt sich selten eine Angiitis mit Verschlüssen kleiner oder größerer Arterien.
- Bei *Arterienpunktionen* mit oder ohne Einführen eines Katheters kann eine Dissektion eines Intimasegels zum Gefäßverschluss führen.
- Als Folge einer *Tumorbestrahlung* werden – oft nach einer Latenzzeit von Monaten bis Jahren – ebenfalls arterielle Stenosen oder Verschlüsse beobachtet.

### Kompressionssyndrom der A. poplitea (Entrapment-Syndrom)

Der aberrierende Verlauf einer Sehne oder eines Muskels in der Fossa poplitea kann zur Kompression der A. poplitea führen. Am häufigsten besteht eine Fehlininsertion des medialen Kopfes des M. gastrocnemius am lateralen Femurkondylus. Hier kommt es vor allem beim Gehen und Springen zur wiederholten Traumatisierung des Gefäßes. Die Folge ist eine aneurysmatische Degeneration mit Thrombenbildung. Diese kann zum thrombotischen Gefäßverschluss und zu peripherer Embolisation führen. Häufig sind jüngere, sportlich aktive Personen betroffen,

die mit einem akuten oder subakuten Ischämiesyndrom den Arzt aufsuchen.

Differenzialdiagnostisch abzugrenzen ist das *Tibialis-anterior-Syndrom*. Hierunter versteht man ein chronisches, belastungsinduziertes Kompartmentsyndrom der Tibialis-anterior-Loge. Betroffen sind vor allem jüngere Männer nach starker körperlicher Anstrengung (z.B. längerer Fußmarsch). Bei diesem Syndrom steigt der interstitielle Gewebedruck infolge erhöhter transkapillarer Filtration von Flüssigkeit in der durch Faszien eng umschlossenen Tibialis-anterior-Loge so stark an, dass die Kapillaren kollabieren und es zu einer Muskelischämie kommt.

### Zystische Adventitiadegeneration

Sie betrifft am häufigsten die A. poplitea (► Abb. 34.23). Je nach dem Füllungszustand der Zyste, die in der Arterienwand liegt und das Lumen mehr oder weniger stark stenosiert, kann es zu einem intermittierenden Ischämiesyndrom kommen. Die Diagnose erfolgt in der Regel sonografisch. Die mit einer gallertigen Flüssigkeit gefüllten Zysten der Gefäßwand haben oft eine sichtbare Verbindung zum benachbarten Gelenkspalt.

### Fibromuskuläre Dysplasie

Die fibromuskuläre Dysplasie kommt nicht nur an den Nierenarterien, sondern auch an den Karotiden, Intestinal- und Beckenstammarterien vor. Im Arteriogramm sind multiple sanduhrförmige Stenosen charakteristisch.

### Kompressionssyndrom der oberen Thorax-apertur

Das Thoracic-Outlet-Syndrom (TOS) ist eine wichtige Differenzialdiagnose der Arm-Claudicatio und von Ischämiesyndromen der Hand. Eine chronische Druckschädigung der A. subclavia in der oberen Thoraxapertur führt zur Ausbildung von Aneurysmen und Thrombosen mit der Gefahr eines akuten Verschlusses und/oder rezidivierender Embolien in die Hand- und Fingerarterien. Bei diesem arteriellen TOS findet sich als Ursache meistens eine Halsrippe (► Abb. 34.24). Kompressionssyndrome der oberen Thoraxapertur können auch die Vene (Subklaviavenenthrombose nach Armarbeit) und den Plexus brachialis (neurogenes TOS) betreffen.

### Embolische Verschlüsse

► **Definition.** Bei einer arteriellen Embolie wird das Lumen plötzlich durch einen Embolus verlegt (► Abb. 34.25). Typischerweise bleibt das embolische Material an Aufteilungsstellen des Gefäßbaumes stecken (Femoralisbifurkation, Trifurkation am Unterschenkel), da sich hier der Gefäßdurchmesser verjüngt.

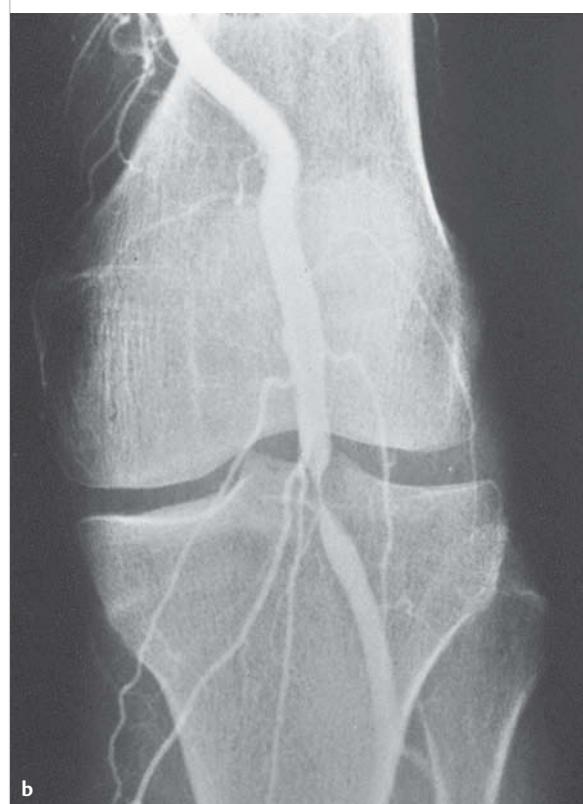
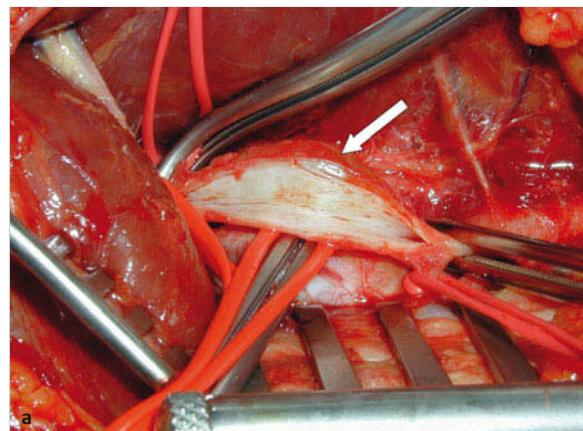
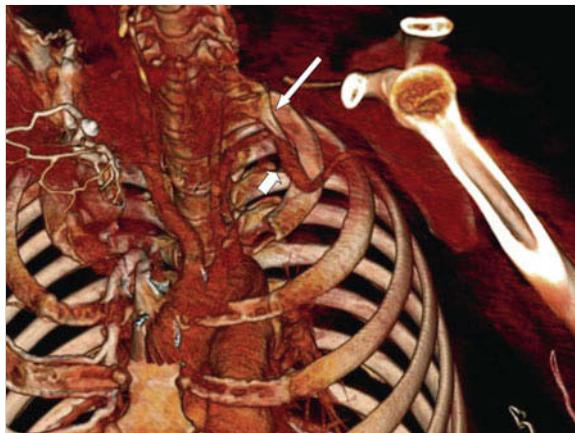


Abb. 34.23 Zystische Adventitiadegeneration.

- a Angiografische Darstellung einer filiformen Stenosierung der A. poplitea durch Adventitiayzste. Typisch ist die kurze, glattwandige Stenose in einer ansonsten gesunden Arterie ohne Arteriosklerose.
- b Intraoperatives Bild der zystischen Adventitiadegeneration nach Längsarteriotomie der A. poplitea (Pfeil).

► **Klinik.** Der Patient berichtet über einen sich plötzlich entwickelnden heftigen Schmerz in der betroffenen Extremität und erinnert sich meist genau an den Zeitpunkt des Ereignisses. Unmittelbar danach treten Ischämiesymptome auf, die sich je nach Lokalisation des Embolus



**Abb. 34.24 Thoracic-Outlet-Syndrom.** Stenose der linken A. subclavia mit poststenotischer Dilatation (kurzer Pfeil) bei Thoracic-Outlet-Syndrom auf dem Boden einer Halsrippe (langer Pfeil). 3D-CT-Rekonstruktion bei einer 48-jährigen Patientin mit akuter Ischämie der linken Hand nach Embolisation aus der teilthrombosierten ektatischen linken A. subclavia.

entweder als *bedrohliche Ruheischämie* (Blässe, Unterkühlung, evtl. Funktionsverlust) oder als plötzlich aufgetretene *Claudicatio intermittens* äußern können.

- **Emboliequelle.** Am häufigsten stammt der Embolus aus dem Herzen.
- Vorhofflimmern oder Myokardinfarkt können zur Bildung *parietaler Thromben* führen, die eine häufige Emboliequelle darstellen.
- Folge einer bakteriellen Endokarditis ist die *septische Embolisation*.
- Die seltenen *Vorhofmyxome* können Anteile des Myxoms embolisieren.
- *Arterioarterielle Embolien* haben ihren Ursprung in wandständigen Thromben, die sich aus Aneurysmen oder rupturierten Plaques größerer Arterien lösen können.
- Im Bereich der unteren Extremitäten kann die Palpation ein *Bauchaorten- oder ein peripheres Aneurysma* als Quelle aufdecken.
- Selten kommt eine Venenthrombose bei *gekreuzter Embolie* als Ursache in Betracht (offenes Foramen ovale).
- Eine besondere Form stellt die *Cholesterinkristallembolie* dar, bei der die Kristalle durch Aufbrechen häufig aortaler arteriosklerotischer Plaques in die Blutbahn gelangen und in kleine Arterien embolisieren. Die Beteiligung der renovaskulären Strombahn führt zur akuten Niereninsuffizienz. Im Bereich der Haut findet sich eine livide, netzförmige Verfärbung. Akrale Läsionen an den unteren Extremitäten sind schmerhaft und von protrahierter Heilungstendenz. Häufig lässt sich eine Bluteosinophilie nachweisen.



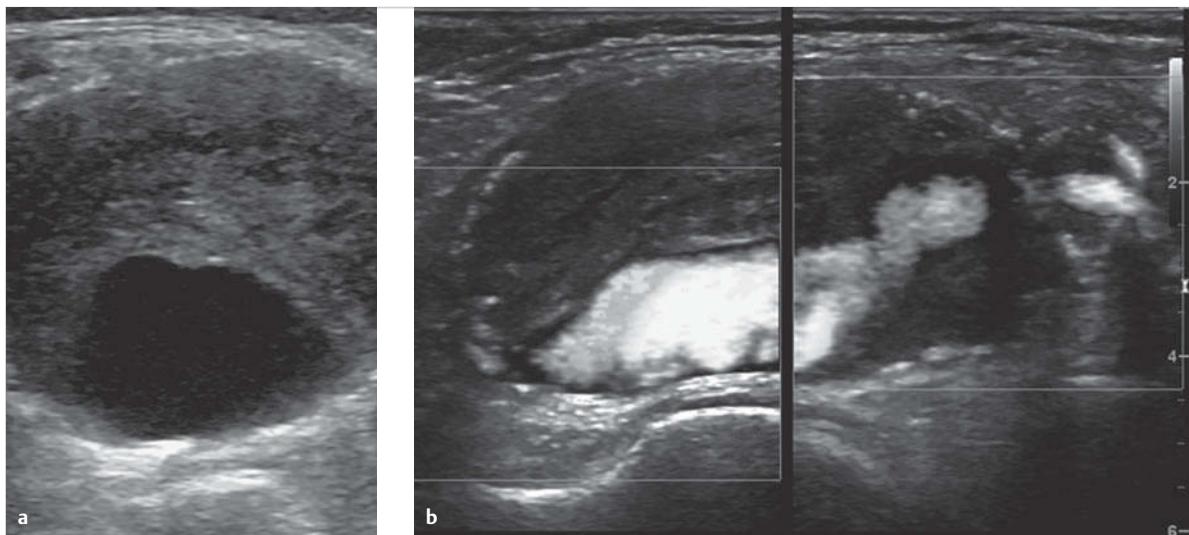
**Abb. 34.25 Arterielle Embolie.** Embolischer Verschluss der distalen A. poplitea mit bogenförmiger Begrenzung (Femoralisangiografie).

## Aneurysmen und Fisteln

### Fusiforme und sackförmige Aneurysmen

Diese Aneurysmaformen entwickeln sich im Extremitätenbereich in absteigender Häufigkeit an

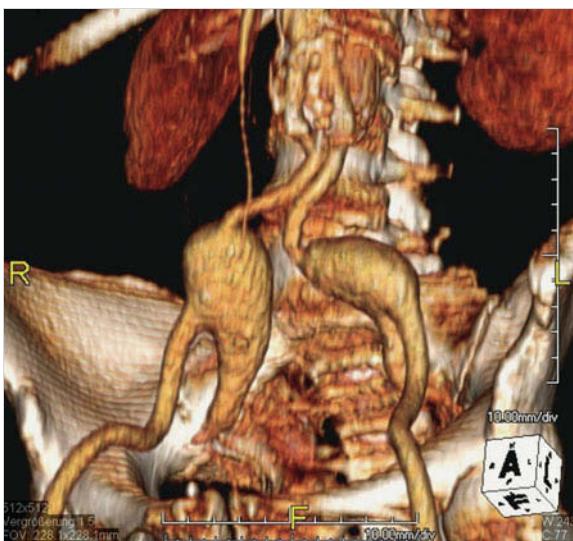
- A. poplitea (► Abb. 34.26),
- A. femoralis communis,
- A. iliaca (► Abb. 34.27) und
- A. subclavia.



34

**Abb. 34.26 Aneurysma der A. poplitea.** Duplexsonografie eines großen, teilstrombosierten Aneurysmas der A. poplitea bei einem 82-jährigen Patienten (maximaler Durchmesser 4,2 cm).

- a Querschnitt mit zirkulärem Thrombusmantel.
- b Längsschnitt in Höhe Kniegelenkspalt. Der Fluss im perfundierten Restlumen wurde mit einer speziellen B-Bild-basierten Ultraschalltechnologie visualisiert („B-Flow“).



**Abb. 34.27 Aneurysmen der Beckenarterien.** 3D-rekonstruierte CT-Angiografie einer 64-jährigen Patientin mit großen Aneurysmen der A. iliaca communis und interna bds. bei Marfan-Syndrom.

Oft treten sie doppelseitig oder multizentrisch auf (z.B. Kombination eines Bauchaorten- und Popliteaneurysmas). Bei der sog. dilatierenden Form der Arteriosklerose können sich lange Arterienabschnitte aneurysmatisch erweitern.

► **Klinik.** Führendes Symptom ist bei der Palpation der expansiv pulsierende Tumor. Manchmal führen erst die Komplikationen des Aneurysmas den Patienten zum Arzt.

#### Merke

M!

Im Gegensatz zu den Aortenaneurysmen ist die Ruptur eines Aneurysmas in der Peripherie selten, rezidivierende arterioarterielle Embolien gefährden aber die Extremität.

Durch Kompression der benachbarten Vene kann es zudem zu einer akuten venösen Stase kommen (DD: akute tiefe Venenthrombose).

► **Diagnostik.** Aneurysmen mit thrombosiertem Sack und durchgängigem Restlumen können dem arteriografischen Nachweis entgehen. Sonografisch lassen sich sowohl der Durchmesser des Aneurysmas als auch evtl. darin enthaltene Thromben erfassen (► Abb. 34.26). CT oder MRT lassen zudem die exakte Beziehung zu den umgebenden Strukturen erkennen und sind Voraussetzung für die Planung der chirurgischen Therapie.

► **Pathogenese.** Die fusiformen und sackförmigen Aneurysmen sind am häufigsten arteriosklerotisch bedingt. Eine Prädisposition zur frühen Entwicklung von Aortenaneurysmen haben Patienten mit hereditären Bindegewebskrankungen (z.B. Marfan-Syndrom, Loeys-Dietz-Syndrom). Daneben gibt es kongenitale (basale Hirnarterien), traumatische, mykotische (bei bakterieller Endo-

karditis), poststenotische und vaskulitische Aneurysmen (Großgefäßvaskulitiden, Morbus Behcet, Panarteriitis nodosa). Dissezierende Aneurysmen sind im Extremitätenbereich eine Rarität (Hauptlokalisation: thorakale Aorta). Kompressionssyndrome können durch chronische Druckschädigung des Gefäßes zu Aneurysmen führen und sollten besonders bei jungen Patienten mit Aneurysma der A. poplitea (Poplitea-Entrapment-Syndrom) oder der A. subclavia (Thoracic-Outlet-Syndrom) in Betracht gezogen werden.

### Aneurysma spurium

Während die echten sackförmigen Aneurysmen aus Arterienwand bestehen, handelt es sich bei den falschen („spuria“) um abgekapselte, perfundierte Hämatome, die mit dem Arterienlumen in Verbindung stehen.

#### Merke

M!

Ein Aneurysma spurium kann sich nach Arterienpunktionen entwickeln.

Auch an den Ansatzstellen von Kunststoffprothesen oder von Venentransplantaten bilden sich gelegentlich falsche Aneurysmen (sog. „Graft-Aneurysmen“).

### Arteriovenöse Fisteln

► **Solitäre arteriovenöse Fisteln.** Leitsymptom der großkalibrigen solitären arteriovenösen Fisteln, die meist traumatisch bedingt sind, ist das kontinuierliche systolodiastolische Geräusch. Oft ist sogar ein Schwinnen palpabel. Verdächtig sind ferner vermehrt pulsierende Arterien und pulsierende Venen (zu- und abführender Schenkel). Komplikationen eines erheblichen arteriovenösen Shunts sind Herzinsuffizienz durch chronische Volumenbelastung und chronisch venöse Insuffizienz der betroffenen Extremität wegen Anstiegs des peripheren Venendrucks.

► **Kongenitale Angiodysplasie.** Im Gegensatz zu den meist erworbenen solitären und großkalibrigen arteriovenösen Fisteln entwickeln sich die multiplen kleinkalibrigen im Rahmen einer kongenitalen Angiodysplasie (Naevus flammeus, Extremitätenhypertrophie, atypische Varizen). Gelegentlich konfluieren sie zu pulsierenden Angiomen. Durch die Duplexsonografie lässt sich in der Regel der klinische Verdacht erhärten und auch das Shuntvolumen abschätzen. Mit der MRT lassen sich die arteriellen und venösen Verhältnisse darstellen und die Ausdehnung der arteriovenösen Angiodysplasie in den Weichteilen am besten beurteilen. Die Arteriografie ermöglicht die exakte Darstellung der arteriovenösen Kurzschlüsse zur Planung und Durchführung operativer oder endovaskulärer Therapien (► Abb. 34.28).



Abb. 34.28 Konvolut kleinkalibriger arteriovenöser Fisteln am linken Oberarm. Junge Patientin mit kongenitaler Angiodysplasie. Aneurysmatisch erweiterte speisende Arterie.

### Funktionelle Gefäßerkrankungen

Funktionelle Gefäßerkrankungen beruhen entweder auf einer pathologisch gesteigerten Vasospastik oder seltener auf einer abnormalen Tendenz zur Vasodilatation (Erythromelalgie).

### Spasmen der muskulären Stammarterien (Ergotismus)

An den muskulären Stammarterien des Oberarms und Oberschenkels spielen sich bevorzugt vasospastische Vorgänge im Rahmen des Ergotismus ab. Wie organische Verschlüsse verursachen die glattwandig begrenzten, oft lange Arteriensegmente betreffenden Spasmen (► Abb. 34.29a) eine typische Claudicatio intermittens, in fortgeschrittenen Fällen sogar eine Gangrän. Meist führt die Anamnese auf die richtige Fährte: Es handelt sich um jüngere Patienten mit Migräne, die ergotamintratrathaltige Medikamente einnehmen (besonders in Suppositorienform). Nicht hydrierte Mutterkornalkaloide rufen praktisch nur Arterienspasmen hervor, wenn sie parenteral verabreicht werden (Thromboseprophylaxe mit Dihydroergotamin-Heparin). Nach Absetzen der Noxe bilden sich

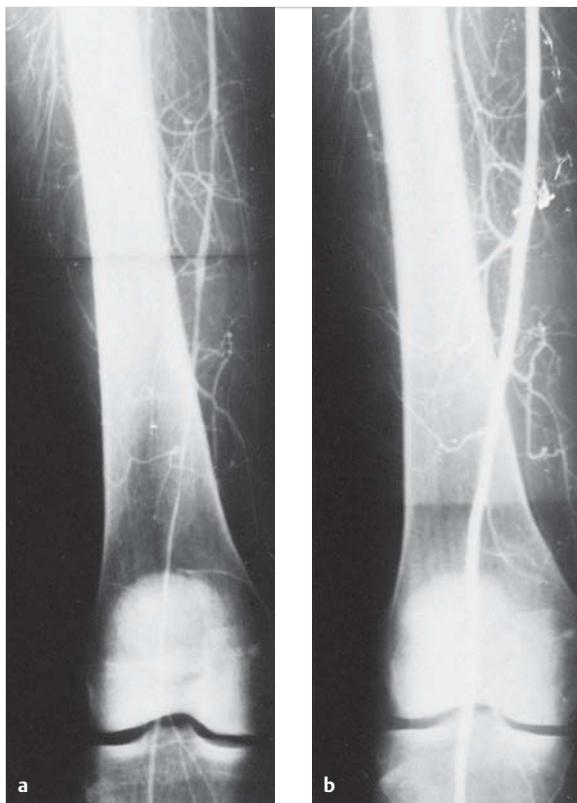


Abb. 34.29 Ergotismus.

- a Filiforme, glattwandige Stenosierung der femoropoplitealen Arterien bei Patientin mit Ergotismus (Abusus von Suppositorien).
- b Kontrollarteriografie nach einem Monat: Restitutio ad integrum.

die filiformen Stenosen innerhalb von Tagen vollständig zurück (► Abb. 34.29b). Im Mittelalter war der sog. Ergotismus gangraenosus (Antoniusfeuer) durch Verseuchung des Getreides mit *Claviceps purpurea* gefürchtet. In seltenen Fällen werden reversible spastische Stenosen auch ohne Einnahme von Mutterkornalkaloiden beobachtet.

### Raynaud-Phänomen

► **Definition.** Unter dem *vasospastischen*, auch als primär bezeichneten Raynaud-Phänomen verstehen wir rezidivierende symmetrische Attacken bläulich oder weiß verfärbter Langfinger (► Abb. 34.30), die durch Kälteexposition, seltener durch Emotionen ausgelöst werden. Eine Grundkrankheit lässt sich nicht nachweisen. Organische Gefäßverschlüsse und eine vitale Gefährdung der Finger kommen nicht vor.

Das sog. *sekundäre Raynaud-Phänomen* beruht auf organischen Hand- und Fingerarterienverschlüssen und kann zu einer schweren Fingerischämie mit Gewebsuntergang führen.



Abb. 34.30 Vasospastische Attacke bei primärem Raynaud-Phänomen. Die Weißfärbung ist an beiden Mittelfingern und am rechten Zeigefinger der 38-jährigen Patientin deutlich sichtbar.

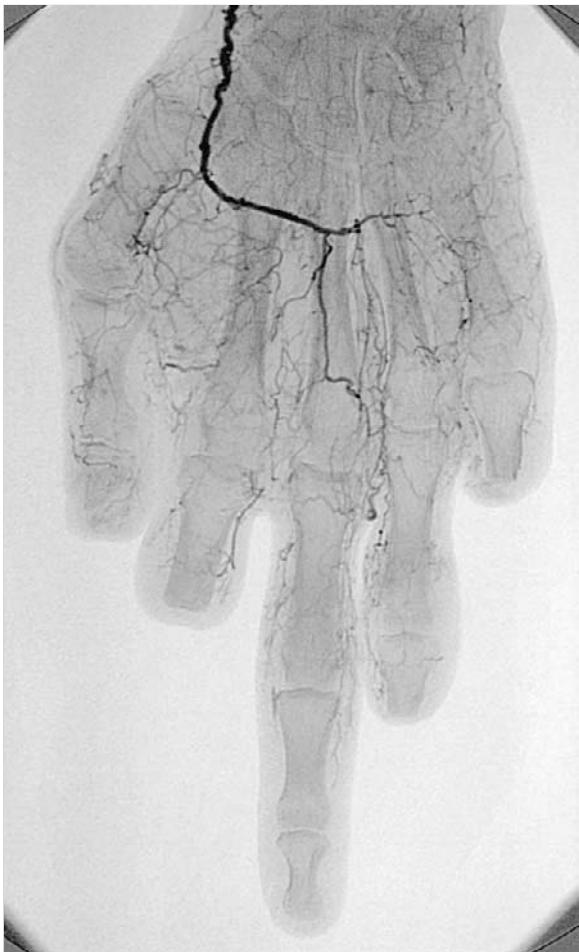
34

► **Klinik.** Das *primäre Raynaud-Phänomen* betrifft in erster Linie jüngere Frauen. Die Symptome setzen nach der Pubertät oder im frühen Erwachsenenalter ein. Die Kombination mit Hypotonie und Migräne ist häufig, seltener auch mit Prinzmetal-Angina. Das vasospastische Raynaud-Phänomen beeinträchtigt besonders Patienten mit kälteexponierten Berufen oder Hobbys (Berufswahl wichtig).

Im Gegensatz zum primären vasospastischen Phänomen fallen bei der *sekundären* Form Faustschlussprobe und akrale Fingerpulskurve auch nach Erwärmung und Gabe von Vasodilatanzien (Nitroglycerin) pathologisch aus. Durch Arteriografie lässt sich der Verschlussprozess darstellen (► Abb. 34.31).

Bei Kollagenosen kann ein vasospastisches Raynaud-Phänomen oft jahrelang den organischen Gefäßverschlüssen vorausgehen. Andere Formen des sekundären Raynaud-Phänomens beginnen hingegen akut oder subakut. Bei kritischer Ischämie mit Gewebsuntergang reichen die Befunde von kleinen Fingerkuppennekrosen („Rattenbissnekrosen“) bis zum Verlust ganzer Finger (► Abb. 34.31). Neben dem Auftreten von Fingernekrosen sind einseitiger Befall, Befall nur einzelner Finger und Beteiligung des Daumens immer verdächtig auf eine sekundäre Ursache. Die Kapillarmikroskopie des Nagelfalzes (S. 1115) spielt eine wichtige Rolle für die Differenzialdiagnose des Raynaud-Phänomens.

► **Ursachen.** Beim *sekundären Raynaud-Phänomen* ist an folgende Ursachen zu denken: Arteriosklerose, Endangiitis obliterans, Kollagenosen, Thrombozytose, Berufstrauma (Vibrationssyndrom bei Pressluftbohrerarbeitern, Hypothenar-Hammer-Syndrom durch Benutzen der Hohlhand als Hammer), Embolien bei kostoklavikulärem Kompressionssyndrom, Exposition mit Polyvinylchlorid, Zytostatikatherapie mit Bleomycin, Kryoglobulinämie und Kälteagglutinationskrankheit.



**Abb. 34.31** Raynaud-Phänomen bei Thrombangiitis obliterans. Arteriografie der Hand bei 35-jährigem Patienten mit Thrombangiitis obliterans, schwerem sekundärem Raynaud-Phänomen und Zustand nach Teilamputation der Finger I, II, IV und V wegen ischämischer Gangrän.



**Abb. 34.32** Typische neuropathische Druckulzera. 63-jähriger Patient mit langjährigem Diabetes mellitus und schwerer Polyneuropathie. Keine häodynamisch relevante Makroangiopathie (tastbare Fußpulse!).

### Erythromelalgia

Unter dieser Krankheit versteht man eine anfallsweise auftretende, meist symmetrische Rötung und Überwärmung der Haut der Extremitäten, die mit brennenden Schmerzen einhergeht. Zu Schmerzen kommt es nur dann, wenn die Haut eine bestimmte, als „kritisch“ bezeichnete Temperatur überschreitet (z.B. warmes Bad). Typischerweise tauchen die Patienten die Füße in Eiswasser, um die unerträglichen Beschwerden zu lindern. Die hereditäre Form der Erythromelalgia konnte kürzlich auf eine Punktmutation in einem neuronalen, spannungsaktivierten Natriumkanal zurückgeführt werden ( $F1449V$  im  $Na_v 1.7$ -Kanal). Damit ist die hereditäre Erythromelalgia das erste auf molekularer Ebene verstandene Schmerzsyndrom. Einer sekundären Erythromelalgie liegt häufig ein myeloproliferatives Syndrom (essenzielle Thrombozytose, Polyzythämie) zugrunde.

### Akrozyanose und Erythrozyanose

Bei diesen funktionellen Erkrankungen, die vor allem bei jungen Frauen auftreten, betreffen die vasospastischen Veränderungen die Endstrombahn. Die Akrozyanose ist durch eine dauernde, mehr oder weniger kälteabhängige Blauverfärbung der Finger, seltener auch von Nase und Ohren, gekennzeichnet. Kapillarmikroskopisch findet sich eine diffuse Weitstellung der Nagelfalzkapillaren ohne wesentliche morphologische Veränderungen. Die Erythrozyanose, bei der die Knöchelregion bevorzugt wird, imponiert als rötlich-livide Verfärbung. Meist bilden sich diese Symptome in späteren Jahren spontan zurück.

### 34.3.4 Erkrankungen der Endstrombahn

#### Diabetische Mikroangiopathie

Die diabetische Mikroangiopathie betrifft vor allem die Retina, die Nieren (Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson) und den Fuß. Invalidisierende Folgen sind Erblindung, terminale Niereninsuffizienz und Beinamputation. Dem „diabetischen Fuß“ liegt in der Regel eine komplexe Verflechtung von Neuropathie, Mikro- und Makroangiopathie zugrunde, wobei die pathogenetische Bedeutung der Mikroangiopathie bis heute umstritten ist. Akrale Läsionen sprechen für eine Makroangiopathie, das klassische Malum perforans eher für das Vorwiegen der Neuropathie (► Abb. 34.32). Kompliziert wird die Situation durch die ausgesprochene Infektneigung. Fistelbildungen

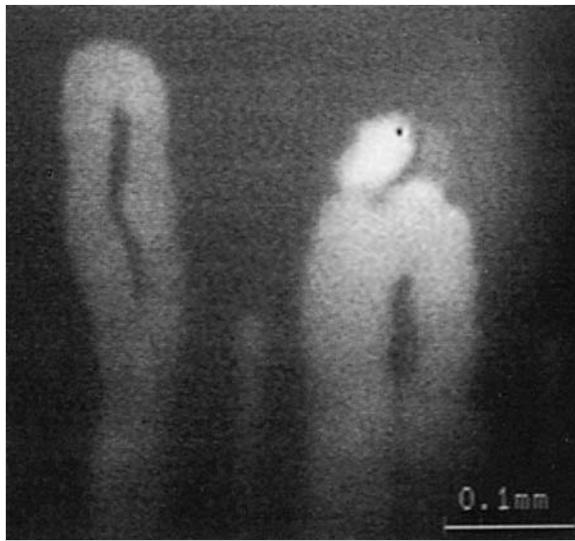


Abb. 34.33 Erweiterete Nagelfalzkapillaren in der Kapillarmikroskopie. Darstellung erweiterter Nagelfalzkapillaren mit dem im Infrarot fluoreszierenden Farbstoff Indozyaningrün. Am Scheitel der rechten Kapillare füllt sich ein Mikroaneurysma, wie es gehäuft bei Sklerodermie und Mischkollagenose vorkommt.

und Osteomyelitiden der Zehen- und Mittelfußknochen (Röntgenbild) sind häufig. Durch Einbau von pathologischen Eiweißen in die Arteriolenwand leidet die Kontraktionsfähigkeit der Widerstandsgefäße. Pathologisch-anatomisch finden sich eine Verdickung der kapillären Basalmembran, Endothelproliferationen und Mikroaneurysmen, die sich im Augenfundus direkt beobachten lassen. Auch die Fließeigenschaften des Blutes sind beeinträchtigt.

### Mikroangiopathie bei Kollagenkrankheiten

Eine Mikroangiopathie entwickelt sich vor allem bei progressiver systemischer Sklerose (Sklerodermie), Mischkollagenosen und Dermatomyositis. Zusammen mit Verschlüssen akraler Arterien führt die Kapillaropathie zu akralen Durchblutungsstörungen, die sich vorwiegend als sekundäres Raynaud-Phänomen (S.1113) manifestieren. Kapillarmikroskopisch sind Megakapillaren pathognomisch für die Sklerodermie und das CREST-Syndrom (► Abb. 34.33). Weitere, weniger spezifische Befunde sind eine Rarefizierung der Kapillarenzahl bis hin zu avaskulären Feldern, torquierte und verzweigte Kapillarschlingen, Mikroblutungen und eine gesteigerte transkapillare Diffusion von Na-Fluorescein. Die Kapillarmikroskopie spielt in der klinischen Praxis eine wichtige Rolle für die Früherkennung von Kollagenosen im Rahmen der Differenzialdiagnose des Raynaud-Phänomens (S.1113).



Abb. 34.34 Paroxysmales Fingerhämatom.

### Livedo reticularis und Livedo racemosa

Unter Livedo reticularis verstehen wir eine netzförmig angeordnete Zyanose mit blassem Zentrum auf funktioneller vasospastischer Grundlage (Cutis marmorata). Von Livedo racemosa spricht man, wenn der Erkrankung organische Veränderungen kleiner Gefäße zugrunde liegen. Bei der organischen Form (auch livedoide Vaskulitis genannt) treten oft multiple Mikroulzer an den unteren, selten auch an den oberen Extremitäten auf. Im Labor finden sich bei einem Teil der Patienten positive Antiphospholipidantikörper. Eine zerebrale Mitbeteiligung mit kleinen Hirninfarkten kommt vor (Sneddon-Syndrom).

### Essenzielle Thrombozythämie

Die essenzielle Thrombozythämie begünstigt die Entstehung von venösen und arteriellen Thrombosen. Größere Gefäße können betroffen sein, typisch ist aber besonders eine akrale Mikrozirkulationsstörung mit hartnäckigen Schmerzen, die prompt auf Azetylsalizylsäure ansprechen. Bei Vaskulopathien unklarer Genese bringt die Thrombozytenzählung oft eine überraschende Klärung.

### Rezidivierendes Fingerhämatom

Harmlos, aber für die Betroffenen meist sehr beunruhigend ist das paroxysmale Finger- oder Handhämatom („Fingerapoplexie“) aufgrund einer lokalen Gefäßruptur (wahrscheinlich Venole), das vorwiegend bei Frauen im mittleren Alter auftritt. Das Hämatom an einem Finger (► Abb. 34.34) oder der Handinnenfläche entwickelt sich spontan oder infolge mechanischer Reizung (Tragen von Taschen usw.) nach einer sich durch plötzlichen stechenden Schmerz manifestierenden Gefäßruptur. Die Resorption des Hämatoms erfolgt nach 1–2 Wochen; es bestehen keine Beziehungen zu allgemeiner hämorrhagischer Diathese.

### 34.3.5 Erkrankungen der Venen

#### Oberflächliche Thrombophlebitis

Die oberflächliche Thrombophlebitis ist, sowohl was die Prognose als auch was die Therapie anbetrifft, von der tiefen Venenthrombose zu trennen.

► **Varikophlebitis.** Bei der Varikophlebitis (► Abb. 34.35) finden sich eine charakteristische Rötung, Schwellung und Druckschmerhaftigkeit im Bereich einer vorbestehenden Venektasie. Häufig ist der Erkrankung ein Bagatelltrauma vorangegangen. Eine besondere Stellung nimmt die aszendierende Phlebitis der V. saphena magna ein, bei der symptomatische Lungenembolien vorkommen oder der Prozess auf die tiefen Venen übergreifen kann.

► **Thrombophlebitis.** Die oberflächliche Thrombophlebitis befällt primär nicht varikös erweiterte Venen. Eine Thrombophlebitis wird häufig nach Trauma oder peripheren Punktions- und Infusionen beobachtet. Die idiopathische Phlebitis einer vorher gesunden oberflächlichen Vene ist hingegen nicht so häufig und immer verdächtig auf eine zugrunde liegende Thrombophilie oder eine entzündliche/neoplastische Grunderkrankung.

Dies gilt besonders für die multilokulär und rezidivierend auftretende *Thrombophlebitis migrans und saltans*



Abb. 34.35 Varikophlebitis der V. saphena magna.

(► Abb. 34.36). Histologisch findet sich hierbei eine Panphlebitis chronica. Diese segmentäre entzündliche Phlebopathie wird am häufigsten im Rahmen der Thrombangiitis obliterans oder als paraneoplastisches Syndrom bei Karzinomen beobachtet, seltener bei Kollagenosen und beim Behcet-Syndrom. Die Thrombophlebitis saltans kommt auch isoliert vor.

Eine Sonderform der fibrosierenden Phlebitis stellt die *Mondor-Krankheit* dar, die zu einer schmerzhaften, strangförmigen subkutanen Verhärtung an der lateralen Thoraxwand und/oder am Oberarm führt.

#### Tiefe Becken- und Beinvenenthrombose

► **Klinik.** Die Klinik der tiefen Venenthrombose (TVT) bewegt sich zwischen den Extremen der *Phlegmasia coerulea dolens*, bei der eine Massenthrombose des ganzen venösen Querschnitts zu einer akralen Gangrän durch Anstieg des Gewebedrucks über den Kapillardruck führt, und der *inapparent* verlaufenden Form. Dazwischen liegt die Phlebothrombose, die anhand des Ödems, der lividen Verfärbung, der vermehrten epifaszialen Venenzeichnung und der Druckschmerhaftigkeit der Waden relativ leicht erkannt wird. Die Allgemeinsymptome stehen meist im Hintergrund, solange keine Lungenembolie aufgetreten ist. Subfebrile Temperaturen, mäßige Senkungsbeschleunigung und Leukozytose kommen vor.



Abb. 34.36 Thrombophlebitis saltans. 38-jähriger Patient mit Thrombangiitis obliterans.

► **Diagnostik.** Die Frühdiagnose ist oft schwierig. Nach größeren Statistiken werden nur ca. 50–60% der Fälle aufgrund der *klinischen Untersuchung* richtig diagnostiziert. Hinweise ergeben die vergleichende Palpation der Wadenmuskelloge (subfasziales Ödem), die Beobachtung im Stehen (einseitige livide Verfärbung des Fußes, pralle Fußrückenvenen) sowie subkutan gelegene Kollateralvenen.

Der klinische Verdacht bedarf der weiteren *apparativen Abklärung*.

### Merke

M!

Die Kompressionssonografie ggf. in Kombination mit der farbkodierten Duplexsonografie ist die Methode der ersten Wahl zur Sicherung oder zum Ausschluss der tiefen Venenthrombose (► Abb. 34.37).

Untergeordnete Bedeutung haben heute die Dopplersonografie und plethysmografische Verfahren. Der D-Dimer-Test kann bei negativem Testresultat eine Thrombose mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen. Die Phlebografie wird vorwiegend in unklaren Fällen zur definitiven Diagnostik eingesetzt (► Abb. 34.38). Sie ist obligatorisch vor einer eingreifenden Therapie wie der Thrombektomie oder der Fibrinolyse.

► **Formen.** Die häufigere *ascendierende* Beinvenenthrombose beginnt meist in den tiefen Unterschenkelvenen oder in den Wadenmuskelvenen und breitet sich unbehindert nach proximal aus. Je weiter die Thrombose nach proximal reicht, desto höher ist das Risiko sowohl



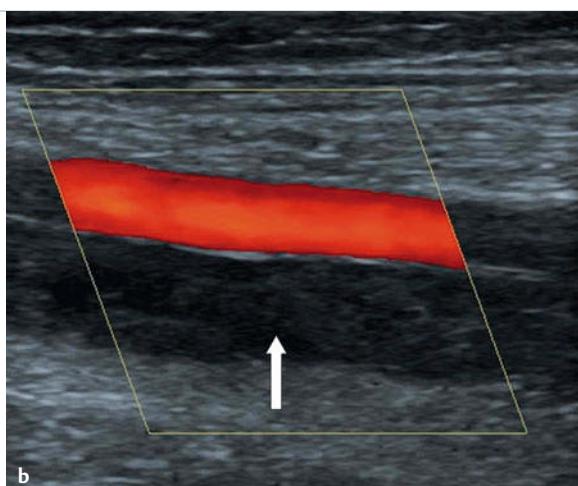
34

Abb. 34.38 Akute ileofemorale Venenthrombose links. 20-jährige Patientin. Abfluss des Kontrastmittels über V. saphena magna und Pudendalvenen zur Gegenseite (antegrade Phlebografie vom Fußrücken aus).



Abb. 34.37 Thrombose der V. femoralis.

- a Querschnitt durch die A. femoralis superficialis (oben) und die V. femoralis (unten) in Oberschenkelmitte bei einer 46-jährigen Patientin mit frischer Oberschenkelvenenthrombose. Gut sichtbarer, umspülter Thrombus in der Vene (Pfeil). Bei Kompression mit dem Schallkopf ist diese Vene durch den Thrombus nicht komprimierbar (Thrombosennachweis durch „Kompressionssonografie“).
- b Duplexsonografischer Längsschnitt durch die A. femoralis superficialis und die V. femoralis der gleichen Patientin mit Farbkodierung. Kein Flussnachweis in der thrombotisch verschlossenen Vene (Pfeil).



Tab. 34.19 Ursächliche Faktoren bei tiefer Venenthrombose.

expositionelle Risikofaktoren	dispositionelle Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgie</li> <li>• Trauma, Verletzungen</li> <li>• Bettlägerigkeit, Immobilisation</li> <li>• onkologische Therapien</li> <li>• venöse Kompression (z. B. Tumor, Hämatom)</li> <li>• akute internistische Erkrankung</li> <li>• chronisch entzündliche Darmerkrankungen</li> <li>• zentralvenöse Katheter</li> <li>• Langstreckenflug</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• frühere Thrombose</li> <li>• Malignome</li> <li>• paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</li> <li>• hereditäre oder erworbene Thrombophilie</li> <li>• Alter über 60 Jahre</li> <li>• TVT bei Verwandten ersten Grades</li> <li>• Übergewicht (<math>BMI &gt; 30 \text{ kg/m}^2</math>)</li> <li>• Schwangerschaft und Postpartalperiode</li> <li>• ausgeprägte Varikose</li> <li>• May-Thurner-Syndrom, Anomalien der V. cava inferior</li> <li>• venöse Angiodysplasien</li> <li>• nephrotisches Syndrom</li> <li>• östrogenhaltige Kontrazeption und Hormonersatztherapie</li> <li>• i. v. Drogenabusus</li> <li>• Cavafilter</li> </ul>

V BMI: Body Mass Index, TVT: tiefe Venenthrombose

einer signifikanten Lungenembolie als auch eines späteren postthrombotischen Syndroms. Thrombosen, die in den Beckenvenen beginnen und sich nach distal ausbreiten, bezeichnet man als *deszendierende* Thrombosen. Diese Form beobachtet man besonders bei Kompression der Beckenvenen im Rahmen eines Venensporns (Folge der chronischen Kompression der linken V. iliaca bei der Unterkreuzung der rechten A. iliaca = May-Thurner-Syndrom), in der Schwangerschaft oder bei Raumforderungen im kleinen Becken.

► **Ursachen.** ► Tab. 34.19 fasst die wichtigsten dispositionellen und expositionellen Risikofaktoren zusammen, die das Auftreten einer tiefen Venenthrombose begünstigen. Je nachdem, ob ein expositioneller Faktor vorliegt oder nicht, wird zwischen getriggerten und idiopathischen Venenthrombosen unterschieden. Die Unterscheidung ist prognostisch und therapeutisch wichtig, da idiopathische Thrombosen ein deutlich höheres Rezidivrisiko nach Beendigung der Antikoagulation aufweisen. Die Kompression der linken V. iliaca durch die rechte A. iliaca (s.o.) ist dafür verantwortlich, dass die tiefe Thrombose häufiger das linke als das rechte Bein befällt. Traumata und Operationen (besonders Hüft- und Kniegelenkersatz) gehören zu den wichtigsten Auslösern von Venenthrombosen. Unter den internistischen Krankheitsbildern gehen vor allem die schwere Herzinsuffizienz, die dekompensierte COPD, der Myokardinfarkt, der Apoplex und maligne Tumoren mit einem besonders hohen Thromboserasiko einher.

Insbesondere bei Thrombosen junger Patienten ohne Nachweis einer auslösenden Ursache, bei rezidivierenden Thrombosen oder Thrombosen an unüblichen Lokalisationen (zerebral, viszeral) findet man häufig eine zugrunde liegende hereditäre oder erworbene Thrombophilie. Für die diesbezüglichen Abklärungen sei auf das Kap. 27 verwiesen.

### M! Merke

Nicht selten verbirgt sich hinter einer Beinvenenthrombose ein malignes Grundleiden, das bei ca. 8 % der über 50-Jährigen zum Zeitpunkt der Diagnose oder im weiteren Verlauf diagnostiziert wird.

► **Differenzialdiagnosen.** Häufige Differenzialdiagnosen der tiefen Beinvenenthrombose sind Baker-Zyste, Muskelfaserriss, Erysipel, Lymphödem oder Kompression der Beckenvenen durch pelvine Raumforderungen (z. B. Tumor, Lymphknoten, Aneurysma).

### Armvenenthrombose (Thrombose par Effort)

► **Ursachen.** Schulter- und Armvenenthrombosen werden heute am häufigsten als Folge intravenöser Fremdkörper beobachtet (zentralvenöse Katheter, Ports, Schrittmachersonden etc.). Die idiopathische Schultervenenthrombose ist hingegen in der Regel Folge eines kostoklavikulären Kompressionssyndroms der oberen Thoraxapertur (Thoracic-Inlet-Syndrom). Das Syndrom wird durch die anatomische Enge zwischen der Klavikula und der ersten Rippe bzw. zwischen Sehne des M. pectoralis minor und dem Korakoid verursacht. Diese Thrombosen entwickeln sich oft im Anschluss an Armarbeit (Tennis, Kegeln, lange Autofahrten usw.) und werden dann auch als Paget-von-Schrötter-Syndrom bezeichnet.

► **Klinik und Diagnostik.** Leitsymptome sind eine akute, schmerzhafte Schwellung des gesamten Armes mit livider Verfärbung und vermehrter Venenzeichnung im Bereich der Schulter. Die Diagnose erfolgt meistens duplexsonografisch. Durch die Phlebografie lässt sich ein Verschluss der V. subclavia oder der V. axillaris nachweisen

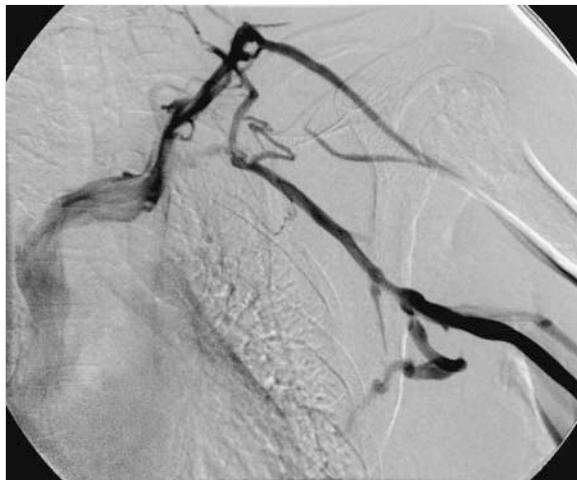


Abb. 34.39 Verschluss der V. subclavia. Älterer, supraklavikulär kollateralisierter thrombotischer Verschluss der V. subclavia links bei Patientin mit kostoklavikulärem Kompressionssyndrom (Phlebografie des Armes).

(► Abb. 34.39). Bei atypischer Verschlusslokalisierung sind Abflussbehinderungen durch Tumorkompression im Thoraxraum auszuschließen (CT Thorax).

## Primäre Varikose

► **Definition und Epidemiologie.** Unter diesem Begriff verstehen wir eine tubuläre oder sackförmige Erweiterung oberflächlicher und verbindender Venen auf dem Boden einer primären Degeneration der Venenwand und der Venenklappen. Die Varikose ist in industrialisierten Ländern sehr häufig. In der Basler Studie fanden sich bei 30-jährigen Berufstätigen in 4 % Varizen von klinischer Bedeutung, bei 60-Jährigen sogar in 23 %. Krampfadern, die rein kosmetisch stören, sind noch wesentlich häufiger. Die Varikose hat eine starke erbliche Prädisposition. Sitzende und stehende Lebensweise und hormonelle Faktoren begünstigen das Auftreten.



### Merke

Die tiefen Beinvenen sind bei der primären Varikose zunächst intakt. Im Langzeitverlauf kann allerdings der Reflux in den oberflächlichen Venen durch chronische Volumenüberlastung zu einer sekundären Klappeninsuffizienz der tiefen Venen führen („dekompensierter Rezirkulationskreislauf“).

► **Einteilung.** Im Hinblick auf eine optimale Therapie ist durch sorgfältige klinische Untersuchung (im Stehen!), Doppler- und Duplexsonografie eine exakte Klassifizierung des vorliegenden Varizentyps anzustreben. Aufgrund von Größe und Anatomie werden folgende Formen der Varikose unterschieden:

- **Besenreiser und retikuläre Varizen:** sehr kleine intrakutan gelegene Varizen, die nur kosmetische Bedeutung besitzen.
- **Seitenastvarizen:** variköse Erweiterung von Seitenästen der V. saphena magna oder parva. Bei Fehlen einer Hauptstammvarikose führt die reine Seitenastvarikose trotz teilweise sehr großkalibriger Varizen selten zu einer schweren venösen Insuffizienz.
- **Stammvarikose:** Klappeninsuffizienz und Varikose der Hauptstämme der V. saphena magna und/oder parva. Bei Beteiligung der Mündungsklappe spricht man von einer kompletten Stammvarikose. Hierbei handelt es sich um die funktionell bedeutsamste Form der Varikose, die häufig zu klinischen Symptomen und Hautschäden im Rahmen der venösen Insuffizienz führt.
- **Insuffiziente Vv. perforantes** rufen eine tastbare, oft druckdolente Faszienlücke hervor. Perifokal entwickeln sich bevorzugt Indurationen, die als sog. Hypodermatitis eine oberflächliche Thrombophlebitis vortäuschen können. Bei Muskelkompression oder -kontraktion entsteht eine zur Oberfläche gerichtete Flussspitze, die sich doppler- und duplexsonografisch objektivieren lässt.

34

## Chronisch venöse Insuffizienz

► **Definition.** Es handelt sich um eine chronische Rückflusstörung des venösen Blutes, die in etwa 20–25 % einer berufstätigen Bevölkerungsgruppe vorliegt.

► **Klinik.** Das Bild ist gekennzeichnet durch Schweregefühl und Schmerzen in den Beinen, besonders während des Stehens, und durch mehr oder weniger ausgeprägte Knöchel- und Unterschenkelödeme. Die Beschwerden vermindern sich in Beinhochlage. Nächtliche Wadenkrämpfe sind häufig. Bei der Inspektion, die am besten im Stehen erfolgt, fallen die livide Verfärbung der Füße sowie die prominenten und prallen Venen auf. In typischen Fällen findet sich die sog. Corona phlebectatica paraplantis, ein Kranz gestauter Venen, der sich vom medialen zum lateralen Fußrand erstreckt. Braune Pigmentationen, depigmentierte Flecken (Atrophie blanche), die kapillarlosen Feldern entsprechen, indurierte Stellen und im Extremfall Ulzera, die bevorzugt in der medialen Knöchelgegend lokalisiert sind (sog. Cockett-Vv.-perforantes), ergänzen das Bild (► Abb. 34.40 und ► Abb. 34.41).

► **Pathogenese.** Einer oder mehrere der folgenden 5 Faktoren liegen der chronisch venösen Insuffizienz zugrunde:

- mechanische Behinderung des venösen Rückstroms (Venenverschluss, partiell rekanalisiertes Lumen usw.)
- Insuffizienz der Klappen des tiefen Venensystems
- Insuffizienz der Verbindungsvenenklappen
- Insuffizienz der Klappen des oberflächlichen Venensystems
- Insuffizienz der Muskelpumpe bei Paresen oder ungenügender Gelenkfunktion



Abb. 34.40 Vollbild der chronisch venösen Insuffizienz. Ödem, Hyperpigmentation, Atrophie-blanche-Flecken, livide Verfärbung und Corona phlebectatica paraplanaris.

### Merke

Die Erkrankung des oberflächlichen Venensystems allein, ohne dass einige Verbindungsvenen insuffizient sind, führt nicht zur Symptomatologie der chronisch venösen Insuffizienz.

Die Störung des venösen Rückstroms ist umso ausgeprägter, je ausgedehnter die Veränderungen sind und je mehr von den erwähnten 5 Faktoren mit im Spiel sind.

Neben der primären Varikose mit insuffizienten Vv. communicantes verursachen *postthrombotische Schäden* an den tiefen und verbindenden Venen eine chronisch venöse Insuffizienz. Nach einem thrombotischen Verschluss rekalisieren die tiefen Venen häufig spontan. In diesen Fällen bleibt aber der Klappenapparat zerstört. Die Insuffizienz der tiefen Venen beherrscht das Bild. Sie lässt sich durch die Doppler- und Duplexuntersuchung während des Pressens oder durch die retrograde (Press-)Phlebografie diagnostizieren. Dieselben Methoden führen zum Nachweis persistierender Verschlüsse oder Stenosen. Im Rahmen des postthrombotischen Syndroms entwickeln sich oft sog. *sekundäre Varizen* (► Abb. 34.42). Sie entsprechen ausgesack-

### M!



Abb. 34.41 Ulcus cruris venosum. Großes Ulkus an typischer Lokalisation (mediale Knöchel- und Unterschenkelgegend).

ten Kollateralen, die nach Beckenvenenverschlüssen in der Leisten- und Schamregion, nach Oberschenkelthrombosen im Einzugsgebiet der V. saphena magna lokalisiert sind. Beim postthrombotischen Syndrom ist zu beachten, dass nach Ablauf der akuten Phase oft ein symptomarmes Intervall beobachtet wird und erst später die venöse Rückflussstörung progredient verläuft (Gutachten).

Die erwähnten 5 Faktoren, die in der Pathogenese der chronisch venösen Insuffizienz eine Rolle spielen, führen im Stehen zu einer konstanten venösen Hypertonie. Der erhöhte Druck pflanzt sich auf die mikroskopisch kleinen Gefäße fort und schädigt den Kapillarkreislauf. Die Kapillaren werden erweitert und geschlängelt. Durch Thrombosierung einzelner Kapillarknäuel kommt es zu einer Abnahme der Kapillarenzahl und z.T. zur Ausbildung sog. *Atrophie-blanche-Flecken*, die als weißliche Areale imponieren (► Abb. 34.40). Bei reduzierter Kapillarenzahl lässt sich transkutan nur noch ein stark verminderter Sauerstoffdruck messen. Aufgrund dieser mikrovaskulären Ischämie bildet sich das *Ulcus cruris venosum*. Da bei schweren Formen der chronisch venösen Insuffizienz auch eine lymphatische Mikroangiopathie vorliegt, sind die charakteristischen derben *Indurationsplatten* (Lipodermatosklerose) z.T. durch lymphatische Stase hervorgerufen.



Abb. 34.42 Sekundäre Varizen der Bauchwand. Junger Mann mit Status nach linksseitiger Beckenvenenthrombose.

Beginnt die chronisch venöse Insuffizienz bereits im Schulalter oder in der Adoleszenz, ist an die *kongenitale Klappenagenesie* als mögliche Ursache zu denken. Auch andere Formen der *Angiodysplasie* mit den Kardinalsymptomen Naevus flammeus, Extremitätenhypertrophie, atypisch lokalisierte Varizen sind zu erwägen. Vor jeder aktiven Therapie erfordert dieses Krankheitsbild eine eingehende apparative und angiografische Abklärung, da arteriovenöse Fisteln, venöse Aneurysmen, Atresien tiefer Venenstämme und hypoplastische Lymphgefäßvorkommen.

### 34.3.6 Erkrankungen der Lymphgefäße

Die *akute Lymphangitis* ist als Schmerzursache nicht zu erkennen, wenn charakteristische rote Streifen zwischen einer peripher gelegenen Hautwunde (die allerdings manchmal schwierig zu finden ist) und den schmerzhafoten zentralwärts gelegenen Lymphknotenschwellungen (Lymphadenitis) verlaufen.

Bei den chronischen *Lymphgefäßerkrankungen* ist das Ödem das führende Symptom. Schmerzen treten nur bei den recht häufigen, komplizierenden Erysipelschüben auf. Die Differenzialdiagnose ist in Kap. 23 „Ödeme“ besprochen.

### 34.3.7 Restless Legs

Die sog. „ruhelosen Beine“ (S. 1094) sind in der Praxis eine häufige Differenzialdiagnose vaskulär bedingter Beinbeschwerden. Sobald die Beine in eine ruhende Stellung kommen (Nachtruhe, Stillsitzen in Konzerten usw.), werden unangenehme Sensationen, manchmal auch eigentliche Schmerzen empfunden, die bei Bewegung ver-

schwinden. Gelegentlich liegt dem Syndrom eine neurologische Ursache oder ein Eisenmangel zugrunde. Meist können aber keine krankhaften Befunde erhoben werden.

### 34.3.8 Komplexes regionales Schmerzsyndrom (sympathische Reflexdystrophie, Morbus Sudeck)

Im Frühstadium der pathogenetisch unklaren Erkrankung, die meist posttraumatisch auftritt, besteht ein überwärmtes teigiges, akral an den Extremitäten lokalisiertes Ödem mit ausgesprochenem Dauerschmerz (s. Kap. 34.2.6). Im weiteren Verlauf (Stadium II) weicht die lokale Hyperthermie einer Hypothermie (vasospastische Vorgänge). Das Ödem ist nun blass oder leicht zyanotisch verfärbt. Die Schmerzen sind besonders bei Belastung intensiv (Gefahr der Invalidisierung). Diagnostisch hilft das Röntgenleerbild weiter. Typisch ist eine fleckförmige, selten diffuse Osteoporose.

### Literatur

#### ► Erkrankungen der Arterien und Angiodysplasien

- [1] Desy NM, Spinner RJ. The etiology and management of cystic adventitial disease. J Vasc Surg 2014; 60: 235–245
- [2] Heidrich H. Functional vascular diseases: Raynaud's syndrome, acro-cyanosis and erythromelalgia. VASA 2010; 39: 33–41
- [3] Hoffmann U, Vetter J, Rainoni L et al. Popliteal artery compression and force of active plantar flexion in young healthy volunteers. J Vasc Surg 1997; 26: 281–287
- [4] Mulligan PR, Prajapati HJS, Martin LG et al. Vascular anomalies: classification, imaging characteristics and implications for interventional radiology treatment approaches. Br J Radiol 2014; 87: 20130392
- [5] Novak CB. Thoracic outlet syndrome. Clin Plast Surg 2003; 30: 175–188
- [6] O'Connor SC, Gornik HL. Recent developments in the understanding and management of fibromuscular dysplasia. J Am Heart Assoc 2014; 3: e001259
- [7] Olin JW. Thrombangiitis obliterans (Burger's disease). N Engl J Med 2000; 343: 864–869
- [8] Sinha S, Houghton J, Holt PJ et al. Popliteal entrapment syndrome. J Vasc Surg 2012; 55: 252–262
- [9] Zierler ER, Dawson DL, eds. Strandness's Duplex Scanning in Vascular Disorders. 5<sup>th</sup>. ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2015
- [10] Tatò F, Hoffmann und Giant cell arteritis: a systemic vascular disease. Vasc Med 2008; 13: 127–140
- [11] Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. N Engl J Med 2014; 371: 50–57

#### ► Erkrankungen der Endstrombahn

- [12] Bollinger A, Fagrell B. Clinical Capillaroscopy. A Guide to its Use in Clinical Research and Practice. Toronto: Hogrefe & Huber; 1990
- [13] Bollinger A, Jäger K, Siegenthaler W. Microangiopathy of progressive systemic sclerosis, evaluation by dynamic fluorescence videomicroscopy. Arch Intern Med 1986; 146: 1541
- [14] Hoffmann U, Franzek UK, Bollinger A. Gibt es eine kutane Mikroangiopathie bei Diabetes mellitus? Dtsch Med Wochenschr 1994; 119: 36–40

#### ► Erkrankungen der Venen

- [15] Czihal M, Schroettle A, Hoffmann und Schulter-Armvenenthrombose. Dtsch med Wochenschr 2012; 137: 2537–2539
- [16] Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M et al. On behalf of the American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology, and Council on Cardiovascular and Stroke Nurs-

- ing. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 130: 1636–1661
- [17] Leu AJ, Hoffmann U, Franzek UK et al. Varikophlebitis und Thrombo-phlebitis saltans sive migrans. *Dtsch Med Wschr* 1996; 121: 527–531
- **Leitlinien**
- [18] ACCF/AHA. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline). Im Internet: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2011/09/29/CIR.0b013e31822e80c3.citation>; Stand: 16.06.2016
- [19] American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. *Chest* 2012; 141 (Suppl.2). Im Internet: [http://chestjournal.chestpubs.org/content/141/2\\_suppl](http://chestjournal.chestpubs.org/content/141/2_suppl); Stand: 16.06.2016
- [20] Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) 2015. Im Internet: [http://www.dga-gefaessmedizin.de/uploads/media/S3\\_Leitlinie\\_PAVK\\_final.pdf](http://www.dga-gefaessmedizin.de/uploads/media/S3_Leitlinie_PAVK_final.pdf); Stand: 19.07.2016
- [21] Deutsche Gesellschaft für Angiologie. Interdisziplinäre S2-Leitlinie. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. *VASA* 2010; 39: 1–39
- [22] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al. on behalf of the TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: S1–S70
- [23] The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J* 2014; 35: 2873–2926
- [24] The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur Heart J* 2011; 32: 2851–2906

## 34.4 Schmerzen bei Erkrankungen der Knochen

M. E. Kraenzlin, F. Jakob; unter früherer Mitarbeit von A. G. Aeschlimann

### 34.4.1 Überblick und Einteilung

#### Kernpunkte



- Zahlreiche lokalisierte und generalisierte Knochenveränderungen können Knochenschmerzen verursachen, die klinisch oft kaum von Schmerzen in den umgebenden Weichteilen zu differenzieren sind.
- Diagnostische Hinweise geben der Schmerzcharakter (akute Schmerzen bei pathologischen Frakturen, chronische dumpfe Schmerzen bei Osteomalazie, Morbus Paget), das Alter des Patienten (z. B. avaskuläre Nekrosen bei Jugendlichen) und die Umstände, unter denen die Schmerzen auftreten (z. B. belastungsabhängig bei Ermüdungsfrakturen, nachts in Ruhe bei Osteoidosteom).

- Bildgebende Verfahren spielen bei der Differenzialdiagnose der Knochenerkrankungen eine entscheidende Rolle (Beispiele: Röntgen bei Tumoren, Morbus Paget; MRT bei Osteonekrosen, CT bei Osteoidosteom). Bei Knochentumoren spielt die konventionelle Röntgenaufnahme bei der Erstbeurteilung immer noch eine zentrale Rolle.
- Bei den Laboruntersuchungen stehen Blutwerte, die den Knochenmetabolismus widerspiegeln, im Vordergrund: Kalzium, Phosphat, Kreatinin und alkalische Phosphatase sowie Parathormon (z. B. Morbus Paget, Hyperparathyreoidismus).
- Für die Osteoporose wird heute eine „Case-Finding“-Strategie, die auf die Erfassung von Hochrisikopersonen ausgerichtet ist, empfohlen.
- Lokalisierte Schmerzen treten in der Regel auf bei Knochentumoren, Osteonekrosen und Morbus Paget.
- Generalisierte Schmerzen zeigen sich je nach Befallsmuster bei Osteoporose, Osteomalazie, und multiplem Myelom.

### Einteilung, Ursachen und Symptome

Schmerzen verursachende Erkrankungen der Knochen können in lokalisierte und generalisierte Knochenveränderungen eingeteilt werden (► Tab. 34.20). Wichtiger für den klinischen Alltag ist die Unterscheidung zwischen akut auftretenden und chronischen sowie zwischen belastungsabhängigen und in Ruhe vorhandenen Schmerzen. ► Tab. 34.21 fasst die häufigsten und einige seltene, folgenreiche Ursachen von Knochenschmerzen zusammen.

► **Schmerzcharakter.** In der täglichen Praxis sind Schmerzen bei Erkrankungen der Knochen nicht ohne Weiteres aufgrund der Anamnese alleine bzw. anhand des klinischen Untersuchungsbefundes zu erkennen, denn oft sind diese kaum von Schmerzen des umgebenden Gewebes zu unterscheiden. Der ossäre Schmerz kann akut oder chronisch sein, belastungsabhängig oder in Ruhe – auch nachts – auftreten, mit oder ohne Begleitsymptome vorhanden sein. Akute Schmerzen sind typisch bei primären oder sekundären/pathologischen Frakturen, z. B. bei Osteoporose oder im Rahmen von Metastasen. Chronische Schmerzen sind nicht selten von dumpfem Charakter und kommen bei zahlreichen Knochenerkrankungen vor wie Osteoporose, Osteomalazie, Morbus Paget oder multiplem Myelom. Belastungsabhängige Schmerzen treten z. B. als typisches Zeichen bei einer Ermüdungsfraktur auf, Ruheschmerzen bei gewissen neoplastischen Tumoren, wie z. B. dem Osteoidosteom. Lokalisierte wie auch systemische Knochenerkrankungen können aber über längere Zeit asymptomatisch bleiben, typischerweise die Osteoporose.

**Tab. 34.20** Schmerzen bei Veränderungen der Knochen.

lokalisierte Knochenveränderungen	generalisierte Knochenveränderungen
Knochentumoren	Osteoporose
• chondogene Tumoren	• primäre Osteoporose
• osteogene Tumoren	• sekundäre Osteoporose
• fibrogene Tumoren	Osteomalazie (Vitamin-D-Mangel)
• fibrohistiozytäre Tumoren	Hyperparathyreoidismus
• Ewing-Sarkom/primitiver neuroektodermaler Tumor	• primärer Hyperparathyreoidismus
• hämatopoetische Tumoren	• sekundärer Hyperparathyreoidismus
• Riesenzelltumoren	
• Chordatumoren	
• vaskuläre Tumoren	
• myogene, lipogene, neurale und epitheliale Tumoren	
• Tumoren unklarer neoplastischer Natur	
• tumorähnliche Veränderungen	
Morbus Gaucher	
Mastozytose	
Krankheiten mit Hyperostose	
Osteonekrosen	
• avaskuläre Nekrosen im Jugendlichen- und Wachstumsalter	
• Osteonekrosen im Erwachsenenalter	
Paget-Erkrankung des Knochens	
Osteomyelitis (s. Kap. 22.4.2)	

► **Begleitsymptome.** Nach Begleitsymptomen muss stets gezielt gesucht werden, z. B. nach Verschlechterung des Allgemeinzustandes, nach Körpergewichtsverlust, nach Fieber oder verstärkttem Schwitzen.

► Tab. 34.22 gibt einen Überblick über die verschiedenen Ausprägungen des Schmerzcharakters und mögliche zusätzliche Symptome bei Knochenschmerzen.

## 34.4.2 Differenzialdiagnostisches Management

Die Anamnese und die klinische Untersuchung müssen bei Auftreten von Knochenschmerzen durch Laboruntersuchungen wie auch bildgebende Verfahren und ggf. Biopsie ergänzt werden.

► **Laboruntersuchungen.** Allgemeine Laborparameter beinhalten BSG, CRP, Blutbild, Leber- und Nierenparameter sowie Urinstatus. Die Evaluation des Kalzium- und Knochenstoffwechsels beinhaltet folgende Parameter: Kalzium, Phosphat, alkalische Phosphatase und je nach initialem Befund PTH und/oder 25-OH-Vitamin D. Eine Hyperkalzämie lässt sich vor allem beim Hyperparathyreoidismus wie auch bei Metastasen objektivieren, die AP ist Ausdruck der Osteoblastenaktivität und somit erhöht bei Osteomalazie, Metastasen, Frakturen oder beim Morbus Paget. Die Bestimmung des Knochenisoenzyms der AP erlaubt eine Differenzierung zur hepatischen AP.

**Tab. 34.21** Häufigste und seltene, folgenreiche Ursachen von Knochenschmerzen (Auswahl).

häufigste Ursachen	seltene, folgenreiche Ursachen (Problem)
• Osteoporose	• primäre Knochentumoren (hohe Malignität vieler Tumoren)
• Knochenmetastasen	• multiples Myelom (maligne Erkrankung des hämatopoetischen Systems)
• Osteomalazie (Vitamin-D-Mangel)	• Morbus Gaucher (Hepatosplenomegalie, Anämie)
Hyperparathyreoidismus	• Osteonekrosen (Knochendestruktion)
• primärer Hyperparathyreoidismus	
• sekundärer Hyperparathyreoidismus	

**Tab. 34.22** Knochenschmerzen: Symptomatik, Leitfaden für Anamnese.

Schmerzcharakter/-ausprägung	fakultative zusätzliche Symptome
• akut vs. chronisch • belastungsabhängig vs. in Ruhe • lokalisiert vs. diffus • dumpf • bohrend	• Frakturen • Knochenverformung • Rötung und Schwellungen • Bewegungseinschränkungen • Hauterscheinungen • Blässe (Anämie) • Nierenerkrankungen (Symptom?) • Zeichen der Allgemeinerkrankung?

► **Bildgebung, Biopsie.** Die bildgebenden Verfahren spielen bei der Differenzialdiagnose der verschiedenen Knochenkrankungen eine zentrale Rolle. Die *konventionelle Röntgenaufnahme* erlaubt in der Regel eine Erstbeurteilung und steht bei Knochentumoren im Vordergrund (Topografie der Läsion, Randzone der Läsion, Vorliegen einer Destruktion, Vorliegen einer Periostreaktion, Art der Matrix), sie zeigt aber nicht selten einen unauffälligen Befund. Als Ergänzung müssen oft weitere Verfahren wie MRT, CT und die Szintigrafie hinzugezogen werden.

Die *MRT* bildet die paraossalen und interossären (Knochenmarkraum) Weichteilstrukturen am besten ab. Der Knochen selbst ist aber nur indirekt darstellbar. Beim lokalen Staging (Ausdehnungsbestimmung) zeigt die MRT eine hohe Präzision. Die *CT* stellt den Knochen direkt dar und erlaubt neben dem Tumor auch seine Ausdehnung und Gewebszusammensetzung zu erfassen. Die *Szintigrafie* gibt einen Überblick über das ganze Skelett zum Nachweis oder Ausschluss einer Systemerkrankung oder von Metastasen. Bei geringer Stoffwechselaktivität können die skelettszintigrafischen Anreicherungen gering sein oder gar fehlen (z. B. beim Myelom). In letzter Zeit wird auch vermehrt *FDG-PET/CT* eingesetzt bei malignen Knochentumoren (z. B. Osteosarkom) und hämatopoetischen Knochenmarkerkrankungen (z. B. multiples Myelom, Lymphom und Leukämie).

Bei der Abklärung der Osteoporose hat sich – trotz Einschränkungen in den Aussagen – die *Osteodensitometrie* durchgesetzt. Sie ermöglicht u. a. auch – zusammen mit anamnestischen und klinischen Angaben – die Berechnung des Frakturrisikos.



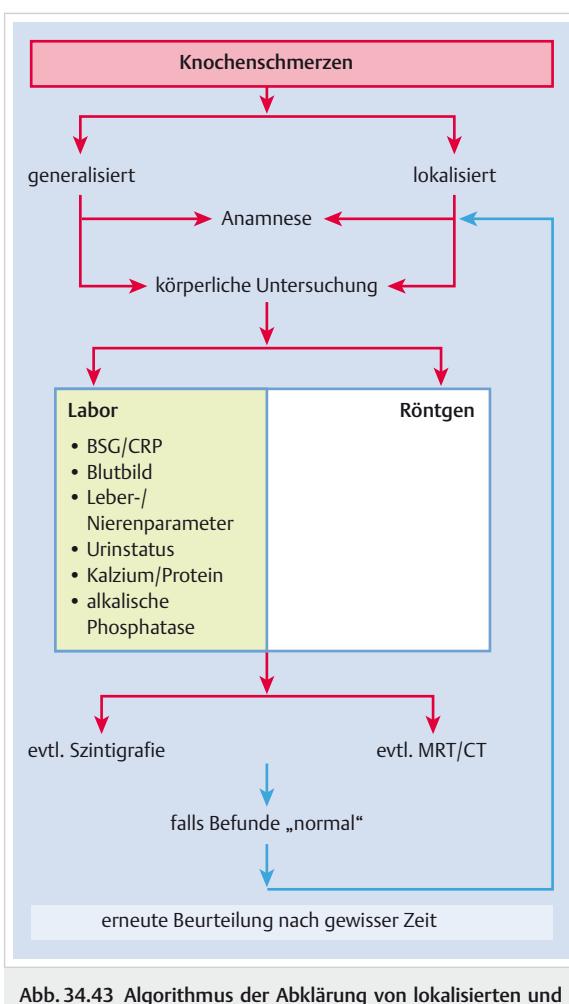
Bei primären neoplastischen Knochentumoren ist das Alter des Patienten wie auch die Lokalisation des Tumors (epi-/meta-/diaphysär) für die Differenzialdiagnose hilfreich. Zur Diagnosesicherung müssen aber die vermuteten Befunde radiologisch dokumentiert und schließlich durch eine histologische Untersuchung mittels *Biopsie* untersucht werden.

► Tab. 34.23 fasst die Basisdiagnostik bei Knochenschmerzen zusammen, ► Abb. 34.43 zeigt einen Algorithmus der wichtigsten Abklärungsschritte bei Patienten mit lokalisierten und generalisierten Knochenschmerzen. Die Triage bei Patienten mit Knochenschmerzen ist in ► Tab. 34.24 dargestellt. ► Abb. 34.44 gibt eine Synopse der Differenzialdiagnosen und wegweisenden Konstellationen bei Knochenschmerzen wieder.

**Tab. 34.23** Basisdiagnostik bei Knochenschmerzen.

Untersuchungen	Erläuterungen
Anamnese	Schmerzcharakter? in Ruhe/unter Belastung? Begleitsymptome?
körperliche Untersuchung	Lokalisation, Schwellungen, Überwärmung, Begleitbefunde an der Haut, Tastbefund
Allgemeines Labor	BSG, CRP, Blutbild, Leber- und Nierenwerte, Urinstatus
Laborparameter des Kalzium- und Knochenstoffwechsels	Kalzium, Phosphat, alkalische Phosphatase, PTH, 25-OH-Vitamin D
Laborparameter ggf. bei Osteoporose	Knochenresorptionsmarker, z. B. C-terminales Telopeptid (CTX) oder Desoxypyridinolin (D-Pyr), Pyridinolin (Pyr)
bildgebende Verfahren und Biopsie	Röntgenaufnahmen, ggf. MRT/CT, Szintigrafie, evtl. PET/CT

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, CT: Computertomografie, MRT: Magnetresonanztomografie, PET: Positronenemissionstomografie, PTH: Parathormon



**Abb. 34.43** Algorithmus der Abklärung von lokalisierten und generalisierten Knochenschmerzen. BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, CT: Computertomografie, MRT: Magnetresonanztomografie, PET: Positronenemissionstomografie, PTH: Parathormon.

**Tab. 34.24** Triage der Knochenschmerzen.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
intensivpflichtig bzw. Indikation zur Notfalltherapie	• vital bedrohliche Elektrolytentgleisungen	• Hyperkalzämie-Krise bei multiplem Myelom oder primären Hyperparathyreoidismus
Hospitalisation und rasches diagnostisches und/oder therapeutisches Vorgehen	• deutlich beeinträchtigter Patient • Überwachungsbedarf • chirurgische Intervention notwendig • stationäre Abklärung angezeigt	• frische Frakturen (osteoporotisch oder pathologisch) • ausgedehntes Tumorleiden mit Knochenbeteiligung
ambulante Klärung	• eher gering beeinträchtigter Patient • seit Längerem bestehende unveränderte Symptomatik	• die meisten lokalisierten oder generalisierten Knochenerkrankungen

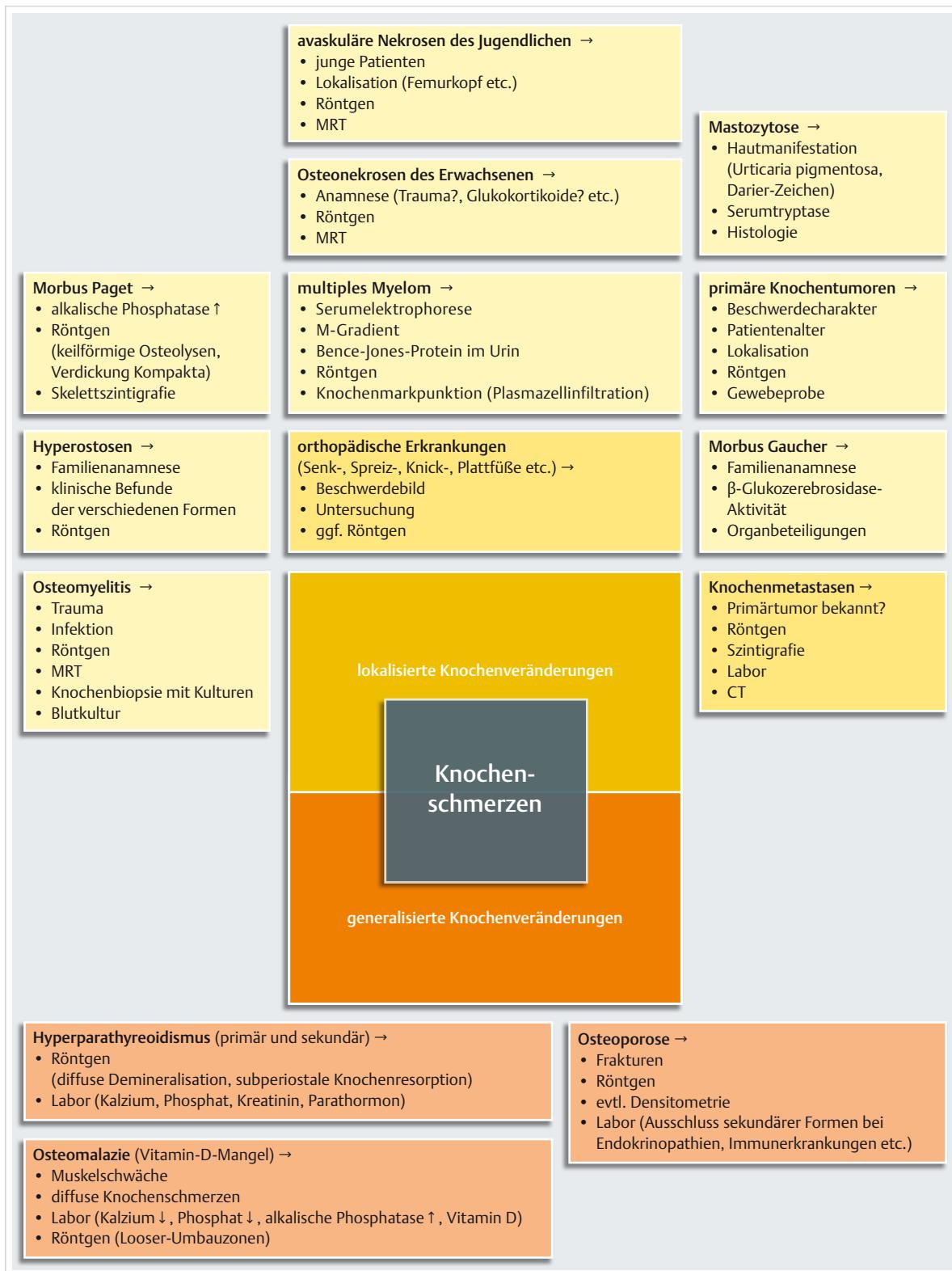


Abb. 34.44 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Knochenschmerzen. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen. CT: Computertomografie, MRT: Magnetresonanztomografie.



### 34.4.3 Lokalisierte Knochenveränderungen

#### Knochentumoren

Knochentumoren werden nach histologischen und anatomischen Gesichtspunkten eingeteilt. Für die Nomenklatur (► Tab. 34.25) werden hierbei Patientenalter, Lokalisation und Morphologie einschließlich der extrazellulären Matrix des Tumorgewebes herangezogen. Aus klinischer Sicht (Dignitätsbeurteilung) ist eine Unterscheidung in benigne oder maligne Formen nicht immer einfach, da Tumoren sich in Bezug auf das Wachstum sehr unterschiedlich verhalten können. Metastasen von Karzinomen sind die häufigsten, jedoch sekundären Tumorformen beim Erwachsenen und müssen, wie auch die Tumoren des hämatopoetischen Systems (Lymphome, Leukämien,

multiples Myelom), bei Knochenschmerzen stets differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden. In ► Tab. 34.25 sind die wichtigsten Charakteristika der Knochentumoren zusammengefasst.

#### Morbus Gaucher

Der Morbus Gaucher ist eine autosomal-rezessiv vererbte Speicherkrankheit, bei der es wegen eines teilweisen oder vollständigen Mangels des Enzyms  $\beta$ -Glukozerebrosidase zu einer lysosomalen Einlagerung von Glykosphingolipiden und anderen Glykolipiden (v.a. Glukozerebrosid) in den Makrophagen (die dann als „Gaucher-Zellen“ bezeichnet werden) kommt. Bei Hepatosplenomegalie und Zytopenie sollte auch an den Morbus Gaucher gedacht werden. Die Diagnose stützt sich auf die Bestimmung der Restenzymaktivität der  $\beta$ -Glukozerebrosidase

V

Tab. 34.25 Knochentumoren – Überblick

Krankheit	Altersverteilung	Radiologie (Hauptbefunde)	Symptome	bevorzugte Lokalisation	Anatomie/Vorkommen (isoliert/multilokal/bilateral)	benigne/maligne	Differenzialdiagnose
<b>chondrogene Tumoren</b>							
Chondrome	v. a. 3. und 4. LD	kleines osteolytisches Areal mit binnennständigen Verkalkungen	meist asymptomatisch, Schmerzen, Schwellung, pathologische Fraktur	ca. 60 % am Handskelett, auch an Femur und Fußskelett	isoliert, z. T. multipel	benigne; maligne bei Enchondromatose oder Maffucci-Syndrom	Epidermoidzyste, Chondromyxoidfibrom, Chondrosarkom
Chondroblastom	2. LD	scharf begrenzte Osteolyse mit Verkalkungen und periotaler Reaktion	lokalisierte Schmerzen, Druckempfindlichkeit, Schwellung, eingeschränkte Beweglichkeit	epiphysär, v. a. lange Röhrenknochen	meist isoliert	benigne; evtl. lokal aggressives Wachstum	aneurysmatische Knochenzyste, Riesenzelltumor, Brodie-Abszess, Chondrosarkom, histiozytäre Tumoren
Chondromyxoidfibrom	2. LD	metaphysäre exzentrische Osteolyse	variable Schmerzen, pathologische Fraktur	lange Röhrenknochen untere Extremität (ca. 65–70 %)	solitär	benigne	Chondrom, Riesenzelltumor, Knochenzyste
Osteochondrom	im Wachstumsalter	Knochenvorwölbung mit aufsitzender Knorpelkappe	häufig asymptomatisch, evtl. Schwellung und Bewegungseinschränkung	lange Röhrenknochen	solitär oder multipel	benigne; selten maligne Entartung im Erwachsenenalter	Chondrom, Chondrosarkom
Chondrosarkom	Erkrankungsgipfel 6. LD, von 2.–6. LD nimmt Inzidenz zu	lytische Läsionen, Knochendestruktion, Verdickung oder Verdünnung der Kortikalis, Weichteilinfiltration mit Verkalkungen	Schmerzen, die in der Nacht stärker sind	Femur, Becken, Wirbelsäule, Schultergürtelbereich	solitär	maligne	

Tab. 34.25 Fortsetzung

Krankheit	Altersver- teilung	Radiologie (Haupt- befunde)	Symptome	bevorzugte Lokalisation	Anatomie/Vor- kommen (iso- liert/multilokal/ bilateral)	benigne/ maligne	Differenzial- diagnose
<b>osteogene Tumoren</b>							
Osteom	4. und 5. LD	rundliche, ovale oder lo- buläre Ver- dichtung	meist asympto- matisch, je nach Größe Kopf- schmerzen, sinu- sitisähnliche Symptome	Schädel ske- lett, Nasen- nebenhöhlen	solitär	benigne	bei extrakrani- eller Lokalisati- on: parossales Osteosarkom, osteoblastische Metastase
Osteoidos- teom	2.-3. LD, häufiger bei Män- nern	manchmal verkalkte, zentrale Auf- hellung (Ni- dus) mit peripherer Osteosklerose	lokale Schmerzen, die sich nachts verstärken; gutes Ansprechen auf Salizylate oder NSAR	ganzes Ske- lett, bevor- zugt lange Röhrenkno- chen untere Extremität	solitär	benigne	Osteoblastom, Brodie-Abszess, intrakortikales Angiom, aneu- rysmatische Knochenzyste
Osteoblastom	2.-3. LD	blasige Struk- tur, wenig ausgeprägte Randsklerose, zentrale Ver- kalkungen	Schmerz, aber geringere Intensi- tät als beim Oste- oidosteom	Wirbelsäule, lange Röh- renknochen (meist dia- physär oder metaphysär lokalisiert, Femur > Ti- bia > Hu- merus)	solitär	benigne, selten se- kundär ma- lignen Ent- artung	Osteosarkom, Osteoidosteom
Osteosarkom	jedes Alter, v. a. Ado- leszenz und frühes Er- wachse- nenalter	unscharfe os- säre Struktu- ren mit periostaler Re- aktion, Durch- bruch der Kortikalis; ini- tial können ra- diologische Zeichen fehlen	progrediente Schmerzen, lokale tumoröse Schwell- ung	ganzes Ske- lett, bevor- zugt Meta- physen lange Röhrenkno- chen	solitär	maligne; häufig schon Me- tastasen bei Dia- gnosestel- lung	Chondrosar- kom, verknö- chertes epi- periostales Hä- matom, Myosi- tis ossificans
<b>fibrogene Tumoren</b>							
nicht ossifi- zierendes Fi- brom	Wachs- tumsphase bei Kindern und Ju- gendlichen	Demarkation durch sklero- tischen Rand, traubenförmige Formation, keine Periost- reaktion, kei- ne Weichteil- komponente	asymptomatisch; pathologische Fraktur bei gro- ßen Tumoren	Meta- und Diaphysen langer Röh- renknochen	solitär	benigne; sehr selten maligne Entartung	bei multilokulä- rem Vorkom- men Neurofi- bromatose
desmoplasti- sches Fibrom des Knochens	v. a. 1. und 2. LD	zentrale Os- teolyse, Auf- treibung des Knochens, Lä- sion abge- grenzt, Skle- roserand	unspezifisch, meist nur geringe Schmerzen	lange Röh- renknochen und Mandi- bel	solitär	lokal de- struktiv	aneurysmati- sche Knochen- zyste, fibröse Dysplasie, Chondromy- xoidfibrom, Rie- senzelltumor
Fibrosarkom	v. a. bei Männern; grundsätz- lich in allen LD	ähnliches Bild wie Osteosar- kom	wie Osteosarkom	lange Röh- renknochen	primär oder se- kundär nach Be- strahlung oder Morbus Paget	maligne	Chondromy- xoidfibrom, Os- teoblastom, fi- bröse Dysplasie

## Extremitätschmerzen

Tab. 34.25 Fortsetzung

Krankheit	Altersver- teilung	Radiologie (Haupt- befunde)	Symptome	bevorzugte Lokalisation	Anatomie/Vor- kommen (iso- liert/multilokal/ bilateral)	benigne/ maligne	Differenzial- diagnose
<b>fibrohistiozytäre Tumoren</b>							
malignes fi- bröses Histo- zytom	Männer: 4.–6. LD Frauen: 2.–3. LD	Osteolyse mit unscharfen, mottenfraß- artigen Rän- dern, Kom- pakta meist arrodiert oder zerstört	lokaler Schmerz, Schwellung	v. a. Femur und Tibia	solitär, sehr sel- ten multizen- trisch	maligne	Metastasen
<b>Ewing-Sarkom/primitiver neuroektodermaler Tumor</b>							
Ewing-Sarkom	5.–20. Lj	mottenfraß- ähnliche De- struktion, un- regelmäßig angeordnete osteolytische Herde, perios- tale Reaktion	Schmerzen, Schwellung, all- gemeine Krank- heitssymptome	60 % in Röh- renknochen (Femur, Ti- bia), Becken	solitär, sehr sel- ten multizen- trisch	maligne	breite DD, da klinisch und ra- diologisch viel- fältig
<b>hämatopoetische Tumoren</b>							
hämatopoeti- sche Tumoren	s. Kap. 26, 26.3.1						
<b>Riesenzelltumoren</b>							
Riesenzelltumoren	20.–40. Le- bensjahr	exzentrisch in Meta-Epi- physis gelege- ne Osteolyse ohne Matrix- verknöche- nung, reaktive Periostver- knöcherung (Neigung aus dem Knochen herauszu- wachsen)	Schmerzen, Schwellung, Funk- tionsbeeinträchti- gung des betroffenen Ge- lenks	Metaphysen mit Ausdeh- nung in die Epiphyse im Kniebereich und distalen Radius	solitär, selten multilokal	benigne, potenziell maligne, starke Rezi- divneigung	
<b>Chordatumoren</b>							
Chordom	v. a. 5.–6. LD	Destruktion des Knochens (intraossäres Wachstum), Osteolyse evtl. mit Skle- rosesau	abhängig von Lo- kalisation	Schädelbasis, Os sacrum	solitär	potenziell maligne	Chondrosar- kom, aneury- matische Kno- chenzyste
<b>vaskuläre Tumoren</b>							
Hämangiome		grobsträhnige trabekuläre Struktur, Röh- renknochen: Osteolyse- herd mit ske- rotischem Randsaum	meist asympto- matisch, bei Befall der Wirbelsäule evtl. Kompressi- onserscheinungen	Wirbel, Schä- delkalotte, lange Röh- renknochen	solitär	benigne	Osteosarkom, Metastasen, eo- sinophiles Gra- nulom
Angiosarkom	jedes Alter		Schmerzen	lange Röh- renknochen (50 %)	solitär	maligne	Hämangioendotheliom, Me- tastasen, fibröse Dysplasie

Tab. 34.25 Fortsetzung

Krankheit	Altersver- teilung	Radiologie (Haupt- befunde)	Symptome	bevorzugte Lokalisation	Anatomie/Vor- kommen (iso- liert/multilokal/ bilateral)	benigne/ maligne	Differenzial- diagnose
<b>myogene, lipogene, neurale und epitheliale Tumoren</b>							
Adamanti- nom	2.-5. LD	osteolytischer Defekt mit Aufreibung des Kno- chens, intra- kortikale Lo- kalisation: mehrere, scharf be- grenzte os- teolytische Herde	lokaler Schmerz	lange Röh- renknochen, v. a. diaphy- sär im Be- reich der Tibia; selten Mandibula	solitär	maligne	fibröse Dyspla- sie, periostales Chondrom, aneurysmati- sche Knochen- zyste, nicht ossifizierendes Knochenfibrom
<b>Tumoren unklarer neoplastischer Natur</b>							
aneurysmati- sche Kno- chenzyste	Jugendliche (5–25 Jah- re)	mehrkammri- ge lytische Läsionen	asymptomatisch, Schmerzen, Schwellung	in jedem Knochen	solitär	benigne	Riesenzelltumor
solitäre Kno- chenzyste	Kinder und Jugendliche (5–15 Jah- re)	lytische Lä- sion mit flüs- sigem Inhalt	asymptomatisch, pathologische Fraktur	proximaler Humerus oder Femur	solitär	benigne	
fibröse Dys- plasie (McCu- ne-Albright- Syndrom bei zusätzlicher Überfunktion endokriner Organe)	Kinder, Ju- gendliche	zystenähnli- che Knochen- aufhellungen mit Verdrän- gung der Kor- tikalis und Destruktion der Knochen- architektur, milchglasarti- ge Verdich- tungen inner- halb der Läsionen	Schmerzen, Schwellung, pa- thologische Frak- tur	in jedem Knochen	monostotisch, polyostotisch	benigne	Knochenzyste, benignes fibrö- ses Histiozy- tom, Häman- giom, Chondro- sarkom
osteofibröse Dysplasie	Kinder vor dem 15. Lj	blasige oder sägezahnarti- ge lytische Herde, Zen- trum ist rönt- gendichter als umgebende Weichteile	Schwellung, schmerzlose Ver- krümmung des Knochens	anteriorer Ti- biaschaft, selten Fibula	solitär	benigne	Adamantinom
Langerhans- Zell-Histiozy- tose	5–15 Jahre	polymorph: mottenfraßar- tige Destruk- tion mit Kompaktazer- störung bis gut begrenzte Läsion evtl. mit Sklerose- rand	lokale Schmerzen, Weichteilschwel- lung; kleine Läsi- onen meist symptomlos	Schädel, Mandibula, selten Wir- belsäule, Be- cken oder Röhrenkno- chen	meist solitär, evtl. multifokal bei Lokalisation an der Wirbel- säule	benigne, evtl. lokal aggressives Wachstum	Ewing-Sarkom, Osteosarkom, Osteomyelitis, Neuroblastom- metastase

Tab. 34.25 Fortsetzung

Krankheit	Altersver- teilung	Radiologie (Haupt- befunde)	Symptome	bevorzugte Lokalisation	Anatomie/Vor- kommen (iso- liert/multilokal/ bilateral)	benigne/ maligne	Differenzial- diagnose
Erdheim- Chester-Er- krankung	v. a. 5. LD	sklerosieren- de Verände- rungen, endo- stale und auch perios- tale Knochen- neubildung, inhomogene Dichtezunah- me	uncharakteristi- sche Knochen- schmerzen, Symptome von extraskelettalem Organbefall (Herz, Lunge, Niere, ZNS u. a.)	distaler Fe- mur, pro- ximale Tibia- diametaphy- sen, Hüft- region, Sprungge- lenkregion	multifokal		Langerhans- Zell-Histiozyto- se, Morbus Pa- get
<b>tumorähnliche, nicht neoplastische Veränderungen</b>							
Knochenin- farkt		dichte, in der Regel $2 \times 3$ cm im Durchmesser betragende bizarre Matrix ("Knochen im Knochen")	meist „klinisch stumm“, evtl. lo- kalisierte Schmer- zen	v. a. zentral metaphysär; isoliert oder symmetrisch bilateral; v. a. Knierregion	solitär, evtl. bila- teral	benigne	kalzifizierendes Chondrom, os- sifizierendes Enchondrom

Lj: Lebensjahr, LD: Lebensdekade, NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika, ZNS: Zentralnervensystem

in Leukozyten. Chitotriosidase ist ein lysosomales Enzym, das gut mit der Speicherbeladung des Körpers korreliert und deswegen zur Therapiesteuerung eingesetzt wird. Weitere Laborparameter der Aktivität der Erkrankung sind CCL 18 (=PARC, Pulmonary and Activation-regulated Chemokine), Ferritin (erhöht), tartratresistente saure Phosphatase (erhöht) und ggf. ACE.

Beim häufigen *Typ I*, der besonders bei Ashkenazi-Juden beobachtet wird, ist der Verlauf stark variabel. Es sind vor allem viszerale Organe (Splenomegalie, Hepatomegalie und Leberfibrose) sowie Knochen und Knochenmark betroffen. Die Skelettmanifestationen sind vielfältig, umfassen insbesondere unspezifische Knochen- („Knochenkrisen“) und Gelenkschmerzen, Osteonekrosen, Osteopenie (bereits in jungen Jahren) und pathologische Frakturen sowie Wachstumsverzögerungen (in 34 %).

Bei dem sehr seltenen *Typ II* (infantile Form mit rascher Progredienz, oft tödlich in den ersten 2 Lebensjahren) und beim *Typ III* finden sich zusätzlich teils schwere neurologische Manifestationen.

Es ist eine effektive Enzymersatztherapie verfügbar. Sofern klinische Remission zu erreichen ist, erübrigert sich in der Regel die Schmerztherapie.

## Mastozytose

Bei der Mastozytose kommt es zu einer diffusen Infiltration von Mastzellen in verschiedenen Organen (s. Kap. 28.3.1, Abschnitt „Hyperpigmentierungen“), insbesondere Haut und Skelett. In der Haut (die Erkrankung kann ohne Hautmanifestation auftreten) führt die Mastozytose

zu einer Urticaria pigmentosa, in den Knochen zu lokalisierten lytischen und sklerosierenden Veränderungen sowie auch zur generalisierten Osteoporose. Die Diagnose stützt sich auf das positive Darier-Zeichen (Entstehung von juckenden Quaddeln nach mechanischem Reiben der Hautveränderungen), den Nachweis einer erhöhten Serumtryptase und die typische Histopathologie (Mastzell-infiltrate).

## Krankheiten mit hoher Knochenmasse und Ausbildung neuer Knochenstrukturen (Hyperostose)

Hyperostosen können im Rahmen verschiedener Erkrankungen auftreten (z. B. Paget-Erkrankung, renale Osteodystrophie u. a.).

► **Toxische Hyperostose.** Diese kann durch Fluor-, Phosphor-, Beryllium-, Arsen-, Bismuth- und Strontiumintoxikation verursacht werden.

► **Osteopetrosis.** Die Osteopetrosis (Morbus Albers-Schönberg, Marmorknochenkrankheit) ist eine seltene Erbkrankheit des Knochens. Es wird unterschieden zwischen der autosomal-rezessiven (schweren) Form und der autosomal-dominanten (leichten) Form.

Der Osteopetrosis liegt eine Osteoklasteninsuffizienz zugrunde, die Knochenmatrix kann nicht oder nur vermindert abgebaut werden, während die Funktion der Osteoblasten nicht gestört ist. Es kommt damit zu einer ge steigerten Neubildung und Knochenmassenzunahme.

**Tab. 34.26** Faktoren und Erkrankungen, die eine pathogenetische Rolle bei der Osteonekrose spielen.

pathogenetische Faktoren der Osteonekrose	
<b>Trauma</b>	<b>iatrogen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frakturen</li> <li>• Verbrennung</li> <li>• Verstauchung</li> <li>• Gefäßschädigung</li> <li>• arthroskopische Eingriffe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glukokortikoidtherapie</li> <li>• intensive Chemotherapie</li> <li>• Bestrahlung</li> <li>• Hämodialyse</li> <li>• Organtransplantation (Immunsuppression)</li> <li>• Bisphosphonattherapie (beim multiplen Myelom, Kieferbereich)</li> </ul>
<b>hämatologisch</b>	<b>vaskulär/rheumatologisch</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobinopathien (Sichelzellanämie, Thalassämie)</li> <li>• Koagulopathien (Thrombophilie)</li> <li>• Polyzythämie</li> <li>• Hämophilie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• systemischer Lupus erythematoses</li> <li>• (RF: Kortikosteroidtherapie, Raynaud-Phänomen, Hyperlipidämie)</li> <li>• Polymyositis</li> <li>• rheumatoide Arthritis</li> <li>• Riesenzellarteriitis</li> <li>• Morbus Legg-Calvé-Perthes (bei Kindern)</li> </ul>
<b>metabolisch</b>	<b>Magen-Darm-Trakt</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperlipidämie</li> <li>• Hyperkortisolismus</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Morbus Gaucher</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pankreatitis</li> <li>• entzündliche Darmerkrankungen</li> </ul>
<b>Infektionen</b>	<b>anderes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteomyelitis</li> <li>• virale Infektionen</li> <li>• HIV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkoholismus</li> <li>• Rauchen</li> <li>• Caisson-Krankheit</li> </ul>

RF: Risikofaktoren

Es gibt verschiedene Formen von Osteonekrosen, die nach ihrer Lokalisation bzw. Erstbeschreibern benannt werden

Trotz ausgeprägter Osteosklerose kann es durch Bildung von biomechanisch minderwertigem Knochen zu Frakturen kommen.

Die bekannteste Erkrankung ist der *Morbus Albers-Schönberg*. Die zugrunde liegenden Mutationen sind vielfältig und betreffen in der Regel Proteine, die für die Funktion der Osteoklasten von Bedeutung sind. Mit zunehmender erfolgreicher genetischer Aufklärung wird klar, dass es sich um ein ursächlich und klinisch sehr heterogenes Krankheitsbild handelt.

Die häufiger vorkommende *Osteopetrosis tarda* verläuft asymptomatisch und wird häufig zufällig radiologisch entdeckt. Symptome können sein: Anämie, verstärkte Kariesanfälligkeit und evtl. Frakturen. Die seltener „*kongenitale*“ oder *maligne Form* beginnt intrauterin und manifestiert sich postpartal mit Hepatosplenomegalie, Panzytopenie, Hirnnervenausfällen und Hydrozephalus.

► **Hypertrophe Osteoarthropathie.** Die hypertrophe Osteoarthropathie Pierre-Marie-Bamberger geht einher mit ossifzierender Periostitis der langen Röhrenknochen (Tibia, Fibula, Humerus), Gelenkschmerzen, Trommelschlegelfingern und Uhrglasnägeln. Am häufigsten wird das Syndrom paraneoplastisch bei malignen Lungentumoren (in der Regel Bronchialkarzinom und Mesotheliom) beobachtet.

Bei der *Pachydermoperiostose* handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte Form (auch Touraine-So-

lente-Golé-Syndrom genannt) mit Trommelschlegelfingern und -zehen, Hautveränderungen und Weichteilverdickungen sowie periostaler Knochenneubildung, am häufigsten an Radius, Ulna und Tibia. Eine ausgedehnte kardiopulmonale Diagnostik gehört zur Aufarbeitung dieser Krankheitsbilder, um sekundäre Formen auszuschließen.

► **Hyperostosis frontalis interna.** Die Hyperostosis frontalis interna stellt eine Normvariante dar. Sie ist charakterisiert durch eine noduläre, meist asymptomatische Verdickung der Tabula interna und tritt praktisch ausschließlich bei Frauen auf. Da gleichzeitig eine Virilisierung, Diabetes mellitus, Hypertonie und Adipositas bestehen, wird eine endokrin-metabolische Ursache vermutet (*Morgagni-Syndrom*). Ähnliche radiologische Veränderungen kommen auch im Rahmen einer Akromegalie oder Paget-Erkrankung vor.

## Osteonekrosen

► **Definition.** Osteonekrose bedeutet den mehr oder weniger umschriebenen Untergang des Gewebes in einem Bereich des Knochens und Knochenmarkes. Sie bevorzugt die epiphysären Anteile des Knochens, kann aber grundsätzlich – isoliert oder multifokal – in jedem Knochen/Knochenabschnitt auftreten.

Tab. 34.27 Avaskuläre Osteonekrosen – Übersicht.

Krankheit	Altersverteilung	Ätiologie	Symptome	bevorzugte Lokalisation	Besonderheiten
<b>avaskuläre Nekrosen im Jugendlichen- und Wachstumsalter</b>					
Morbus Perthes (-Legg-Calvé-Waldenström)	v. a. zwischen 3. und 10. Lj	unbekannt; evtl. genetische Faktoren, evtl. traumatische Genese	Hinken und häufiger Knie- als Hüftschmerzen, Bewegungseinschränkung Hüftgelenk	Femurkopf	beidseitiger Befall nicht ungewöhnlich
Morbus Köhler	Köhler I: v. a. Knaben im 3.–8. Lj Freiberg-Köhler II: v. a. junge Mädchen im 12.–18. Lj	unbekannt; evtl. intraossäre Ischämie	Schmerzen (belastungsabhängig), lokale Schwellung	Os naviculare (Köhler I) Metatarsaleköpfchen II–IV (Freiberg-Köhler II)	
Morbus Osgood-Schlatter (aseptische Osteochondrose der Tuberousitas tibiae)	Wachstumsalter	ausgelöst durch mechanische Überbelastung	lokale Schwellung und Schmerzen	Tuberousitas tibiae	in 25 % der Fälle beidseitiges Auftreten
Morbus Scheuermann	8.–14. Lj	genetische, konstitutionelle Faktoren; erhöhte mechanische Beanspruchung	Fehlform der Wirbelsäule, verstärkte, fixierte thorakale und thorakolumbale Kyphose	Wirbelsäule	
<b>avaskuläre Nekrosen im Erwachsenenalter</b>					
Hüftnekrose		vielfältig, s. ▶ Tab. 34.26	Schmerzen	Femurkopf	häufig zu Beginn nur in der MRT sichtbar
Morbus Ahlbäck (Osteonekrose im Kniegelenk)	40.–60. Lj	Trauma, Arthroskopie, vaskuläre Faktoren	Schmerzen, häufig akut auftretend, Schwellung	Kniebereich	bei anhaltenden Schmerzen nach Arthroskopie mittels MRT Osteonekrose nachweisen oder ausschließen
Morbus Kümmel-Verneuil (Wirbelkörpernekrose)		traumatisch, systemische Erkrankungen, s. ▶ Tab. 34.26	Schmerzen	Wirbel	Nekrose eines Wirbelkörpers mit raschem Kollaps; Röntgen: Vakuumphänomene oder Flüssigkeit im Wirbel

Lj: Lebensjahr, MRT: Magnetresonanztomografie

► **Pathogenese.** Verschiedene Mechanismen wie eine Störung der Mikro- und Makrozirkulation, eine verminderte Osteoblastenaktivität und gesteigerte Lipogenese werden diskutiert. Ein weiterer Faktor, der den Ablauf einer Osteonekrose verschlimmert, ist das Begleitödem, das zu einer Zunahme des intraossären Drucks führt. Nicht selten tritt das schmerzhafte Knochenmarködem als Erstsymptom auf, gefolgt von Gewebenekrose, Strukturverlust und bei entsprechender Lokalisation subchondralem Einbruch von Gelenkstrukturen, die dann langfristig einen Gelenkersatz zur Folge haben (klassischerweise bei der avaskulären Femurkopfnekrose, s. ▶ Tab. 34.27). Unspezifische Schmerzen ohne Korrelat im konventionellen Röntgenbild erfordern daher häufig

den Einsatz der MRT, um rechtzeitig die Diagnose stellen zu können. Die Ätiologie der Osteonekrosen ist vielfältig, hierbei spielen traumatische wie auch nicht traumatische Ursachen eine Rolle (▶ Tab. 34.26). Bei den nicht traumatischen Formen stehen oft Behandlung mit Glukokortikoiden, myeloproliferative Erkrankungen und Alkoholismus als auslösender Faktor im Vordergrund.

► **Klinik und Diagnostik.** Die Beschwerden sind variabel und unspezifisch. Sie reichen von völliger Beschwerdefreiheit (Osteonekrose wird zufällig im Röntgenbild entdeckt) über Belastungsschmerzen bis zu Dauerschmerzen mit Gehunfähigkeit. Die Abklärung erfolgt primär mittels Einsatz des konventionellen Röntgenbildes, bei starker

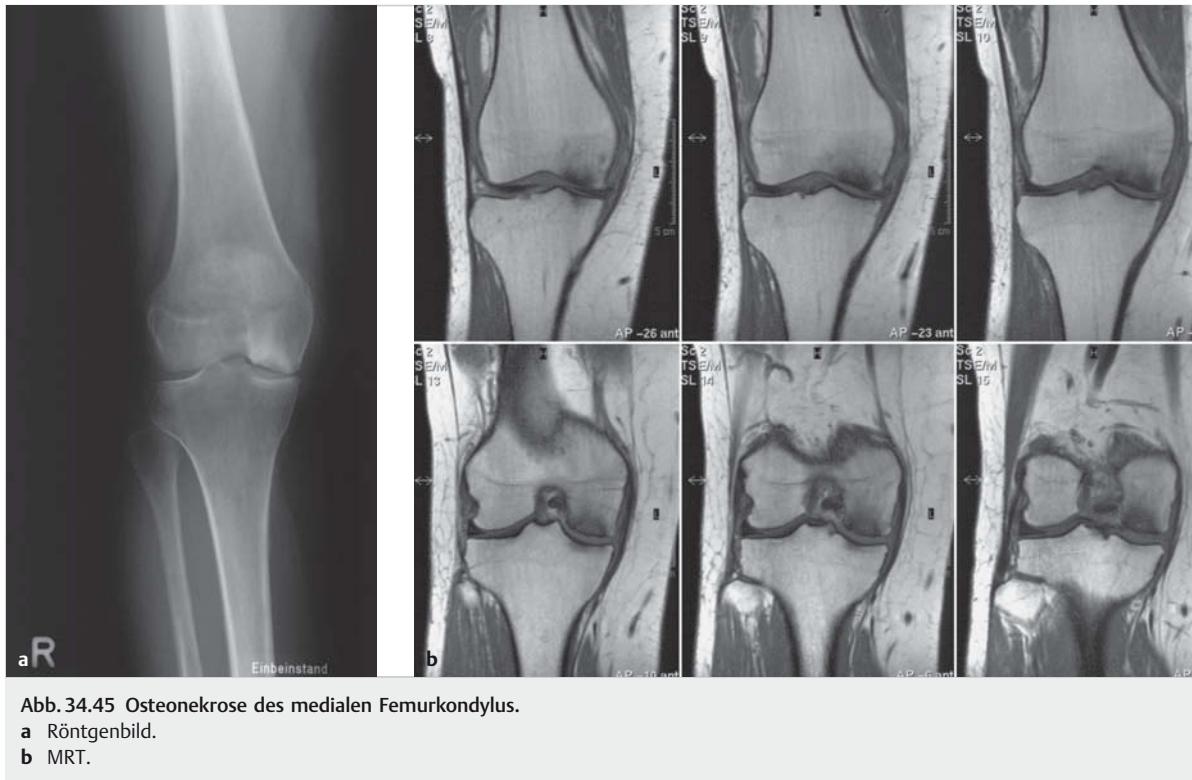


Abb. 34.45 Osteonekrose des medialen Femurkondylus.

- a Röntgenbild.  
b MRT.

und typischer Klinik ergänzt durch die MRT, insbesondere zur Differenzierung eines komplexen, regionalen Schmerzsyndroms (CRPS) oder einer subchondralen Fraktur.

In ▶ Tab. 34.27 sind die Charakteristika der Osteonekrosen des Jugendlichen- und Wachstumsalters sowie des Erwachsenenalters dargestellt.

► **Radiologische Befunde.** Im Initialstadium zeigt das konventionelle Röntgenbild noch keine pathologischen Veränderungen. Im fortgeschrittenen Stadium findet sich ein Nebeneinander von Aufhellungen und Sklerose von einer oder mehreren subchondralen Frakturen und einer Fragmentation (▶ Abb. 34.45).

### M!

#### Merke

Die MRT ist die Methode mit der höchsten Sensitivität und Spezifität zur Darstellung von Knochenmarkveränderungen und ermöglicht eine Frühdiagnose durch Darstellung des Ödems sowie die genaue Lokalisation und Bestimmung der Größenausdehnung des Nekroseareals.

Der zeitliche Ablauf der Symptome in Relation zu den in der MRT erkennbaren Veränderungen ist nicht bekannt; es gibt Hinweise dafür, dass es 4–6 Wochen dauern kann,

bis die Veränderungen in der MRT sichtbar werden. Es kommt dann ein zentrales Nekroseareal mit einer reaktiven Randzone zum gesunden Knochen zur Darstellung. Andererseits ermöglicht nicht selten die Darstellung des schmerhaften Ödems die frühzeitige Diagnose der drohenden Osteonekrose.

Die *Knochensintigraphie* reflektiert die Durchblutungssituation und den Knochenumbau und ist daher allenfalls zur Früherkennung durchblutungsgestörter Knochenareale geeignet. Sie zeigt im Frühstadium eine verminderte Radionuklidanreicherung, und in der späteren Phase, d. h. in der reparativen Knochenbildungsphase, kommt es infolge einer Revaskularisierung seitens des umgebenden Knochens zu einer verstärkten Aktivitätsanreicherung.

► **Differenzialdiagnose.** Bei Verdacht auf eine Osteonekrose sind eine Osteochondritis dissecans, eine aktivierte Arthrose, Meniskusläsionen, Stressfrakturen und eine transiente Osteoporose zu erwägen. Die Osteochondritis dissecans und die aktivierte Arthrose bereiten in der Regel langsam zunehmende Schmerzen. Schwieriger ist es manchmal, eine Meniskusläsion von einer Osteonekrose zu unterscheiden. Hier kann aber die MRT-Untersuchung häufig Klarheit schaffen. Die transiente regionale Osteoporose kann sich ebenfalls mit akutem Schmerzbeginn manifestieren.

## Paget-Erkrankung des Knochens

► **Definition.** Der Morbus Paget ist eine lokalisierte monostotische oder polyostotische Erkrankung des Knochens, charakterisiert durch einen erhöhten Knochenumbau, Knochenhypertrophie und eine abnorme Knochenstruktur, die bei symptomatischen Patienten zu Schmerzen und Knochendeformitäten führt. Die Komplikationen der Erkrankung betreffen vor allem den Knochen (Frakturen und neoplastische Veränderungen), die Gelenke (sekundäre Arthrosen) und das Nervensystem (Nervenkompression).

► **Pathogenese und Epidemiologie.** Die Ursache des Morbus Paget ist nicht vollständig geklärt, virale Auslöser, Umweltfaktoren und genetische Faktoren werden diskutiert.

Der erhöhte Umbau wird durch pathologische Riesenosteoklasten mit stark erhöhter Resorptionsaktivität ausgelöst. Dies führt kompensatorisch zu einer überstürzten Knochenneubildung durch Osteoblasten. Die Knochenumbaurate ist lokal deutlich gesteigert, dadurch wird der neu gebildete Knochen zu einem unorganisierten Mosaik aus gewobenem (früher, noch nicht ausgereifter sog. GeWEBEKNOCHEN) und lamellärem Knochen. Er nimmt an Größe zu, ist weniger kompakt, stärker vaskularisiert und neigt zu Deformierungen und Frakturen.

Am häufigsten ist das Becken befallen, gefolgt von Femur, Tibia, Schädel und Lendenwirbelsäule.

Es gibt große ethnische und geografische Unterschiede bezüglich der Prävalenz der Paget-Erkrankung: Am häufigsten kommt sie in Europa, Nordamerika, Australien und Neuseeland vor. Gleichzeitig besteht auch ein Nord-Süd-Gefälle: In England kann die Paget-Erkrankung je nach Region 6–8 % der Bevölkerung, die älter als 55 Jahre ist, betreffen. In Italien und Griechenland sind es lediglich 0,5 %. Neuere Untersuchung deuten auf einen Rückgang der Prävalenz über die letzten 20 Jahre hin. Mit dem Alter nimmt die Inzidenz zu. Zudem manifestiert sich die Erkrankung in genetisch prädisponierten Familien zunehmend später im Lebenszyklus, sodass man daraus schließen könnte, dass fördernde Umweltfaktoren sich geändert haben.

Die Paget-Erkrankung kommt bei beiden Geschlechtern vor mit einer leichten Prädominanz bei Männern. Die Krankheit wird selten bei Individuen, die jünger als 25 Jahre sind, beobachtet, und man nimmt an, dass die Krankheit sich vor allem nach dem 40. Lebensjahr manifestiert.

► **Klinische Befunde und Komplikationen.** Die klinischen Symptome und Zeichen sind sehr variabel und stark davon abhängig, welcher Teil des Skeletts befallen ist bzw. wie ausgeprägt die Aktivität des gestörten Knochenumbaus ist. Der größte Teil der Patienten ist asymptomatisch. Die radiologischen Veränderungen oder die Erhöhung der alkalischen Phosphatase sind Zufallsbefun-

de. Abhängig von der Lokalisation treten Knoenschmerzen und -deformitäten, Gelenkbeschwerden (sekundäre Arthrosen) und radikuläre Symptome (bei Wirbelsäulenbefall) auf. Bei stark osteolytischen Veränderungen sind Frakturen häufig. Ist das Felsenbein betroffen, kann das Hörvermögen abnehmen. Der Kopfumfang kann zunehmen, einige Patienten klagen über Kopfschmerzen. Gelegentlich sieht man schmerzhafte inflammatorische Reaktionen der Haut und Subkutis über einem Paget-Areal, die durch die spezifische antiresorptive Behandlung beherrscht werden können. Begleitende Infektionen sind hiervon abzugrenzen, denn es gibt bei Befall hautnaher Knochen, wie z. B. der Tibia, durch lokale Spannung auch Ulzerationen und Eintrittspforten für Infektionen. Eine maligne Entartung (Osteosarkom) kann selten beobachtet werden.

Die möglichen *Komplikationen* des Morbus Paget sind somit:

- Schmerzen
- Skelettdeformitäten
- sekundäre Arthrosen
- Frakturen
- inflammatorische Reaktionen der Haut
- maligne Entartung (selten, in 0,7–1 %)
- neurologische Komplikationen, inklusive Schwerhörigkeit
- kardiale Komplikationen (nur bei schwerem ausgedehntem Befall):
  - Herzinsuffizienz
  - Klappenstenosen (v. a. Aortenstenosen)
  - Überleitungsstörungen (AV-Block, Linksschenkelblock)

► **Diagnose.** Da viele Patienten asymptomatisch sind, wird die Krankheit am häufigsten anhand einer erhöhten alkalischen Phosphatase diagnostiziert oder zufällig auf einem Röntgenbild, das wegen eines anderen medizinischen Problems angefertigt wurde, entdeckt. Die Diagnostik basiert auf den klinischen Befunden.

### Merke



Die Sicherung der Diagnose erfolgt beim Morbus Paget primär anhand des charakteristischen Röntgenbefundes, bei unklaren Läsionen auch biopsisch.

Die Aktivität der Erkrankung wird mit der Laboruntersuchung evaluiert, vor allem anhand der Erhöhung der alkalischen Phosphatase und der Knochenabbauparameter (Pyridinoline oder C-terminales Telopeptid). Die Skelettszintigrafie wird benötigt, um weitere, möglicherweise klinisch asymptomatische Herde zu identifizieren und kann bei kleinen Arealen mit fehlender Laborsymptomatik auch einen Eindruck der Aktivität vermitteln.

- **Röntgenbefunde und Stadien.** Die radiologischen Kardinalbefunde sind:
- anfangs vorwiegend osteolytische Befunde, später das Nebeneinander von Osteolysen und sklerosierten Arealen
  - Betonung und Vergrößerung eines trabekulären Musters ohne biomechanische Ausrichtung
  - Verdickung der Kompakta mit Volumenzunahme des Knochens

Radiologisch kann die Krankheit in 3 Stadien unterteilt werden, wobei diese nicht isoliert, sondern nebeneinander vorliegen (► Abb. 34.46 und ► Abb. 34.47):

- *lytisches Stadium:* meist scharf begrenzte Osteolyse mit umschriebener Aufhellung mit Beteiligung der Kompakta
- *kombiniertes Stadium:* osteolytische Areale und strähnig-sklerotische Areale (Neubildung von lamellärem mosaikartigem Knochengewebe nebeneinander)
- *sklerotisches Stadium:* befallender Abschnitt erscheint fleckig, strähnig und durch die Volumenzunahme deformiert

#### 34.4.4 Generalisierte Knochenveränderungen

##### Osteoporose

► **Definition.** Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die infolge verminderter Knochenmasse und -qualität durch eine verminderte Widerstandsfähigkeit des Knochens charakterisiert ist, was mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht. Man unterscheidet grundsätzlich zwischen primären und sekundären Formen der Osteoporose (► Tab. 34.28). Lokal oder segmental betonte Formen können vor allem durch Immobilisation ausgelöst werden (Lähmung, Gelenkzerstörung, chronische Entzündung).

► **Epidemiologie und Bedeutung.** Das Lebenszeitrisiko für osteoporosebedingte Fragilitätsfrakturen beträgt für über 50-jährige Frauen 30–50 %, für über 50-jährige Männer 15–20 %. Die Inzidenz von Wirbelfrakturen, nicht vertebrale Frakturen und Hüftfrakturen steigt ab dem Alter von 50 Jahren zunehmend an. Die Frakturen sind assoziiert mit erhöhter Morbidität (Pflegebedürftigkeit 20 %, auf fremde Hilfe angewiesen bis 50 %) und Mortalität (20–25 % für Frakturen des proximalen Femurs).

► **Pathophysiologie.** Die Knochenmasse in einem bestimmten Alter ist einerseits davon abhängig, wie viel Knochenmasse in der Jugend aufgebaut wurde und andererseits, wie viel im späteren Leben verloren geht, bei der Frau vor allem durch die Menopause, bei beiden Geschlechtern durch den Alterungsprozess oder zusätzliche Krankheiten, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen. Die maximale Knochenmasse, die in der Regel im 2. bis



Abb. 34.46 Morbus Paget des linken Femurs. Mit pathologischer Schenkelhalsfraktur.



Abb. 34.47 Morbus Paget des Beckens. Befall der Beckenschaufel und der Schambeinäste sowie beginnende sekundäre Coxarthrose.

3. Lebensjahrzehnt erreicht wird, ist gleichermaßen bei Frauen und Männern abhängig von genetischen Faktoren, den Sexualhormonen, dem Lebensstil und der mechanischen Belastung (körperliche Aktivität) und der Exposition zu Risikofaktoren (► Tab. 34.29). Immer mehr klinische Risikofaktoren werden validiert und sind in den aktuellen Leitlinien einsehbar. Der genetische Einfluss spielt beim Erreichen der maximalen Knochenmasse sicher die größte Rolle.

## Extremitätschmerzen

**Tab. 34.28** Osteoporose.

Formen und Ursachen	Erkrankungen
<b>primäre Osteoporosen</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• idiopathische, juvenile Osteoporose</li> <li>• postmenopausale Osteoporose</li> <li>• idiopathische Osteoporose beim Mann</li> </ul>
<b>sekundäre Osteoporosen</b>	
endokrine Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypogonadismus</li> <li>• Hyperkortisolismus (Steroidmedikation/Cushing-Syndrom)</li> <li>• Hyperthyreose</li> <li>• Hyperparathyreoidismus</li> <li>• Hyperprolaktinämie</li> <li>• Diabetes mellitus</li> </ul>
gastrointestinale Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chronisch entzündliche Darmerkrankungen</li> <li>• Malabsorption</li> <li>• Malnutrition</li> <li>• primär biliäre Zirrhose</li> <li>• Laktoseintoleranz</li> </ul>
Knochenmarkserkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• multiples Myelom (Plasmozytom)</li> <li>• diffuse Knochenmetastasierung</li> </ul>
rheumatologische und Bindegewebserkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rheumatoide Arthritis</li> <li>• Osteogenesis imperfecta</li> <li>• Ehlers-Danlos-Syndrom</li> <li>• Marfan-Syndrom</li> <li>• Homocystinurie</li> </ul>
andere Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immobilisation</li> <li>• chronischer Alkoholismus</li> <li>• Organtransplantation</li> <li>• u. a.</li> </ul>

V

**Tab. 34.29** Klinische Risikofaktoren, die in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht mit einem signifikant erhöhten Frakturrisiko assoziiert sind und Anlass zu weiteren Abklärungen und allenfalls therapeutischen Maßnahmen geben.

Frauen Männer	< 50 Jahre < 60 Jahre	50–60 Jahre 60–70 Jahre	> 60 Jahre > 70 Jahre
Wirbelfraktur(en)	+ (D)	+ (A)	+ (A)
orale Glukokortikoide ≥ 5,0 mg/d Prednisolonäquivalent ≥ 3 Monate	+ (A)	+ (A)	+ (A)
Cushing-Syndrom	+ (B)	+ (B)	+ (A)
primärer Hyperparathyreoidismus	+ (B)	+ (B)	+ (B)
Hypogonadismus (auch vorzeitige Menopause < 42 Jahre)	+ (D)	+ (B)	+ (B)
Therapie mit Glitazonen bei Frauen		+ (D)	+ (A)
nicht vertebrale Fraktur(en) nach dem 50. Lebensjahr		**	+ (A)
Therapie mit Aromatasehemmern		**	+ (A)
antiandrogene Therapie		**	+ (A)
rheumatoide Arthritis		**	+ (A)
proximale Femurfraktur eines Elternteils			+ (A)
Untergewicht (BMI < 20)			+ (A)
Nikotinkonsum			+ (A)
multiple Stürze (mehr als einmal in letzten 12 Monaten)			+ (A)
Immobilität (kann ohne fremde Hilfe nicht ins Freie)			+ (A–B)
Diabetes mellitus Typ 1			+ (A)
TSH-Werte < 0,3 mU/l			+ (B)

+ Indikation für diagnostische Intervention (DXA, evtl. zusätzliche Laboruntersuchungen)

\*\* Einzelfallentscheidung

A, B, C, D: Evidenzgrade

BMI: Body-Mass-Index, DXA: Doppelröntgenabsorptiometrie, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon

Die hauptsächlichen Ursachen für den Knochensubstanzverlust in der 2. Lebenshälfte, und damit für die Entstehung der Osteoporose, sind der Östrogenmangel in der Menopause (oder Hypogonadismus beim Mann), das Altern und die Alterungsprozesse, Lebensstil und Umweltfaktoren sowie Krankheiten, die zu einem vermehrten Knochensubstanzverlust führen (► Tab. 34.29). Bei den Frauen überwiegt die primäre Form der Osteoporose infolge Menopause oder des Alterns und die sekundären Formen sind seltener. Bei Männern finden sich in ca. 50% sekundäre Formen von Osteoporosen bzw. dominante Risikofaktoren, hier verschwimmen oft die Grenzen zwischen primärer und sekundärer Osteoporose (► Tab. 34.28).

- ▶ **Klinik.** Osteoporose verläuft bis zum Auftreten von Frakturen symptomlos. Bei der manifesten Osteoporose steht der Schmerz, der in Zusammenhang mit der Fraktur zumeist akut auftritt, im Vordergrund. Dem akuten Schmerz folgen häufig chronische Rückenschmerzen, die auf schon- und fehlhaltungsinduzierte Muskelverspannungen zurückzuführen sind.
- ▶ **Diagnostisches Vorgehen.** Diagnostische Maßnahmen dienen einerseits dazu, das Frakturrisiko einzuschätzen und andere zugrunde liegende Erkrankungen (sekundäre Ursachen für eine Osteoporose) auszuschließen. Heute wird eine „Case-Finding“-Strategie, die auf Erfassung von Hochrisikopersonen ausgerichtet ist, empfohlen. Eine Indikation zur weiteren Abklärung ist bei erhöhtem Frakturrisiko (klinische Risikofaktoren) oder bei bereits erlittenen Frakturen nach inadäquatem Trauma gegeben.
- ▶ **Konventionelles Röntgenbild.** Ergibt die klinische Untersuchung die Verdachtsdiagnose einer Osteoporose, ist vor allem bei Verdacht auf das Vorliegen von Frakturen eine konventionelle Röntgenuntersuchung angezeigt. Das Röntgenbild kann Hinweise auf sekundäre Formen der Osteoporose ergeben und u.U. müssen ergänzende Untersuchungen, wie CT, MRT oder Knochenszintigrafie in Erwägung gezogen werden.

### Merke



Radiologische Zeichen, die an das Vorliegen einer Osteoporose denken lassen, sind: erhöhte Strahlentransparenz, strähnige Spongiosastruktur, Betonung der Deck- und Bodenplatten (Rahmenwirbel) sowie die Reduktion der kortikalen Dicke (► Abb. 34.48).

- ▶ **Densitometrie.** Die Bestimmung des Mineralgehaltes des Knochens (Densitometrie, vor allem mit der Doppelröntgenabsorptiometrie [DXA]) erlaubt, zusammen mit dem Alter und weiteren Risikofaktoren das Frakturrisiko zu evaluieren. Eine erniedrigte Knochendichte stellt einen unabhängigen Risikofaktor für eine osteoporotische Fraktur dar. Das Frakturrisiko steigt mit abnehmender Kno-



Abb. 34.48 Osteoporose. Betonung der Deck- und Bodenplatten (Rahmenstruktur) und Kompressionsfraktur von LWK 2.

chendichte an. Eine Abnahme des Mineralgehaltes um eine Standardabweichung ist mit einem Risikogradienten von ca. 2 verbunden (relatives Risiko). Die WHO hat auf der Basis epidemiologischer Daten die Osteoporose der Frau nach der gemessenen Knochendichte definiert ( $T\text{-Score} \leq -2,5 \text{ SD}$ ). Das Frakturrisiko ist aber nicht allein von der Knochenmasse abhängig, sondern auch von vielen anderen Risikofaktoren ► Tab. 34.29. Dies bedeutet, dass die Kombination der Densitometrie mit klinischen Risikofaktoren zur Voraussage des Frakturrisikos der alleinigen Bestimmung der Knochendichte überlegen ist und erlaubt, das absolute Frakturrisiko zu bestimmen (z.B. mittels FRAX).

**Tab. 34.30** Laboruntersuchungen bei Osteoporose.

Laborparameter	wichtige damit verbundene Fragestellungen
Blutbild und Differenzialblutbild	hämatologische Pathologien
BSG/CRP	↑ Differenzialdiagnose entzündliche Ursachen von Wirbelkörperdeformitäten und multiples Myelom
Serumkalzium	↑ primärer Hyperparathyreoidismus oder andere Ursachen einer Hyperkalzämie (z.B. Tumor-Osteolyse) ↓ z. B. sekundärer Hyperparathyreoidismus, Malabsorption
Serumphosphat	↓ sekundärer Hyperparathyreoidismus, Malabsorption
AP	↑ erhöhter Knochen-Turnover, Osteomalazie
γ-GT	Differenzialdiagnose einer hepatisch bedingten AP-Erhöhung
Serumkreatinin und eGFR	↑ renale Osteopathie (je nach Muskelmasse ab Kreatininwerten > 200 µmol/l oder eGFR < 40 zu erwarten)
Serumeiweißelektrophorese	Hinweise für multiples Myelom
TSH	< 0,3 mU/l endogen oder durch L-Thyroxin-Medikation bedingt als Risikofaktor für Frakturen
25-(OH)-D bei Hypo-/Hyperkalzämie, Verdacht auf Mangelernährung	Vitamin-D-Mangel
intaktes Parathormon bei Hypo-/Hyperkalzämie	Differenzierung primärer Hyperparathyreoidismus, sekundärer Hyperparathyreoidismus, Tumorhyperkalzämie
Testosteron bei Männern	Hypogonadismus
FSH bei Amenorrhö der Frau vor dem Menopausealter	vorzeitige Menopause versus andere Ursachen für Hypogonadismus
Tryptase (evtl.)	Mastozytose
Knochenresorptionsmarker	Evaluation Knochenumbaurate

AP: alkalische Phosphatase BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, eGFR: errechnete Kreatinin-Clearance (Cockcroft-Gault), FSH: follikelstimulierendes Hormon, γ-GT: Gamma-Glutamyltransferase, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon

► **Labor.** Die Laboruntersuchungen (► Tab. 34.30) dienen vor allem dem Ausschluss oder Nachweis einer sekundären Osteoporose (primäre Osteoporose = Ausschlussdiagnose!) und Erfassung der Dynamik des Knochenumbaus. Sollten sich aus der allgemeinen Laboruntersuchung Verdachtsmomente für eine andere Erkrankung ergeben, sind weitere Abklärungen notwendig.

### Sekundäre Osteoporose

Für die sekundäre Osteoporose (► Tab. 34.28) gilt die gleiche Definition wie für die primäre Osteoporose, es handelt sich um eine mit Frakturen einhergehende Verminderung von Knochenmasse, -struktur und -funktion. Bei den sekundären Osteoporoseformen lassen sich jedoch Grunderkrankungen (z. B. Hyperkortisolismus) oder den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussende Faktoren (z. B. Medikamente, in erster Linie Glukokortikoide) nachweisen, die für die Entstehung der Osteoporose verantwortlich sind. Die Häufigkeit der sekundären Osteoporose beträgt bei Frauen 15–20 %, bei Männern ist sie mit ca. 50 % der Fälle viel häufiger. Die Osteoporose kann die erste Manifestation einer Grunderkrankung sein (z. B. Plasmozytom).

### Sekundäre Osteoporose bei Endokrinopathien

► **Hypogonadismus.** Hinsichtlich der Pathogenese der Osteoporose ist allgemein anerkannt, dass der Östrogenmangel eine zentrale Rolle einnimmt, aber auch beim Mann führt der Hypogonadismus fast regelmäßig zur Osteoporose. Speziell gilt es auch zu beachten, dass bei Männern mit einem Prostatakarzinom, aufgrund dessen eine Behandlung mit LHRH-Agonisten durchgeführt wird, eine Osteoporose häufig auftritt und auch das Frakturrisiko deutlich erhöht ist. Identisches gilt bei antihormoneller Therapie der hormonresponsiven Tumoren der Frau wie bei Mammakarzinom.

► **Hyperkortisolismus.** Beim endogenen Hyperkortisolismus infolge eines Cushing-Syndroms oder Morbus Cushing wie auch bei der Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden ist das Osteoporoserisiko deutlich erhöht. Die Glukokortikoide greifen durch mehrere Mechanismen in den Knochenstoffwechsel ein. Eine direkte Wirkung ist einerseits die Hemmung der Osteoblastenaktivität. Infolge der sekundären Abnahme der Sexualhormonspiegel, eines möglichen gesteigerten, renalen Kalziumverlustes und u.U. durch die verminderte körperliche Aktivität infolge der Grundkrankheit kommt es zu einem gesteigerten Knochenabbau.

► **Hyperthyreose.** Die Hyperthyreose führt zu einem gesteigerten Knochenumbau mit negativer Bilanz, und eine lang dauernde Hyperthyreose kann zu einem signifikanten Knochensubstanzverlust führen. In der Regel wird die Diagnose der Hyperthyreose aber früh gestellt und damit ist heutzutage eine manifeste Osteoporose bei Patienten mit Hyperthyreose selten. Auch eine Therapie mit Schilddrüsenhormonen kann ein Risikofaktor für eine Osteoporose darstellen, doch sind die Daten teilweise widersprüchlich. Im Allgemeinen gilt, dass prämenopausale Frauen und Männer unter einer Schilddrüsenhormontherapie kein erhöhtes Osteoporoserisiko aufweisen. Bei postmenopausalen Frauen, die u.U. gleichzeitig weitere Risikofaktoren aufweisen, kann das Osteoporoserisiko erhöht sein.

► **Hyperprolaktinämie.** Die Hyperprolaktinämie führt über eine Abnahme der Sexualhormonproduktion in den Gonaden zu einem erhöhten Osteoporoserisiko.

► **Diabetes mellitus.** Die komplexen metabolischen Veränderungen beim Diabetes mellitus führen zu Stoffwechselveränderungen, die auch den Knochen betreffen. Beim Diabetes mellitus Typ 1 und 2 besteht ein erhöhtes Frakturrisiko. Die Pathogenese ist multifaktoriell bedingt, der Insulinmangel, genetische Faktoren, Vitamin-D-Mangel und eine Störung der Osteoblastenaktivität werden diskutiert. Beim Typ-2-Diabetes korreliert die gemessene Knochendichte schlecht mit dem Frakturrisiko, und es ist anzunehmen, dass hier strukturelle Veränderungen der Spongiosa eine wichtige Rolle spielen.

► **Primärer Hyperparathyreoidismus.** Siehe Abschnitt 37.3.

### Sekundäre Osteoporose mit anderen Ursachen

► **Medikamentös induziert.** Zu den Medikamenten, die zu einer sekundären Osteoporose führen können, gehören vor allem die Glukokortikoide (s. oben), hoch dosierte Langzeit-Heparinbehandlung, LHRH-Analoga, Aromatasehemmer und langjährige Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren.

► **Transplantationsosteopathien.** Die Osteopathie, die nach Organtransplantationen von Herz, Leber und auch Nieren auftritt, ist multifaktoriell bedingt. Einerseits können bereits die Grundkrankheit und deren Behandlung den Knochenstoffwechsel beeinflussen, andererseits kann die immunosuppressive Behandlung, die häufig auch die Verabreichung von Glukokortikoiden beinhaltet, zu einem vermehrten Knochensubstanzverlust führen.

► **Immunogen bedingt.** Bei bestimmten Osteoporoseformen spielen auch immunologische Prozesse eine Rolle, z.B. bei der rheumatoiden Arthritis durch die vermehrte Zytokinaktivität im Rahmen des entzündlichen Prozesses. Bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist es neben den pro-entzündlichen Zytokinen vor allem der Kalzium- und Vitamin-D-Mangel, der pathogenetisch zum Tragen kommt.

► **Erbkrankheiten des Stützgewebes.** Die *Osteogenesis imperfecta* (OI) ist eine Erbkrankheit, die mit einer Störung des Kollagenstoffwechsels einhergeht. Es werden heute 9 verschiedene Typen unterschieden (I-IX), wobei durch die große Anzahl an neu beschriebenen Mutationen in unterschiedlichen Genen die Klassifikation immer differenzierter wird. In vielen Fällen wird eine Mutation in einem der beiden Gene, die das Kollagen Typ I kodieren, nachgewiesen, als Folge davon sind die Kollagensynthese und die Stabilität des Kollagenmoleküls vermindert. Der klinische Schweregrad der OI umfasst das ganze Spektrum von Formen, die bereits in der Zeit um die Geburt tödlich verlaufen, und sehr milden Formen, die z.T. klinisch kaum diagnostiziert werden. Die klinische Hauptmanifestation sind Frakturen schon bei geringsten Traumata. Es zeigt sich häufig ein bimodales Auftreten der Frakturen mit einem Häufigkeitsgipfel in der Zeit vor der Pubertät und einem nach der Menopause. Klinische Zeichen sind neben der erhöhten Knochenbrüchigkeit blaue Skleren (in > 50 %), Schwerhörigkeit infolge Otosklerose, Zahndeformitäten, Kleinwuchs, Überdehnbarkeit der Bänder.

Andere Erbkrankheiten, die mit einer Osteoporose einhergehen können, sind die Homocystinurie, das Ehlers-Danlos-Syndrom und das Marfan-Syndrom.

### Osteomalazie

► **Definition.** Die Osteomalazie ist eine generalisierte Knochenstoffwechselerkrankung, charakterisiert durch eine verminderte Mineralisation, die in Anbetracht des permanenten Umbaus (Remodeling) des Knochens zu einer Akkumulation von unmineralisierter Matrix (Osteoid) führt. Am häufigsten ist in unseren Breiten ein Vitamin-D-Mangel oder eine Störung des Vitamin-D-Stoffwechsels ursächlich für die Osteomalazie. In Äquatornähe nimmt in einigen Ländern, wie z.B. Nigeria, die Häufigkeit einer Kalzium-Mangel-Rachitis zu, die nach Abschluss des Wachstums ebenfalls eher als Osteomalazie bezeichnet werden müsste.

## Wissenswertes

### Pathogenese der Osteomalazie

Die möglichen Ursachen, die zu einer Osteomalazie führen können, sind in ► Tab. 34.31 zusammengefasst. Der Vitamin-D-Mangel bzw. Störungen des Vitamin-D-Stoffwechsels (► Abb. 34.49) sind die häufigsten Ursachen einer Osteomalazie.

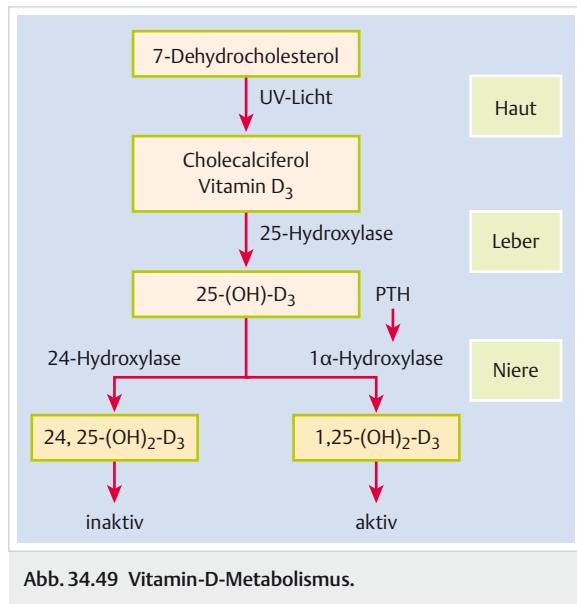


Abb. 34.49 Vitamin-D-Metabolismus.

### Vitamin-D-Mangel

Der Vitamin-D-Mangel kommt vor allem zustande durch eine verminderte Produktion von Vitamin D in der Haut (zu wenig Sonnenexposition), verminderte Vitamin-D-Aufnahme durch die Nahrung, Verminderung der Vitamin-D-Hydroxylierung (Aktivierung) oder Resistenz der biologischen Wirkung von 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> (► Tab. 34.31 und ► Abb. 34.49).

**Verstärkter Vitamin-D-Verlust:** Ein verstärkter Vitamin-D-Verlust kann auftreten, wenn die enterale Resorption von Vitamin D<sub>3</sub> infolge gastrointestinaler Erkrankungen, wie z. B. einer Zöliakie, gestört ist. Infolge der Darmkrankheit ist auch die Rückresorption der Vitamin-D-Metaboliten gestört (enterohepatischer Kreislauf des Vitamin D), dies bedeutet einen kontinuierlichen Verlust von Vitamin D. Eine Osteomalazie kommt vor allem bei Erkrankungen vor, die auch mit einer Malabsorption einhergehen, wie Zöliakie, regionale Enteritis, Morbus Crohn, idiopathische Steatorrhö, Magenteilresektion mit Gastroenterostomie und Dünndarmresektion. Auch Leber- und Pankreas-erkrankungen können zu einer Osteomalazie führen.

**Beschleunigter Vitamin-D-Metabolismus:** Ein beschleunigter Metabolismus von Vitamin D kann durch eine Behandlung mit Antiepileptika oder Tuberkulostatika auftreten (Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Rifampicin und Glutethimid).

**Verminderte Hydroxylierung:** Eine Störung der Vitamin-D-Hydroxylierung in der Leber kommt vor bei primär biliärer Zirrhose, alkoholbedingter Leberzirrhose oder chronisch aktiver Hepatitis.

Tab. 34.31 Ursachen der Osteomalazie.

Ursache/Mechanismus	im Einzelnen
Vitamin-D-Mangel	<ul style="list-style-type: none"> <li>verminderte Vitamin-D-Produktion in der Haut</li> <li>mangelnde Vitamin-D-Aufnahme in der Nahrung</li> <li>Malabsorption (gastrointestinale Erkrankung wie Sprue, Zöliakie, Morbus Crohn)</li> </ul>
verstärkter Verlust von Vitamin D	<ul style="list-style-type: none"> <li>Störung im Bereich des enterohepatischen Kreislaufs (gastrointestinale Erkrankungen wie Sprue, Zöliakie, Morbus Crohn)</li> <li>erhöhter Vitamin-D-Metabolismus (Antiepileptika, Phenobarbital, Rifampicin, Glutethimid)</li> </ul>
verminderte 25-Hydroxylierung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lebererkrankungen (primär biliäre Zirrhose, chronisch aktive Hepatitis, alkoholbedingte Leberzirrhose)</li> <li>Genmutation der 25-Hydroxylase (?)</li> <li>Isoniazid</li> </ul>
verminderte 1α-Hydroxylierung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niereninsuffizienz</li> <li>Ketoconazol</li> <li>Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ I (VDDR-I, Mutation der 1α-Hydroxylase)</li> </ul>
Zielorganresistenz	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ II (VDDR-II, Vitamin-D-Rezeptor-Mutation)</li> <li>Phenytoin</li> </ul>
Hypophosphatämie	<ul style="list-style-type: none"> <li>onkogene Osteomalazie</li> <li>X-linked hypophosphatämische Rachitis</li> <li>autosomale hypophosphatämische Rachitis</li> <li>Antazida (Phosphatbinder)</li> </ul>
renale Tubulopathien	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fanconi-Syndrom</li> <li>renal-tubuläre Azidose</li> </ul>
primäre Mineralisationsdefekte	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypophosphatasie</li> <li>Medikamente: Etidronat, Fluor</li> </ul>

**Terminale Niereninsuffizienz:** Eine besondere Form des Vitamin-D-Mangels besteht bei der terminalen Niereninsuffizienz. Die Phosphatretention, die Abnahme der  $1\alpha$ -Hydroxylase-Aktivität, Retention von Mineralisationsinhibitoren, Azidose und Bildung einer abnormen Kollagenmatrix spielen beim Entstehen der renalen Osteopathie eine Rolle. Die prädominante Form der Knochenbeteiligung bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz stellt die Osteitis fibrosa cystica als Folge des sekundären Hyperparathyreoidismus dar. Die alleinige Osteomalazie ist bei Nierenpatienten seltener, häufig liegt eine Kombination der Mineralisationsstörung und der Auswirkung des sekundären Hyperparathyreoidismus vor. Die renale Osteopathie wird wegen ihrer Komplexität (Mischbild aus Osteomalazie, Osteoporose und Hyperparathyreoidismus) als eigenständiges Krankheitsbild aufgefasst.

**VDDR-I:** Eine seltene Ursache für eine Osteomalazie ist die Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ I (VDDR-I), auch Pseudo-Vitamin-D-Mangel-Rachitis genannt.

**Zielorganresistenz:** Eine Endorganresistenz gegenüber  $1,25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$  liegt vor bei der Vitamin-D-abhängigen Rachitis Typ II (VDDR-II) infolge verminderter Rezeptorzahl, reduzierter Rezeptoraffinität oder gestörter Bindung des Hormon-Rezeptor-Komplexes an die DNS.

### Hypophosphatämie

Die Hypophosphatämie wird häufig beim Vitamin-D-Mangel gesehen als Folge des sekundären Hyperparathyreoidismus. Es gibt aber auch Formen von Osteomalazien, bei denen die erniedrigten Phosphatserumspiegel den primären Defekt darstellen, bei vollständig normalen Kalziumserumspiegeln.

Die wichtigsten klinischen Erkrankungen, die zu einer Hypophosphatämie führen, sind vererbte Störungen des Phosphatstoffwechsels und die häufigste davon ist die *X-linked hypophosphatämische Rachitis* (hereditäre Vitamin-D-resistente Rachitis/Phosphatdiabetes). Die Erkrankung wird X-chromosomal vererbt und eine inaktivierende Mutation im PHEX-Gen ist verantwortlich für den renalen Tubulusdefekt mit einem ausgeprägten renalen Phosphatverlust.

Eine seltene Form der hypophosphatämischen Osteomalazie ist die *onkogene Osteomalazie*. Tumoren, meist mesenchymalen Ursprungs, sezernieren FGF-23 (Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23), der die Wiederaufnahme von Phosphat über den Phosphattransporter in der Niere hemmt und so zum Phosphatverlust führt. Die verursachenden Tumoren sind häufig klein und die korrekte Diagnosestellung sowie Abgrenzung gegenüber der Vitamin-D-resistenten Rachitis ist manchmal schwierig. FGF-23 hemmt die  $1\alpha$ -Hydroxylierung und verursacht dadurch eine oft schwere Osteomalazie mit Myopathie und generalisierten Knochen- und Muskelschmerzen.

### Renale Tubulopathien

Die *renal-tubuläre Azidose* führt häufig zu einer Osteomalazie. Der Defekt besteht in einer verminderten Rückresorption von Bikarbonat bzw. einer Unfähigkeit, Protonen zu sezernieren. Die Azidose per se kann den Mineralisationsprozess beeinflussen und eine systemische Azidose führt zu einer verminderten tubulären Phosphatrückresorption.

Das *Fanconi-Syndrom* ist eine seltene Erkrankung, die mit verschiedenen Störungen der renal-tubulären Transportmechanismen einhergeht. Das Syndrom ist charakterisiert durch renalen Verlust von Phosphat, Bikarbonat, Glukose und Aminosäuren. Das Fanconi-Syndrom kann familiär auftreten oder im Rahmen von kongenitalen Erkrankungen wie Cystinose, hereditäre Fruktoseintoleranz, Galaktosämie, Glykogenspeicherkrankheiten u. a. vorliegen. Weiterhin kann es mit erworbenen Krankheiten wie immunologischen Erkrankungen, Myelom, Nephropathien einhergehen. Die Osteomalazie kommt vor allem durch den Phosphatverlust und die renal-tubuläre Azidose zustande.

### Hypophosphatasie

Der genaue Ablauf des Prozesses der Mineralisation ist immer noch nicht bis ins letzte Detail geklärt. Bei einer verminderten Produktion der alkalischen Phosphatase durch Osteoblasten, wie z. B. bei der vererbten Erkrankung der Hypophosphatasie, verläuft die Mineralisierung nicht normal und es kommt zu einer Osteomalazie. Hauptursache für die verminderte Mineralisierung dürfte die Anhäufung von Substraten der AP sein, die die Mineralisierung hemmen, wie z. B. Pyrophosphat. Die Hypophosphatasie ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch eine stark verminderte Bildung der gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase in der Leber und im Knochen charakterisiert ist.

► **Klinik.** Die klinischen Symptome des Vitamin-D-Mangels und der Osteomalazie sind variabel und Folge der erniedrigten Serumkalziumspiegel und andererseits der verminderten Mineralisierung des Knochens sowie des Mangels an Vitamin D<sub>3</sub>. Es kann zu Muskelschwäche, Tetanien, diffusen Knochenschmerzen und Frakturen kommen.

Die Beschwerden und Symptome der *Hypokalzämie* sind vermehrte neuromuskuläre Erregbarkeit, einschließlich perioraler Parästhesien, Parästhesien im Bereich der Finger und Zehen und spontaner oder latenter Tetanie.

Der *Vitamin-D-Mangel* führt häufig zu einer Muskel Schwäche (Myopathie), vor allem im proximalen Bereich der Extremitäten (Watschelgang, steifer kleinschrittiger Gang) und auch zu häufigeren Stürzen bei Älteren.

Die *Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ I* (VDDR-I) manifestiert sich als schwere Form der Rachitis im Kindesalter mit einer hypokalzämischen Tetanie, Myopathie, motori-

**Tab. 34.32** Laborveränderungen bei den verschiedenen Ursachen der Osteomalazie.

	$\text{Ca}^{2+}$	$\text{PO}_4$	AP	PTH	25-(OH)-D	$1,25-(\text{OH})_2\text{D}^*$
Vitamin-D-Mangel	↓	↓	↑↑	↑-↑↑	↓	N-(↓)
verminderte 25-Hydroxylierung	↓	↓	↑↑	↑-↑↑	↓	N-(↓)
verminderte $1\alpha$ -Hydroxylierung:						
• VDDR-I	↓	↓	↑↑	↑	N-↓	↓↓
• Niereninsuffizienz	↓	↓	↑-↑↑	↑-↑↑	N	↓
Zielorganresistenz (VDDR-II)	↓-↓↓	↓	↑↑	↑	N-↓	↑-N
Hypophosphatämie:						
• X-linked hypophosphatämische Rachitis	N	↓↓	↑↑	N	N	(N)-↓
• onkogene Osteomalazie	N	↓↓	↑↑	N	N	(N)-↓
renale Tubopathien:						
• Fanconi-Syndrom	N	↓-↓↓	↑	N-(↓)	N	N-↓
• renal-tubuläre Azidose	N-(↓)	↓-(N)	↑	N	N	N
• Hypophosphatasie	N	N	↓-↓↓	↓-(N)	N	N

N: im Normbereich, (N): unterer Normbereich, ↑↓: erhöht bzw. erniedrigt, (↑↓): leicht erhöht bzw. erniedrigt, ↑↑↓↓: stark erhöht bzw. erniedrigt

\* Bestimmung nur in speziellen Situationen notwendig (z. B. bei Verdacht auf gestörte  $1\alpha$ -Hydroxylierung oder Rezeptordefekt)

AP: alkalische Phosphatase, PTH: Parathormon, VDDR: Vitamin-D-abhängige Rachitis

scher Retardierung und verzögertem Wachstum. Begleitmanifestation ist eine Zahnschmelzhypoplasie.

Die von einer *Vitamin-D-abhängigen Rachitis Typ II* (VDDR-II) betroffenen Kinder sind bei Geburt normal, entwickeln die Erkrankung aber vor dem Alter von 2 Jahren. Bei zwei Dritteln der Betroffenen liegt auch eine deutliche Alopezie vor.

Das klinische Bild der *X-linked hypophosphatämischen Rachitis* ist sehr variabel und definiert durch eine Hypophosphatämie mit Osteomalazie und Kleinwuchs. Die Hypophosphatämie wird kurz nach der Geburt gesehen. Die charakteristische Deformität der langen Knochen (Röhrenknochen) kommt aber erst bei Gewichtträgen (Laufen) zum Vorschein. Zu diesem Zeitpunkt wird häufig auch die Wachstumsretardierung bemerkt.

Die klinische Symptomatik der *Hypophosphatasie* ist sehr variabel. Im Grunde ist die Hypophosphatasie keine typisch rachitische Erkrankung, sondern eine Systemerkrankung mit perinatal schweren pulmonalen Problemen, Gedeihstörungen, Mineralisationsverzögerung, Vitamin-B<sub>6</sub>-abhängigen Krampfanfällen und insgesamt erhöhter Mortalität. Bei der Manifestation im späteren Leben ist die Erkrankung weniger stark ausgeprägt, führt zu Knochenschmerzen, Knochenmarködemen, teils atypischen Frakturen und verzögter Knochenheilung.

► **Labor.** Die Laborbefunde bei der Osteomalazie sind in Abhängigkeit von der Ursache, die zur Osteomalazie führte, in ► Tab. 34.32 zusammengefasst. Biochemisch ist die Osteomalazie charakterisiert durch erniedrigte oder im unteren Normbereich liegende Serumspiegel von Kalzium und Phosphat und eine erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase.

### Merke

Der Vitamin-D-Mangel wird mit der Bestimmung der 25-OH-D<sub>3</sub>-Serumspiegel nachgewiesen, eine Bestimmung des 1,25-(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D ist nur in speziellen Situationen notwendig.



Der sekundäre Hyperparathyreoidismus führt auch zu einer Steigerung der tubulären Rückresorption von Kalzium und Verminderung der Rückresorption von Phosphat. Die Phosphatserumspiegel sind deshalb auch häufig erniedrigt, da gleichzeitig weniger Phosphat gastrointestinal absorbiert wird. Die Kalziumausscheidung im Urin ist erniedrigt. Als Folge des sekundären Hyperparathyreoidismus wird der Knochenabbau stimuliert, und die Parameter des Knochenstoffwechsels können erhöht sein (Abbau- wie auch Anbauparameter).

Bei gastrointestinalen Erkrankungen finden sich häufig zusätzliche Laborveränderungen, die auf eine Malabsorption hindeuten, so z. B. bei einer Sprue ein Eisenmangel mit hypochromer mikrozytärer Anämie.

► **Radiologische Befunde.** Spezifische Veränderungen für eine Osteomalazie sind die *Looser-Umbauzonen* (Pseudofrakturen), verwaschene, milchglasartige Wirbelkörper und gelegentlich Zeichen des sekundären Hyperparathyreoidismus (subperiostale Resorptionen im Bereich der Phalangen, Knochenzysten oder Resorption im Bereich der distalen Endigungen der Röhrenknochen). Die Mineralstruktur imponiert als rarefiziert mit einer Verminderung der Kortikalisdicke. Im Bereich der Wirbel verdichten sich die unter den Grund- und Deckplatten gele-

genen Strukturen (► Abb. 34.50) infolge überschießender intraspongiöser Kallusbildung („Rugger-Jersey-Phäno-men“). Bei länger dauernder Osteomalazie kommt es durch die Erweichung des Knochens zu einer konkaven Verformung der Wirbelkörper („Cod-Fish-Wirbel“, Fisch-wirbel), die Bandscheiben scheinen verdickt und bikon-vex. In schweren Fällen kann es zu Deformierungen stark belasteter Knochenabschnitte kommen (z. B. Femur). Ge-legentlich sind auch die radiologischen Zeichen eines se-kundären Hyperparathyreoidismus zu sehen.

Die Skelettszintigrafie zeigt häufig eine intensivere Nu-klidanreicherung im gesamten Skelett, und im Bereich der Pseudofrakturen kommt es zu lokalisierten Mehr-anreicherungen. Die Szintigrafie ist nicht pathognomo-nisch, und differenzialdiagnostisch ist auch an einen me-tastasierenden Prozess zu denken.

Bei der Suche nach den häufig kleinen Tumoren, die die *onkogene Osteomalazie* verursachen, muss in der Regel eine Ganzkörper-MRT- oder -CT-Untersuchung einge-setzt werden. Diese Tumoren können auch Somatostatin-rezeptoren exprimieren, daher wurde in letzter Zeit zur Tumorlokalisation auch eine  $^{111}\text{In}$ -Octreotid-SPECT/CT oder evtl.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE-PET/CT eingesetzt.

## Hyperparathyreoidismus

### Primärer Hyperparathyreoidismus

► **Pathogenese.** Der primäre Hyperparathyreoidismus und die tumorinduzierte Hyperkalzämie sind die häufigs-ten Ursachen für eine Hyperkalzämie (► Tab. 34.33 und ► Abb. 34.51). Pathophysiologisch besteht beim primären Hyperparathyreoidismus eine Störung der Rückkoppe-lung des Parathormons durch das extrazelluläre Kalzium (Set Point des Kalzium-Sensing-Rezeptors erhöht). In über 80 % der Fälle liegt ein solitäres Nebenschilddrüsen-adenom vor, in der Regel benigne, Karzinome hingegen sind sehr selten (< 1 %). In ca. 20 % der Fälle besteht eine Hyperplasie mehrerer Epithelkörperchen.

Der primäre Hyperparathyreoidismus kann als *geneti-sche Störung* familiär gehäuft mit und ohne weitere Endo-

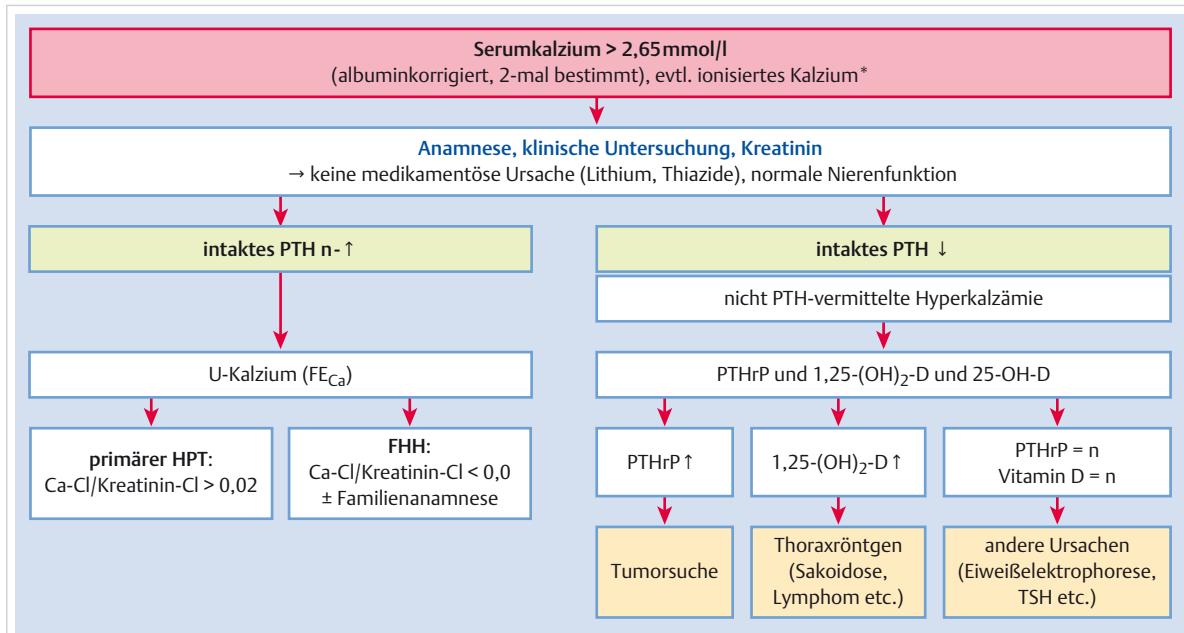


Abb. 34.50 Osteomalazie. Verwaschene, milchglasartige Struktur der Wirbelkörper und Verdichtung unter den Deck- und Bodenplatten.

Tab. 34.33 Differenzialdiagnose der Hyperkalzämie.

Hyperkalzämie mit erhöhtem PTH	Hyperkalzämie mit erniedrigtem PTH
<ul style="list-style-type: none"> <li>primärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus</li> <li>Hyperkalzämie unter Lithium-Therapie (ca. 10 % der behan-delten Patienten): herabgesetzte Empfindlichkeit des Kalzium-Sensing-Rezeptors an den Nebenschilddrüsenzellen, dadurch enthemmte PTH-Sekretion</li> <li>FHH: seltene genetische Störung mit partiellem Funktions-verlust des Kalzium-Sensing-Rezeptors an den Nebenschilddrüsen- und Nierentubuluszellen; in der Folge verminderde kalziumvermittelte Hemmung der PTH-Ausschüttung, Hyperkalzämie und Hypokalzurie durch vermehrte tubuläre Rück-resorption von Kalzium</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Malignome: osteolytische, durch lokale Zytokine vermittelte Metastasen oder paraneoplastische, ektope Bildung eines PTH-ähnlichen Peptids (PTHrp)</li> <li>Vitamin-D-Intoxikation: osteolytische Wirkung bei Überdosierung</li> <li>Sarkoidose und Tuberkulose: Vitamin-D-Bildung durch Makro-phagen in Granulomen</li> <li>Immobilisation: erhöhte Kalziumfreisetzung aus dem Skelett</li> <li>Hyperthyreose: erhöhter Knochen-Turnover</li> <li>Einnahme von Thiaziddiuretika: renale Rückresorption Ca ↑</li> <li>Milch-Alkali-Syndrom</li> <li>HIV/AIDS: viral vermittelte Osteolysen</li> <li>Intoxikationen mit Theophyllin und Azetylsalizylsäure: Mecha-nismus unbekannt</li> </ul>

FHH: familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie, PTH: Parathormon



**Abb. 34.51 Diagnostisches Vorgehen bei Hyperkalzämie.** n: normal, ↑: erhöht, ↓: erniedrigt, Cl: Clearance, FE: fraktionelle Exkretion, FHH: familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie, HPT: Hyperparathyreoidismus, PTH: Parathormon, PTHrP: Parathormon-related Protein, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon, U: Urin.

krinopathien auftreten. Die häufigste Ursache ist dann die autosomal-dominant vererbliche multiple endokrine Neoplasie Typ I (MEN I), bei der neben dem primären Hyperparathyreoidismus gehäuft Tumoren der Hypophyse, des endokrinen Pankreas und der Nebenniere auftreten.

► **Klinik und Diagnose.** Die klinische Symptomatik des primären Hyperparathyreoidismus ist abhängig vom Ausmaß der Hyperkalzämie. Eine große Zahl der Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus ist asymptomatisch. Symptome, die auf die Hyperkalzämie zurückzuführen sind, beinhalten Elanverlust, Polyurie und Polydipsie, verminderter Appetit, Übelkeit, kardiologische und neurologisch-psychiatrische Symptome.

Bei ca. 15 % der Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus kommt es zu einer *Nephrolithiasis*, selten zu einer Nephrokalzinose. Die ossäre Beteiligung mit der typischen *Osteitis fibrosa cystica* ist heute selten, es kommt vielmehr zu einem generalisierten Knochensubstanzverlust (*Osteoporose*), der mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht.

### Merke

Die Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus wird gestellt durch den Nachweis einer Hyperkalzämie bei gleichzeitig normalem oder erhöhtem intaktem Parathormon-Serumspiegel (Parathormon inadäquat hoch in Relation zum Serumkalzium).

M!

Bei der humoralen Hyperkalzämie bei Tumoren (vermittelt durch „Parathormon-related Protein“, PTHrP) ist das Parathormon unterdrückt, und die heutigen Bestimmungsmethoden für das intakte Parathormon weisen keine Kreuzreakтивität des Parathormons mit dem PTHrP auf. Die einzigen Hyperkalzämien, die neben dem Hyperparathyreoidismus mit normalem Parathormon oder erhöhtem Parathormon einhergehen können, sind bedingt durch ektopische Produktion von Parathormon oder eine Behandlung mit Lithium oder einem Thiaziddiuretikum. Diese zwei letzteren Möglichkeiten können aber mit der Anamnese eruiert werden (► Tab. 34.33).

► **Radiologische Befunde.** Die radiologischen Veränderungen umfassen diffuse Demineralisationen (Osteoporose) sowie subperiostale Knochenresorptionen, besonders gut sichtbar im Bereich der Phalangen (► Abb. 34.52). Ein pathognomonisches radiologisches Zeichen ist der Verlust der Lamina dura der Zähne. Da aufgrund der heutigen frühen Diagnose der Hyperkalzämie und des primären Hyperparathyreoidismus häufig spezifische radiologische Zeichen des primären Hyperparathyreoidismus fehlen, sind Routine-Röntgenuntersuchungen nicht angezeigt, außer es besteht der klinische Verdacht auf eine bestimmte ossäre Läsion. Im Gegensatz dazu ist die Knochendichtheitsmessung (Densitometrie) heute Bestandteil der Diagnostik des primären Hyperparathyreoidismus.

Tab. 34.34 Ursachen des sekundären Hyperparathyreoidismus.

verminderte gastrointestinale Kalziumabsorption	vermehrter Kalziumverlust oder vermehrter Bedarf	verminderte Parathormonwirkung
<ul style="list-style-type: none"> <li>verminderte Kalziumzufuhr in der Nahrung</li> <li>Laktoseintoleranz</li> <li>verminderte Aufnahme des in der Nahrung zugeführten Kalziums</li> <li>Pankreaserkrankungen (Fettmalabsorption)</li> <li>Zöliakie</li> <li>Vitamin-D-Mangel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Knochen <ul style="list-style-type: none"> <li>im Wachstum</li> <li>in der Erholungsphase nach Schwangerschaft und Stillen</li> <li>Bisphosphonatbehandlung</li> </ul> </li> <li>Stillen</li> <li>Niere <ul style="list-style-type: none"> <li>idiopathische Hyperkalzurie</li> <li>Schleifendiureтика</li> </ul> </li> <li>Weichteile <ul style="list-style-type: none"> <li>Rhabdomyolyse</li> <li>Sepsis</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chronische Niereninsuffizienz</li> <li>Pseudohypoparathyreoidismus (G-Protein-Mangel)</li> </ul>

34



Abb. 34.52 Hyperparathyreoidismus. Subperiostale Resorptionen der Phalangen.

### Sekundärer Hyperparathyreoidismus

► **Pathogenese.** Der sekundäre Hyperparathyreoidismus tritt bei einem Abfall des Serumkalziums auf, d.h. der sekundäre Hyperparathyreoidismus ist eine normale Reaktion der Nebenschildrüsen auf eine verminderte extrazelluläre Kalziumkonzentration. Die Ursachen für einen sekundären Hyperparathyreoidismus sind vielfältig (► Tab. 34.34).

Eine spezielle Stellung nimmt der sekundäre Hyperparathyreoidismus bei *Niereninsuffizienz* ein. Eine Skelett-

beteiligung ist bei > 75 % der Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz zu beobachten, wenn die glomeruläre Filtrationsrate unter 60 ml/min fällt. Es kommt zu einer Phosphatretention, die zu einem Anstieg der Parathormonsekretion führt und gleichzeitig nimmt mit der Niereninsuffizienz auch die 1α-Hydroxylase-Aktivität ab mit der Folge der verminderten Bildung von 1,25-(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D. Wahrscheinlich spielen auch die Azidose und mögliche direkte toxische Schädigungen der Knochenzelle eine zusätzliche Rolle in der Pathogenese der renalen Osteodystrophie.

► **Klinik und Diagnose.** Der sekundäre Hyperparathyreoidismus geht einher mit einer Hyperplasie aller Epithelkörperchen.

Am häufigsten ist die Knochenbeteiligung mit einem erhöhten Knochenumbau infolge des sekundären Hyperparathyreoidismus, gefolgt von der gemischten renalen Osteodystrophie (sekundärer Hyperparathyreoidismus und Mineralisationsstörung), der adynamischen Knochenkrankung („adynamic bone disease“) und Osteomalazie. Zusätzlich zur renalen Osteodystrophie können die Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz auch eine Osteoporose entwickeln, die mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht.

#### Merke

Die Diagnose des sekundären Hyperparathyreoidismus besteht im Nachweis von normalem bis erniedrigtem Serumkalzium bei erhöhten Parathormonwerten.

M!

Bei Erkrankungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes (z.B. Zöliakie) ist die Hypokalzämie häufig auch von einer Hypophosphatämie begleitet, im Gegensatz dazu ist sie bei der chronischen Niereninsuffizienz von einer Hyperphosphatämie begleitet.

Bei einem lang dauernden Bestehen des sekundären Hyperparathyreoidismus (z.B. bei der chronischen Niereninsuffizienz) kommt es zu einer Autonomie der Parathor-

monsekretion (*tertiärer Hyperparathyreoidismus*). Dieser ist charakterisiert durch erhöhte Serumkalziumwerte bei gleichzeitig erhöhten Serumwerten für das intakte Parathormon.

► **Radiologische Befunde.** Die radiologischen Befunde sind ähnlich den Befunden beim primären Hyperparathyreoidismus und bei gleichzeitigem Vitamin-D-Mangel den Befunden bei der Osteomalazie.

## Literatur

### ► Knochentumoren

- [1] Cives M, Simone V, Rizzo FM et al. Erdheim-Chester disease: a systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2015; 95: 1–11
- [2] Fletcher M, ed. WHO Classification of tumours of soft tissue and bone. 4<sup>th</sup>. ed. Lyon: IARC; 2013
- [3] Folpe AL. Fibrosarcoma: a review and update. Histopathology 2014; 64: 12–25
- [4] Freyenschmidt J, Ostertag H, Jundt G, Hrsg. Knochentumoren mit Kiefer-tumoren: Klinik – Radiologie – Pathologie. 3. Aufl. Heidelberg: Springer; 2011
- [5] HaDuong JH, Martin AA, Skapek SX et al. Sarcomas. Pediatr Clin N Am 2015; 62: 179–200
- [6] Hillmann A, Göslin T. Gutartige Knochentumoren. Unfallchirurg 2014; 117: 873–882
- [7] Leddy L, Holmes R. Chondrosarcoma of bone. In: Peabody TD, Attar S, eds. Orthopaedic Oncology. Series Cancer Treatment and Research Vol. 162. Heidelberg: Springer; 2014: 117–130
- [8] Mascard E, Gomez-Brouchet A, Lambot K. Bone cysts: unicameral and aneurysmal bone cyst. Orthop Traumatol Surg Res 2015; 101: S119–S127
- [9] Moore DD, Haydon RC. Ewing's sarcoma of bone. In: Peabody TD, Attar S, eds. Orthopaedic Oncology. Series Cancer Treatment and Research Vol. 162. Heidelberg: Springer; 2014: 93–116
- [10] Moore DD, Luu HH. Osteosarcoma. In: Peabody TD, Attar S, eds. Orthopaedic Oncology. Series Cancer Treatment and Research Vol. 162. Heidelberg: Springer; 2014: 65–92
- [11] Motamedi K, Seeger LL. Benign bone tumors. Radiol Clin N Am 2011; 49: 1115–1134
- [12] Steffner R. Benign bone tumors. In: Peabody TD, Attar S, eds. Orthopaedic Oncology. Series Cancer Treatment and Research Vol. 162. Heidelberg: Springer; 2014: 31–64
- [13] Van der Heijdem L, Dijkstra S, van de Sande MA et al. The clinical approach toward giant cell tumor of bone. Oncologist 2014; 19: 551–561
- [14] Werner M, Hauptmann K, Lohmann CH et al. Tumoren des Bewegungsapparats. Orthopäde 2009; 38: 546–556

### ► Fibröse Dysplasie

- [15] Bousson V, Rey-Jouvin C, Laredo JD et al. Fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: imaging for positive and differential diagnoses, prognosis, and follow-up guidelines. Eur J Radiol 2014; 83: 1828–1842
- [16] Chapurlat RD, Meunier PJ. Fibrous dysplasia of bone. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol 2000; 14: 385–398
- [17] DiCaprio MR, Enneking WF. Fibrous dysplasia. Pathophysiology, evaluation, and treatment. J Bone Joint Surg Am 2005; 87: 1848–1864

### ► Morbus Gaucher

- [18] Cassinero E, Graziadei G, Poggiali E. Gaucher disease: A diagnostic challenge for internists. Eur J Int Med 2014; 25: 117–124
- [19] Marcucci G, Zimran A, Bembi B et al. Gaucher disease and bone manifestations. Calcif Tissue Int 2014; 95: 477–494

### ► Mastozytose

- [20] Akin C, Valent P. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis in 2014. Immunol Allergy Clin N Am 2014; 34: 207–218
- [21] Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2015 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2015; 90: 250–262
- [22] Rossini M, Zanotti R, Viapiana O et al. Bone involvement and osteoporosis in mastocytosis. Immunol Allergy Clin N Am 2014; 34: 383–396

### ► Langerhans-Histiozytose

- [23] Grana N. Langerhans histiocytosis. Cancer Control 2014; 21: 328–334
- [24] Howard J, Dwivedi R, Masterson L et al. Langerhans cell sarcoma: A systematic review. Cancer Treat Rev 2015; 41: 320–331

### ► Hyperostose

- [25] Couderc AE, de Verneuil MC, Muraca M et al. Osteopetrosis and its relevance for the discovery of new functions associated with the skeleton. Int J Endocrinol. 2015; 2015: 372 156
- [26] Fijalkowski I, Boudin E, Mortier G et al. Sclerosing bone dysplasias: leads toward novel osteoporosis treatments. Curr Osteoporos Rep 2014; 12: 243–251
- [27] Pineda C, Martínez-Lavín M. Hypertrophic osteoarthropathy. Rheum Dis Clin N Am 2013; 39: 383–400
- [28] Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP et al. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. Nat Rev Endocrinol 2013; 9: 522–536

### ► Osteonekrosen

- [29] Breer S, Oheim R, Krause M et al. Spontaneous osteonecrosis of the knee (SONK). Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2013; 21: 340–345.
- [30] Craiovan BS, Baier C, Grifka J et al. [Bone marrow edema syndrome (BMES)]. Orthopade 2013; 42: 191–204
- [31] Malizos KN, Karantanas AH, Varitimidis SE et al. Osteonecrosis of the femoral head: etiology, imaging and treatment. Eur J Radiol 2007; 63: 16–28
- [32] Mont MA, Marker DR, Zywiel MG et al. Osteonecrosis of the knee and related conditions. J Am Acad Orthop Surg 2011; 19: 482–494
- [33] Whitaker M, Guo J, Kehoe T et al. Bisphosphonates for osteoporosis: Where do we go from here? N Engl J Med 2012; 366: 2048–2051
- [34] Zalavras CG, Lieberman JR. Osteonecrosis of the femoral head: evaluation and treatment. J Am Acad Orthop Surg 2014; 22: 455–464

### ► Morbus Paget

- [35] Cundy T, Reid IR. Paget's disease of bone. Clin Biochem 2012; 45: 43–48
- [36] Cundy T, Rutland MD, Naot D et al. Evolution of Paget's disease of bone in adults inheriting SQSTM1 mutations. Clin Endocrinol (Oxf) 2015; 83: 315–319
- [37] Jakob F, Hrsg. Morbus Paget des Knochens. Bremen: Uni-Med Science Verlag; 2006
- [38] Ralston SH, Albagha OM. Genetic determinants of Paget's disease of bone. Ann N Y Acad Sci 2011; 1240: 53–60
- [39] Ralston SH, Layfield R. Pathogenesis of Paget disease of bone. Calcif Tissue Int 2012; 91: 97–113
- [40] Seefried L, Eberet R, Baron G et al. Pathogenese des Morbus Paget. Orthopädie 2011; 20: 119–127
- [41] Tan A, Ralston SH. Paget's disease of bone. QJM 2014; 107: 865–869

### ► Osteoporose

- [42] Briot K, Cortet B, Thomas T et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine 2012; 79: 304–313
- [43] Dachverband Osteologie. DVO-Leitlinie 2014 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen. Im Internet: <http://www.dv-osteologie.org>; Stand: 10.08.2016
- [44] Diab DL, Watts NB. Secondary osteoporosis: differential diagnosis and workup. Clin Obstet Gynecol 2013; 56: 686–693

- [45] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24: 23–57
- [46] National Osteoporosis Foundation (NOF). Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis 2008 and Update 2014. Im Internet: <http://www.nof.org>; Stand: 10.08.2016
- [47] National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). Guideline for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. Update 2014. Im Internet: <http://www.shef.ac.uk/NOGG/>; Stand: 10.08.2016
- [48] Salam SN, Eastell R, Khwaja A. Fragility fractures and osteoporosis in CKD: pathophysiology and diagnostic methods. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 1049–1059
- [49] van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A* 2014; 164A: 1470–1481
- [50] Breer S, Brunkhorst T, Beil FT et al. 68Ga DOTA-TATE PET/CT allows tumor localization in patients with tumor-induced osteomalacia but negative 111 In-octreotide SPECT/CT. *Bone* 2014; 64: 222–227
- [51] Kraenzlin ME. Osteomalazie. *Swiss Med Wkly* 2003; 32/33: 754–763
- [52] Ryan JW, Anderson PH, Turner AG et al. Vitamin D activities and metabolic bone disease. *Clin Chim Acta* 2013; 425: 148–152
- [53] Seufert J, Ebert K, Muller J et al. Octreotide therapy for tumor-induced osteomalacia. *N Engl J Med* 2001; 345: 1883–1888
- **Osteomalazie**
- [54] Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3561–3569
- [55] Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2012; 18: 781–790
- [56] Evenepoel P, Rodriguez M, Ketteler M. Laboratory abnormalities in CKD-MBD: markers, predictors, or mediators of disease? *Semin Nephrol* 2014; 34: 151–163
- [57] Silver J, Naveh-Many T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 641–649

## **Kapitel 35**

### **Schmerzen bei Erkrankungen der Gelenke**

35.1	Überblick und Einteilung	1150
35.2	Differenzialdiagnostisches Management	1151
35.3	Rheumatoide Arthritis	1156
35.4	Juvenile idiopathische Arthritis	1159
35.5	Spondyloarthritiden	1160
35.6	Kristallarthropathien	1164
35.7	Arthritis bei entzündlichen Gelenkerkrankungen (Kollagenosen)	1167
35.8	Arthrosen	1169
35.9	Arthropathien bei Stoffwechselerkrankungen	1171
35.10	Andere Arthropathien	1171
35.11	Rheumatische Erkrankungen ohne konstanten Gelenkbezug	1173

# 35 Schmerzen bei Erkrankungen der Gelenke

G. Keyßer

## 35.1 Überblick und Einteilung

### Kernpunkte

- Die Befragung und Untersuchung von Patienten mit Gelenksymptomen erfordert ausreichend Zeit. Eine rheumatologische Diagnosestellung beruht zum größten Teil auf klinischen Befunden, nicht auf Labor und Bildgebung!
- Die Untersuchung erfolgt am entkleideten Patienten. Der Gelenkstatus soll sämtliche Gelenke einbeziehen (auch diejenigen, die der Patient nicht präsentiert) und schließt die Prüfung der Gelenkfunktion ein.
- Symptome müssen einer erkrankten Struktur sicher zugeordnet werden. Neben Gelenken können dies u. a.



Sehnenscheiden, Sehnenansätze, Weichteile oder die Muskulatur sein; auch Schmerzen durch Ischämie oder nervale Läsionen sind zu differenzieren.

- Viele rheumatische Krankheitsbilder sind alters- und geschlechtsabhängig. So ist eine Gichtarthritis bei einer jungen Frau ebenso eine Rarität wie der SLE eines älteren Mannes. Epidemiologische Kenntnisse helfen bei der Diagnostik.

► Tab. 35.1 zeigt eine Einteilung der Gelenkerkrankungen, an der sich auch die nachfolgenden Teilkapitel orientieren. Zusätzlich sind die wichtigsten epidemiologischen Daten der Erkrankungen dargestellt.

**Tab. 35.1** Einteilung der Gelenkerkrankungen.

Diagnose	Häufigkeit der Arthritis/Arthropathie
rheumatoide Arthritis	Prävalenz ca. 1 %
juvenile idiopathische Arthritis	Prävalenz in Deutschland ca. 20 pro 100 000
<b>Spondyloarthritiden</b>	
• Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew)	Prävalenz 0,1–0,2 %
• Psoriasis-Arthritis	10–40 % der Patienten mit Psoriasis vulgaris Prävalenz der Psoriasis vulgaris ca. 1 %
• Spondyloarthritiden bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED)	2–20 % der Patienten mit CED Prävalenz Morbus Crohn 10–70/100 000 Prävalenz Colitis ulcerosa 50–130/100 000
• reaktive Arthritiden	1–15 % der infizierten Personen
<b>infektassoziierte Arthritiden (außer reaktiver Arthritis)</b>	
• rheumatisches Fieber	selten! Inzidenz in Europa 0,2–1,9/100 000 (v. a. Kinder und Jugendliche)
• Lyme-Arthritis	15 % aller Patienten mit Borrelieninfektion Prävalenz der Borreliose ist stark von Lebensstil und Endemiegebiet abhängig (s. Kap. 22.5.2)
• virusassoziierte Arthritiden	Häufigkeit erregerabhängig variabel
• gonokokkenassoziierte Arthritis	0,5–3 % der unbehandelten Infizierten Inzidenz der Gonorrhö ca. 10–15/100 000 s. Kap. 22.4.2
• septische Arthritis	generelle Inzidenz 2–6/100 000/Jahr, stark abhängig von Komorbidität und Alter s. Kap. 22.4.2
<b>Kristallarthropathien</b>	
• Arthritis urica	stark alters- und geschlechtsabhängig! s. Kap. 35.6.1
• Chondrokalzinose	altersabhängig! intraartikuläre Kalziumdeposition bei 8 % der Patienten zwischen 63 und 93 Jahren manifeste Arthropathie deutlich seltener
• Kalziumpyrophosphat-Arthropathie (Chondrokalzinose)	stark abhängig von Alter und Komorbidität! s. Kap. 35.6.2
<b>Arthritiden bei Kollagenosen</b>	
• systemischer Lupus erythematoses (SLE)	25–50 % der SLE-Patienten jährliche Inzidenz des SLE 1–3/100 000
• Sklerodermie	40–90 % der Patienten mit Sklerodermie Prävalenz der Sklerodermie 80–150/1 Mio.
• Sjögren-Syndrom	Arthritis 10 %, Arthralgien bis 40 % der Sjögren-Patienten Prävalenz des Sjögren-Syndroms bei Älteren 1–2 %
• Dermatomyositis und Polymyositis (DM/PM)	20–25 % der DM/PM-Patienten Prävalenz (DM/PM) ca. 15–50/1 Mio.



Tab. 35.1 Fortsetzung

Diagnose	Häufigkeit der Arthritis/Arthropathie
<b>degenerative Gelenkerkrankungen</b>	
• Arthrosen	sehr häufig! starke Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Lebensstil und Lokalisation s. Kap. 35.8
<b>andere Arthropathien</b>	
• Hämochromatose	Arthropathie bei 50–75 % der Patienten mit Hämochromatose Prävalenz der Hämochromatose ca. 0,1 %
• Amyloidarthropathie	keine genauen Daten Prävalenz der systemischen Amyloidose 0,05–0,1 %
• Arthropathie bei Sarkoidose	Arthropathie (akut und chronisch) 4–38 % der Patienten mit Sarkoidose Prävalenz der Sarkoidose 10–40/100 000
• pigmentierte villonoduläre Synovialitis	Prävalenz < 0,05 %
<b>rheumatische Erkrankungen ohne konstanten Gelenkbezug</b>	
• Polymyalgia rheumatica	Inzidenz 60/100 000 bei über 50-Jährigen
• Fibromyalgie, somatoforme Schmerzstörungen	Prävalenzraten abhängig von Geschlecht, sozialen Faktoren und verwendeter Definition
• Periarthropathien, Enthesitiden	häufig, abhängig von Alter, Belastungsfaktoren und Komorbidität
• paraneoplastische rheumatische Syndrome	selten, assoziiert u. a. mit Bronchial-, Ovarial-, Pankreas-, Kolonkarzinomen, myelodysplastischen Syndromen und Lymphomen

## 35.2 Differenzialdiagnostisches Management

### 35.2.1 Differenzierung der Symptomatik und Befunde

► **Trennung Arthralgie – Arthritis.** Die Trennung von Arthritis und Arthralgie ist die wichtigste Voraussetzung für die Einordnung von Gelenkschmerzen. *Arthralgien* als Gelenkschmerzen *ohne klinische Entzündungszeichen* können bei zahlreichen Infektionen, Fehl- und Überbelastungen, degenerativen Veränderungen oder psychischen Erkrankungen auftreten. Erst der zusätzliche Nachweis einer objektiven Gelenkschwellung und/oder Überwärmung spricht für eine Arthritis.

Die Palpation des betroffenen Gelenkes erfasst objektive Entzündungszeichen und trennt die knöcherne Verbreiterung einer Gelenkkontur von einer fluktuierenden Kapselschwellung ab.

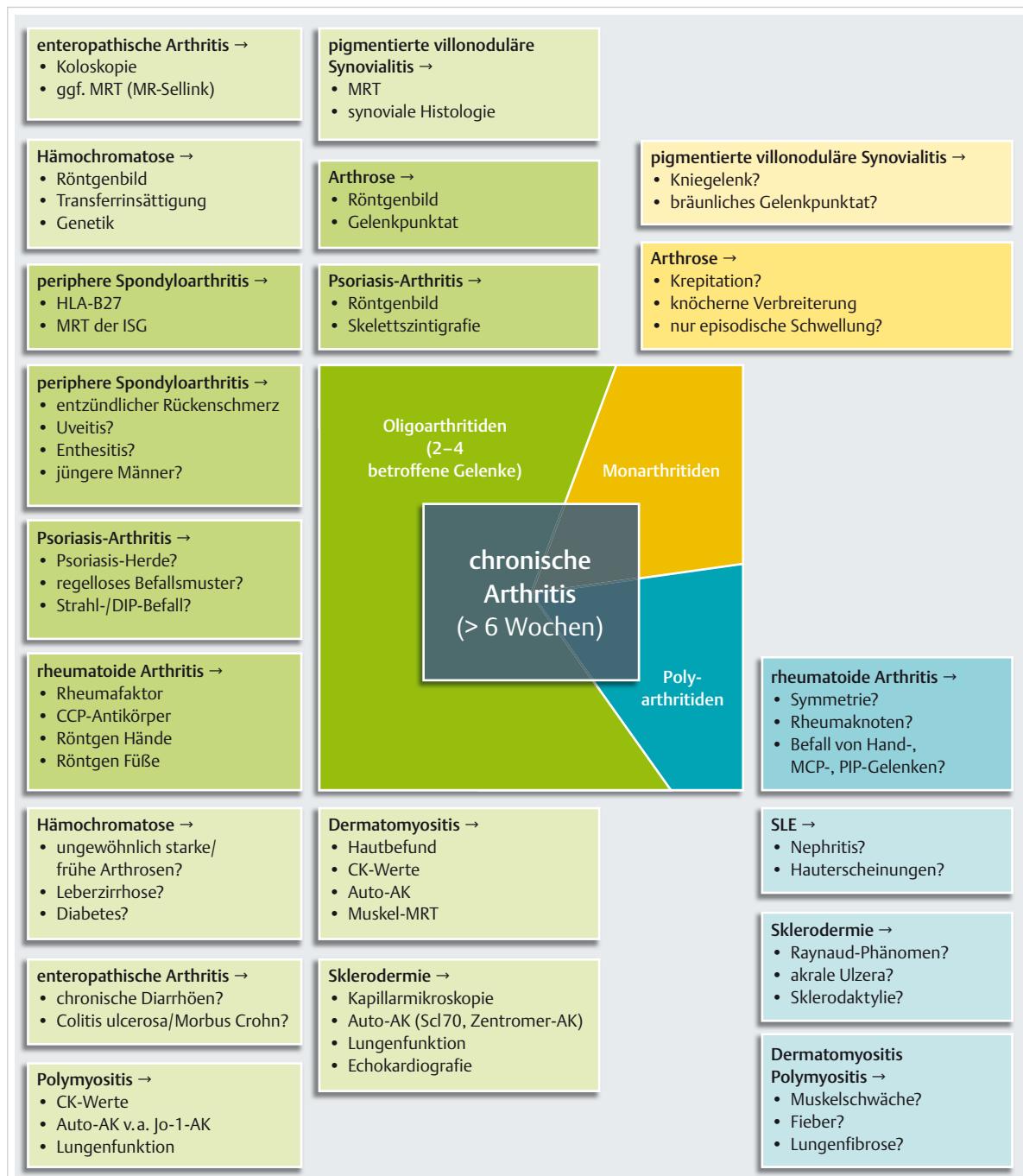
► **Trennung degenerative – entzündliche Gelenkschmerzen.** Anhand der Anamnese und der eingehenden Untersuchung lassen sich entzündliche und degenerative Gelenkschmerzen unterscheiden (► Tab. 35.2). Allerdings sind Überlappungen möglich: Entzündliche Reizzustände bei arthrotischen Gelenken können zu Kapselschwellung, Überwärmung und Erguss führen. Ein arthritisches Gelenk ist einem beschleunigten degenerativen Prozess unterworfen und kann im Verlauf als sekundär arthrotisch imponieren.

► **Zahl betroffener Gelenke.** Die Zahl der betroffenen Gelenke erlaubt erste, vorläufige differenzialdiagnostische Einordnungen. Man unterscheidet die *Monarthritis* von einer *Oligoarthritis* (2–4 betroffene Gelenke) bzw. einer *Polyarthritis* (5 und mehr Gelenke betroffen) (► Abb. 35.1). Die Anzahl kann sich jedoch im Verlauf ändern! Eine Polyarthritis kann als Mon- oder Oligoarthritis beginnen. In individuellen Verläufen können die Zahlen betroffener Gelenke von der in diesem Kapitel getroffenen Zuordnung abweichen!

Tab. 35.2 Trennung degenerativer von entzündlichen Gelenkschmerzen.

Symptom	entzündlich (Arthritis)	degenerativ (Arthrose)
Morgensteifigkeit	oft länger als eine Stunde	wenige Minuten bis unter einer Stunde (Anlaufschmerz)
Schmerzmaximum	in den Morgenstunden, Bewegung bessert Symptome oft	in den Abendstunden, Belastung verschlimmert Symptome oft
Temperaturempfindlichkeit	evtl. Linderung durch Kühlung	häufig Symptomverstärkung bei nasskalter Witterung (Wetterföhligkeit)
Schwellung	fluktuierende Schwellung der Gelenkkapsel	knöcherne Verbreiterung ohne Schwellung
Überwärmung	vorhanden	fehlt
Erguss	oft ausgedehnter, entzündlicher Erguss	oft leichter, nicht entzündlicher Reizerguss
Krepitation	nur bei sekundär degenerativen Veränderungen	typischerweise nachweisbar





**Abb. 35.1** Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen von Gelenkentzündungen. AK: Antikörper, ANA: antinukleäre Antikörper, CCP: zirkulierendes citrulliniertes Peptid, CK: Kreatinkinase, DIP-Gelenk: distales Interphalangealgelenk, DNS: Desoxyribonukleinsäure, HLA: humanes Leukozytenantigen, ISG: Iliosakralgelenk, MCP-Gelenk: Metakarpophalangealgelenk, MRT: Magnetresonanztomografie, PIP-Gelenk: proximales Interphalangealgelenk, SLE: systemischer Lupus erythematoses.

a Synopse der Differenzialdiagnosen bei chronischer Arthritis (> 6 Wochen).

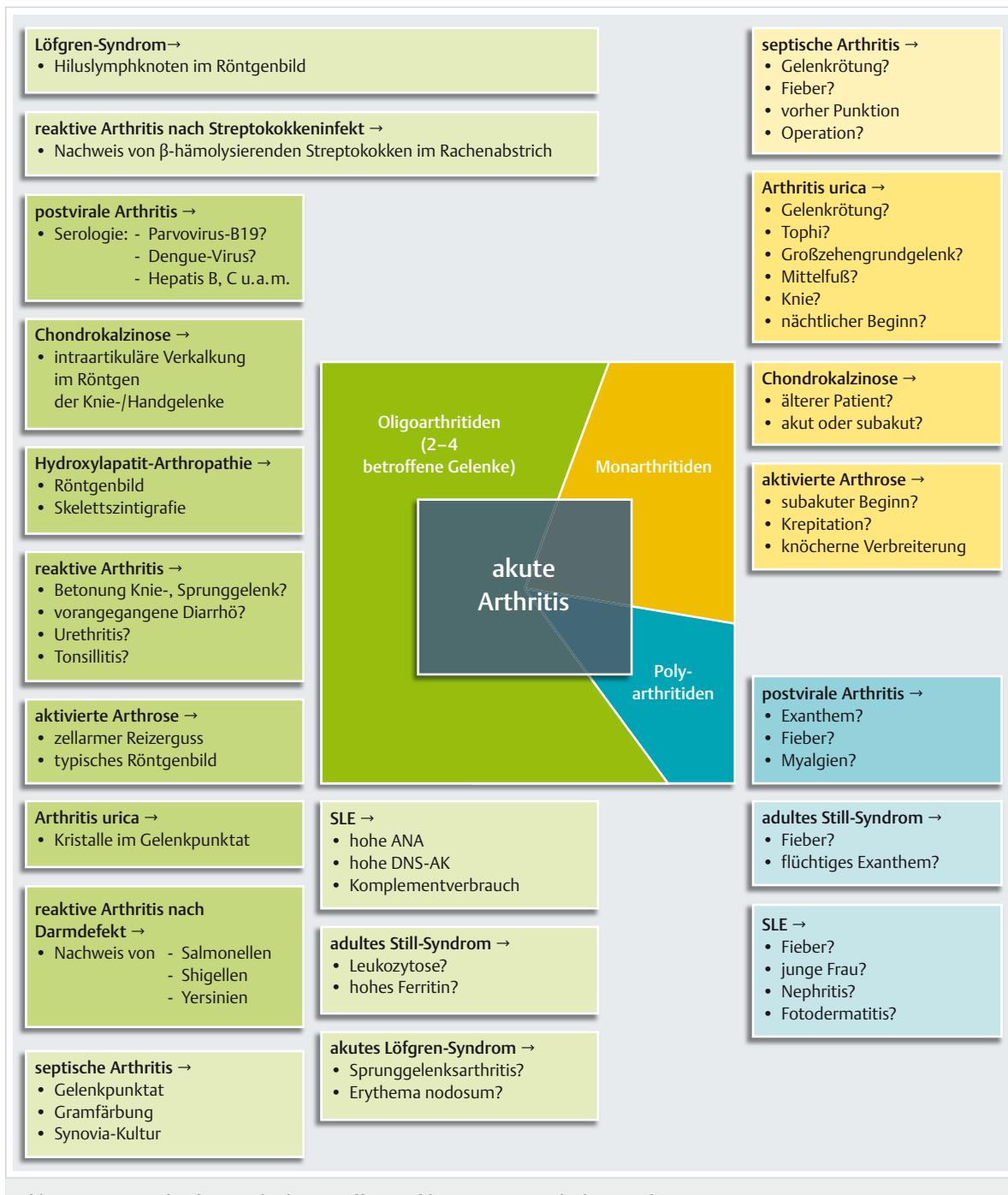


Abb. 35.1 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen von Gelenkentzündungen.  
b Synopse der Differenzialdiagnosen bei akuter Arthritis.



► **Akuität und Dauer.** Dauer und Akuität einer Gelenkentzündung erlauben Rückschlüsse auf die Diagnose (► Tab. 35.3). Eine Arthritis verläuft häufig ohne Rötung. Ist ein entzündetes Gelenk stärker gerötet, muss an eine Kristallarthropathie oder eine septische Arthritis gedacht werden. Gelenkrötungen finden sich auch bei reaktiven Arthritiden und beim Löfgren-Syndrom.

► **Weitere (Leit-)Symptome.** Das Vorhandensein weiterer (Leit-)Symptome kann zur Einengung der Differenzialdiagnose führen (► Tab. 35.4)

► **Basisdiagnostik.** Das differenzialdiagnostische Basisprogramm, das nach Anamnese und körperlicher Untersuchung und je nach vorläufiger Verdachtsdiagnose zum Einsatz kommt, zeigt ► Tab. 35.5.

**Tab. 35.3** Beziehung zwischen Beginn einer Arthritis und ihrer Dauer bei einzelnen rheumatologischen Diagnosen.

Tage bis 1–2 Wochen	Wochen bis Monate	Monate bis Jahre
<b>perakut</b>		
• Arthritis urica • septische Arthritis (abhängig von Therapie)	• septische Arthritis (abhängig von Therapie)	
<b>akut</b>		
• aktivierte Arthrose • Arthritis urica • andere Kristallarthropathien (z. B. Chondrokalzinose) • septische Arthritis	• reaktive Arthritis • septische Arthritis (v. a. bei niedrig pathogenen Erregern, „Low Grade Infection“)	• rheumatoide Arthritis • RS3PE-Syndrom • Arthritis bei SLE
<b>protrahiert</b>		
	• septische Arthritis (v. a. bei niedrig pathogenen Erregern, „Low Grade Infection“)	• rheumatoide Arthritis • Psoriasis-Arthritis

RS3PE: Remitting seronegative symmetrical Synovitis with pitting Edema, SLE: systemischer Lupus erythematoses

**Tab. 35.4** Einengung der Differenzialdiagnose von Arthritiden bei Vorliegen eines zweiten (Leit-)Symptoms.

zusätzliche Befunde	mögliche Differenzialdiagnose
akute Diarrhöen	Kolitis, Enteritis bei reaktiver Arthritis (z. B. Yersinien-Arthritis, Salmonellose)
Dysurie, Balanitis circinata, Ausfluss aus der Harnröhre	Urethritis bei reaktiver Arthritis (Chlamydienarthritis), Gonokokken-Arthritis
eitrige Tonsillitis aktuell oder in den letzten 3 Wochen	reaktive Arthritis nach Streptokokkeninfekt, rheumatisches Fieber
Zeckenstich oder Erythema migrans in der Anamnese	Borreliose mit Lyme-Arthritis
schuppende Erytheme, palmoplantare Pustulose, Nagelpсорiasis	Psoriasis vulgaris mit Psoriasis-Arthritis
Iridozyklitis in der Anamnese	Uveitis bei Spondyloarthritiden
chronische Diarrhöen, Gewichtsverlust	Kolitis, Enteritis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Morbus Whipple
Fieber, Schmetterlingserythem	UV-induzierte Dermatitis bei systemischem Lupus erythematoses
Raynaud-Phänomen, Sklerodaktylie	Sklerodermie
Raynaud-Phänomen, Gesichtserythem, Muskelschwäche	Dermatomyositis, Polymyositis
anamnestisch Augen- und Mundtrockenheit	Sicca-Symptomatik bei Sjögren-Syndrom
knotige, schmerzhafte Hautrötung an Unterschenkelstreckseiten	Erythema nodosum bei akuter Sarkoidose (Löfgren-Syndrom)
subkutane derbe Knoten über mechanisch belasteten Arealen	Rheumaknoten bei rheumatoider Arthritis
knotige, z. T. entzündliche subkutane Schwellungen unterschiedlicher Konsistenz	Harnsäure-Tophi bei Arthritis urica

**Tab. 35.5** Diagnostisches Basisprogramm bei Gelenkschmerzen.

	Parameter	diagnostische Aussage
<b>Labor</b>		
Entzündungsparameter	CRP, BSG, Blutbild	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trennung entzündliche/nicht entzündliche Gelenkerkrankung</li> <li>• Spezifität gering!</li> </ul>
Autoantikörper 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rheumafaktor</li> <li>• CCP-Ak</li> </ul>	bei rheumatoider Arthritis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• RF: Sensitivität 50–70 %, Spezifität 80–90 %</li> <li>• CCP-Ak: Sensitivität 40–60 %, Spezifität 94–98 %</li> </ul>
Autoantikörper 2	Antinukleäre Antikörper (Screeningtest, weitere Unterteilung der ANA durch ANA-Differenzierung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANA: Spezifität für SLE unter 20 %, hohe Sensitivität; negative ANA schließen SLE nahezu aus</li> <li>• Prävalenz von Autoantikörpern (Ak) in der ANA-Differenzierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Anti-DNS-Ak: SLE 70 %</li> <li>◦ Anti-Ro-Ak: SLE 30 %, Sjögren-Syndrom 80–95 %</li> <li>◦ Anti-U1-RNP-Ak: MCTD (Sharp-Syndrom) 100 %, SLE 20–30 %</li> <li>◦ Anti-Zentromer-Ak: limitierte Sklerodermie 70 %</li> <li>◦ Anti-Scl-70-Ak: Sklerodermie 40 %, v. a. diffuse Form</li> </ul> </li> </ul>
genetische Marker	HLA-B27	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Spondylitis ankylosans zu ca. 80–90 % positiv</li> <li>• Prävalenz in der Normalbevölkerung ca. 8 %</li> </ul>
Infektionsserologie	Borrelien-Antikörper IgG und IgM (andere Infektionsserologien spielen untergeordnete Rolle)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 Wochen nach Infektion Prävalenz ca. 70 %, im Verlauf ansteigend</li> <li>• hohe Durchseuchungstiter in Endemiegebieten und bei exponierten Personen</li> </ul>
Analyse des Gelenkpunktats	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kristallnachweis im Polarisationsmikroskop</li> <li>• Zellzahl, Zelldifferenzierung</li> <li>• bakteriologische Untersuchung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschluss einer Kristallarthropathie, v. a. einer Arthritis urica</li> <li>• Trennung entzündliche/nicht entzündliche Gelenkerkrankung</li> <li>• Ausschluss einer septischen Arthritis</li> </ul>
<b>Bildgebung</b>		
Arthroskopie	Beurteilung von Gelenkkapsel, knöchernen Konturen, Sehnenscheiden, Schleimbeuteln	Beurteilung der Akuität einer Arthritis, Beurteilung periarthritärer Entzündung
konventionelles Röntgen	Aufnahmen von symptomatischen Gelenken und Wirbelsäulenabschnitten in 2 Ebenen	Beurteilung eines bereits eingetretenen Schadens an knöchernen Gelenkstrukturen
MRT	MRT der Sakroiliakalgelenke (weitere MRT-Indikationen nur bei speziellen Fragestellungen)	Diagnose einer (noch) nicht im konventionellen Röntgenbild sichtbaren Arthritis
Ak: Antikörper, ANA: antinukleäre Antikörper, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CCP: zirkulierendes citrulliniertes Peptid, CRP: C-reaktives Protein, MRT: Magnetresonanztomografie, RF: Rheumafaktor, SLE: systemischer Lupus erythematoses		

## 35.2.2 Rheumatologische Notfälle und Triage

Die weit überwiegende Zahl von Patienten mit Gelenkschmerzen kann ambulant diagnostiziert und behandelt werden. Dennoch können rheumatische Erkrankungen, insbesondere aus dem Bereich der Kollagenosen und Vaskulitiden, dramatisch und bisweilen lebensbedrohlich verlaufen (► Tab. 35.6).



**Tab. 35.6** Triage der Arthritis an ausgewählten Beispielen.

Vorgehen	Krankheitszeichen	hinweisend auf
intensivpflichtig/überwachungspflichtig	<ul style="list-style-type: none"> <li>massiv beeinträchtigte Patienten mit hochakuter Monarthritis und Zeichen des septischen Schocks</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>septische Arthritis</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patient mit langjährig bekannter rheumatoider Arthritis und Entwicklung einer akuten Querschnittssymptomatik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>akute Myelonkompression bei Beteiligung des Atlantoaxialgelenks der HWS</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>fiebernde junge Patientin mit Polyarthritis und Polyserositis sowie Nierenversagen und/oder Krämpfe/Psychose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>systemischer Lupus erythematoses</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patientin mit Gelenkschmerzen, Tendovaginitiden, Sklerodermie, exzessiven Blutdruckwerten und akutem Nierenversagen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>renale Krise bei Sklerodermie</li> </ul>
Hospitalisation (in einer rheumatologischen Fachklinik)	<ul style="list-style-type: none"> <li>schwere Polyarthritis mit hohen Entzündungsparametern</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rheumatoide Arthritis im akuten Schub</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fieber, Polyarthritis, Leukozytose, flüchtige, stammbetonte Hauteffloreszenzen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>adultes Still-Syndrom</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>starke, stammbetonte Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Kauschmerzen und Sehstörungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Arteriitis temporalis mit Polymyalgie-Symptomen</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fieber, Schmetterlingserythem und Polyarthritis ohne Hinweise auf Nierenversagen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>systemischer Lupus erythematoses</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Arthralgien in Verbindung mit einer stammbetonen Muskelschwäche und Gesichtsrötung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dermatomyositis</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>schwere Oligo- oder Polyarthritis mit Gicht-Tophi bei älterem Patienten mit zahlreichen Komorbiditäten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oligo- oder polyartikuläre Gicht</li> </ul>
ambulante Betreuung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wochen oder Monate bestehende Gelenkschmerzen ohne wesentliche Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes und der Organfunktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fingerpolyarthrose</li> <li>rheumatoide Arthritis</li> <li>Hämochromatose-Arthropathie</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>akute Monarthritis des Großzehengrundgelenks bei ansonsten wenig beeinträchtigtem Patienten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gichtanfall (Podagra)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gelenkschmerzen in Verbindung mit entzündlichem Rückenschmerz und/oder Schuppenflechte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Spondyloarthritiden</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mon- oder Oligoarthritis ca. 6 Monate nach einem Zeckenstich mit Erythema migrans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lyme-Borreliose</li> </ul>

### 35.3 Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste chronische Arthritis. Der Altersgipfel des Erkrankungsbeginns liegt bei ca. 50 Jahren, 75 % der Erkrankten sind Frauen.

► **Klinik.** Die RA beginnt mit Gelenkschmerzen und/oder -schwellungen. Sie kann in jedem Gelenk beginnen und im Verlauf auf jedes Extremitätengelenk übergreifen.

#### Merke

Sehr häufig sind Hand- sowie Fingergrund- und Mittelgelenke betroffen (► Abb. 35.2a), eine Beteiligung der Endgelenke gehört nicht zum Befallsmuster der RA. Typisch sind der symmetrische Gelenkbefall und die Dauer der Arthritis von mehr als 6 Wochen. Im Verlauf der RA kommt es zur Zerstörung von Knochen- und Knorpelgewebe. Daraus resultieren typische Schadensbilder.





Abb. 35.2 Rheumatoide Arthritis.

- a Schwelling der Grundgelenke I und II sowie des Mittelgelenkes IV. Knopflochdeformität am Kleinfinger.  
 b Rheumaknoten am Ellenbogen. Ulnardeviation der Langfinger, Subluxation der Grundgelenke II und III.

Tab. 35.7 Klassifikationskriterien der rheumatoiden Arthritis von 2010 (Quelle: [1]).

Merkmal	Score
<b>A. Gelenkbeteiligung</b>	
1 großes Gelenk	0
2–10 große Gelenke	1
1–3 kleine Gelenke (mit oder ohne große Gelenke)	2
4–10 kleine Gelenke (mit oder ohne große Gelenke)	3
> 10 Gelenke (mindestens ein kleines Gelenk)	5
<b>B. Serologie (mind. 1 Test für die Klassifikation notwendig)</b>	
Negativer RF und negative CCP-Ak	0
Niedrig positiver RF oder niedrig positive CCP-Ak	2
Hoch positiver RF oder hoch positive CCP-Ak	3
<b>C. Akute-Phase-Parameter (mind. 1 Test für Klassifikation notwendig)</b>	
Normales CRP und normale BSG	0
Abnormales CRP oder abnormale BSG	1
<b>D. Dauer der Symptome</b>	
< 6 Wochen	0
≥ 6 Wochen	1

Voraussetzung ihrer Anwendung ist der objektive Nachweis einer Synovialitis in mindestens einem Gelenk. Von den 10 möglichen Punkten müssen mindestens 6 erreicht werden. Typische röntgenologische Zeichen einer RA erlauben die sofortige Diagnosetstellung (Prima-vista-Diagnose).

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CCP-Ak: Antikörper gegen zirkuliertes citrulliniertes Peptid, CRP: C-reaktives Protein, RF: Rheumafaktor



### Merke

Die Diagnose wird in erster Linie klinisch gestellt.

Arthritiden großer Gelenke bilden oft ausgeprägte *Gelenkergüsse* aus. Typisch ist eine *Morgensteifigkeit* von mehr als einer Stunde Dauer.

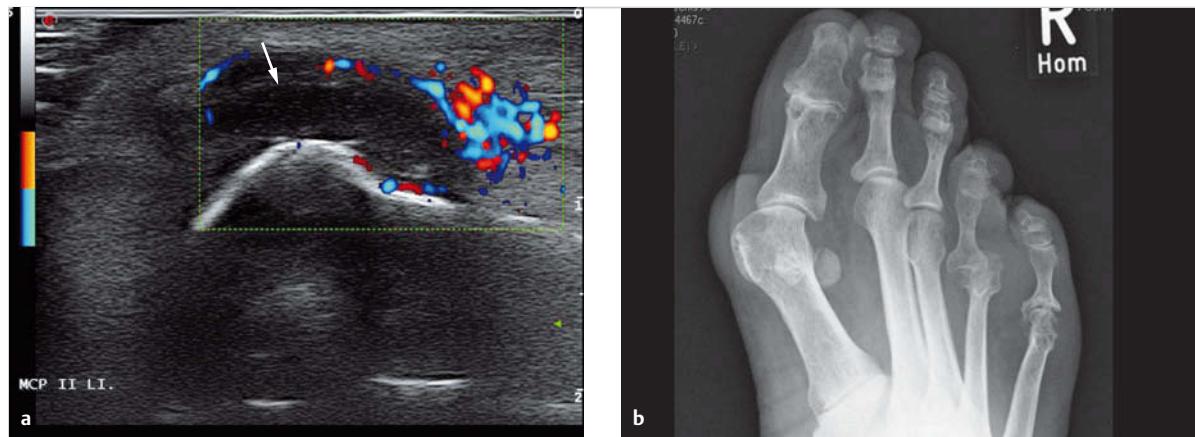
Da die Erkrankung ihren Ausgang vom Synovialgewebe nimmt, treten Bursitiden und Sehnenscheidenentzündungen auf. Auch die Halswirbelsäule ist betroffen, vor allem die gelenkigen Verbindungen zwischen Atlas und Axis.

Zu den typischen *Schadensbildern* durch Zerstörung von Knochen- und Knorpelgewebe gehören die Knopflochdeformität (► Abb. 35.2a), die Ulnardeviation der Langfinger (► Abb. 35.2b), weitgehende Gelenkdestruktionen mit Subluxationen (► Abb. 35.2b), Ankylosen und Verlust der Gelenkfunktion. Tenosynovialitiden können destruierend verlaufen und zur Sehnenruptur führen. Komplikationen der Erkrankung sind neben dem Befall der Halswirbelsäule die Kompressionen von Nerven in der Nachbarschaft von entzündeten Sehnenscheiden (z.B. das Karpal- oder Tarsaltunnelsyndrom) sowie das Auftreten von extraartikulären Manifestationen. Dazu gehören Rheumaknoten (derbe subkutane Knoten an den Streckseiten von Gelenken und an mechanisch belasteten Stellen) (► Abb. 35.2b) sowie organbezogene Komplikationen wie Lungenfibrose oder Perikarderguss. Eine rheumatoide Vaskulitis und eine Amyloidose können bei schweren Verläufen auftreten.

► **Diagnostik.** Das Pramat der Klinik spiegelt sich auch in den aktuellen Klassifikationskriterien internationaler Fachgesellschaften wider (► Tab. 35.7).

Die Diagnose wird gestützt durch den Nachweis erhöhter Entzündungsparameter (CRP, BSG) sowie von 2 *Autoantikörpern*: Rheumafaktor und Antikörper gegen zirkuliertes citrulliniertes Peptid (CCP). Deren Vorhersagewert für eine RA ist höher, wenn sie gemeinsam und in hohen Konzentrationen vorgefunden werden. Die Gelenkpunktion weist einen neutrophilen Erguss mit einer Zellzahl zwischen 3 000 und 50 000 Zellen/mm<sup>3</sup> nach.

Die *Gelenkskopografie* mit unterstützendem Duplex- oder Power-Doppler hilft beim Aufspüren von Synovialitäten (► Abb. 35.3a). Die konventionelle *Röntgendiagnostik* bildet in der Frühphase Weichteilschwellung und gelenknahe Demineralisation ab. Später weisen Erosionen und die reaktionslose Verschmälerung des Gelenkspalts auf die Progression, Mutilationen und Ankylosen auf die fortgeschrittene Erkrankung hin (► Abb. 35.3b).



**V**

**Abb. 35.3 Bildgebende Diagnostik bei rheumatoider Arthritis.**  
**a** Arthroskopie einer RA im Fingergrundgelenk mit Nachweis einer Ergussbildung (Pfeil) und einer hypervaskularisierten Synovialitis mittels farbkodierter Duplexsonografie.  
**b** RA am Vorfuß im Röntgenbild. Weichteilschwellung durch Bursitis am Zehengrundgelenk I, Subluxation am Zehengrundgelenk IV, Erosion und Gelenkspaltverschmälerung am Zehengrundgelenk V.

### 35.3.1 Besondere Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis

- **Monartikulärer Beginn, atypische Lokalisation.** Ca. 8% aller Patienten haben zunächst einen monartikulären Beginn, der im Verlaufe etwa eines Jahres in das typische Verteilungsmuster der RA übergeht. Differenzialdiagnostische Schwierigkeiten können durch ungewöhnliche Lokalisatoren der RA entstehen: Beginn in den Vorfüßen oder Auftreten von Rheumaknoten vor der Gelenkmanifestation.
- **Felty-Syndrom.** Das Felty-Syndrom ist mit einer schwer verlaufenden, erosiven RA assoziiert. Bei diesen Patienten kommt es zu einer ausgeprägten Neutropenie. Zusätzlich finden sich eine Splenomegalie, oft auch eine Hepatomegalie und vaskulitische Hauterscheinungen sowie ein sekundäres Sjögren-Syndrom. Das Felty-Syndrom weist eine ungünstige Prognose auf.
- **Überlappungssyndrome.** Die RA kann gemeinsam mit einem Sjögren-Syndrom einhergehen. Auch Mischformen aus SLE und RA wurden beschrieben (sog. „Rhupus“).
- **Adulter Morbus Still.** Beim Still-Syndrom des Erwachsenenalters handelt es sich um eine Systemerkrankung.

M!

#### Merke

Das Still-Syndrom des Erwachsenenalters geht mit Fieberschüben, Arthralgien oder einer manifesten Arthritis und einem Exanthem einher. Die charakteristische Laborkonstellation zeigt eine Leukozytose über 15 Gpt/l und einen stark erhöhten Ferritin-Wert. Rheumafaktor und antinukleäre Antikörper sind negativ oder unspezifisch erhöht.



**Abb. 35.4 Adultes Still-Syndrom.** Flüchtiges, stammbetontes Exanthem.

Bei den *Hauterscheinungen* handelt es sich im typischen Fall um ein flüchtiges, stammbetontes blassrotes Erythem (► Abb. 35.4). Nicht selten werden ein Pleura- oder Perikarderguss und/oder eine Hepatosplenomegalie angetroffen. Die Lymphknoten können vergrößert sein.

Die *Gelenksymptome* betreffen in der Mehrzahl die Knie-, gefolgt von Hand-, Sprung-, Ellenbogen- und Fingergrundgelenken. Polyartikuläre Verläufe sind ebenso möglich wie die Entwicklung von Destruktionen und Ankylosen.

Die *Differenzialdiagnose* des Still-Syndroms kann schwierig sein und muss Infektionen, andere rheumatische Systemerkrankungen, Neoplasien u. a. berücksichtigen.



**Abb. 35.5 RS3PE-Syndrom.** Remittierende seronegative symmetrische Synovitis (Remitting seronegative symmetric Synovitis with pitting Edema) mit eindrückbarem Handrückenödem.

► **LORA.** Die RA kann auch Menschen jenseits des 60. Lebensjahres befallen. Man spricht dann von einer rheumatoïden Arthritis des höheren Lebensalters (Late Onset rheumatoid Arthritis, LORA). Häufig ist das Krankheitsbild seronegativ (ohne Nachweis von Rheumafaktor und CCP-Antikörpern). Eine Besonderheit der LORA ist der nicht selten plötzliche Beginn und die Überlappung mit der Polymyalgia rheumatica.

► **RS3PE-Syndrom.** Eine Spielart der seronegativen RA ist das RS3PE-Syndrom (Remitting seronegative symmetrical Synovitis with pitting Edema). Hier kommt es zu symmetrischen Polyarthritiden mit z.T. eindrucksvollen Handrückenödemen (► Abb. 35.5).

► **Palindromer Rheumatismus.** Dieser Terminus beschreibt Patienten, bei denen es in Intervallen zu schmerzhaften Arthritiden kommt, die in der Regel monartikulär verlaufen und wenige Stunden bis einige Tage anhalten. Dazwischen sind die Betroffenen beschwerdefrei. Das Krankheitsbild kann die Vorstufe einer definitiven RA darstellen (vor allem bei Patienten mit positivem RF und CCP-Ak), über längere Zeit persistieren oder ganz verschwinden.

## 35.4 Juvenile idiopathische Arthritis

M!

### Merke

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) umfasst eine Gruppe von Krankheitsbildern (► Tab. 35.8). Ihnen gemeinsam ist eine über mindestens 6 Wochen persistierende Entzündung von einem oder mehreren Gelenken, die vor dem 16. Lebensjahr auftritt.

Infektiöse und parainfektiöse Arthritiden gehören nicht in diese Krankheitsklasse.

35

► **Klinik.** Milde, selbstlimitierende Verläufe sind ebenso möglich wie die Entwicklung von irreversiblen Gelenkschäden wie Kontrakturen, Erosionen und frühen sekundär arthrotischen Veränderungen. Die systemische Form kann zu einer Myokarditis oder zur Entwicklung einer Amyloidose führen. Problematisch kann die Mitbeteiligung der Augen durch eine chronische Uveitis werden.

M!

### Merke

Betroffene Kinder fallen vorrangig durch pathologische Bewegungsmuster und die Einschränkung der Beweglichkeit von Gelenken auf. Bedeutsam sind die mit der Erkrankung verbundenen lokalen Wachstumsstörungen in der betroffenen Extremität ebenso wie die generalisierten Wachstumsstörungen durch eine Kortikoidtherapie.

Vor allem kleinere Kinder klagen oft nicht über Schmerzen, sondern haben sich ein Verhalten angewöhnt, das der Schmerzvermeidung dient. Die schmerzbedingte Schonhaltung einer betroffenen Extremität kann zur raschen Entwicklung von Kontrakturen, einer Muskelatrophie und daraus resultierenden Fehlstellungen führen.

**Tab. 35.8 Unterformen der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA).**

JIA-Typ	Häufigkeit (%)
systemische Arthritis	6,0
Oligoarthritis	52,8
Polyarthritis (RF negativ)	13,2
Polyarthritis (RF positiv)	1,6
Psoriasis-Arthritis	7,0
enthesisassoziierte Arthritis	14,8
undifferenzierte Arthritis	4,5

Häufigkeit bezogen auf alle JIA-Fälle nach Daten der Kern-dokumentation des Deutschen Rheumaforschungszentrums  
RF: Rheumafaktor

► **Diagnostik.** Richtungsweisende Laboruntersuchungen gibt es für die JIA nicht. Lediglich der Rheumafaktor und HLA-B27 haben eine gewisse Bedeutung für die Kategorienzuordnung. CCP-Antikörper spielen bei der JIA keine Rolle. Radiologische Veränderungen treten erst nach Jahren auf.

## 35.5 Spondyloarthritiden

Die Gruppe der Spondyloarthritiden umfasst Krankheitsbilder mit gemeinsamem pathogenetischem Hintergrund und gemeinsamen Charakteristika. Neben den „klassischen“ Krankheitsbildern (► Tab. 35.9) existieren Übergangs- und Mischformen, die in den aktuellen Klassifikationskriterien der Spondyloarthritiden berücksichtigt werden (s. ► Tab. 36.7 ASAS-Kriterien).

V

### 35.5.1 Spondylitis ankylosans, Morbus Bechterew

Die Spondylitis ankylosans (SpA) manifestiert sich in der Regel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Männer und Frauen sind annähernd gleich häufig betroffen, doch haben Männer und Raucher schwerere Krankheitsverläufe.

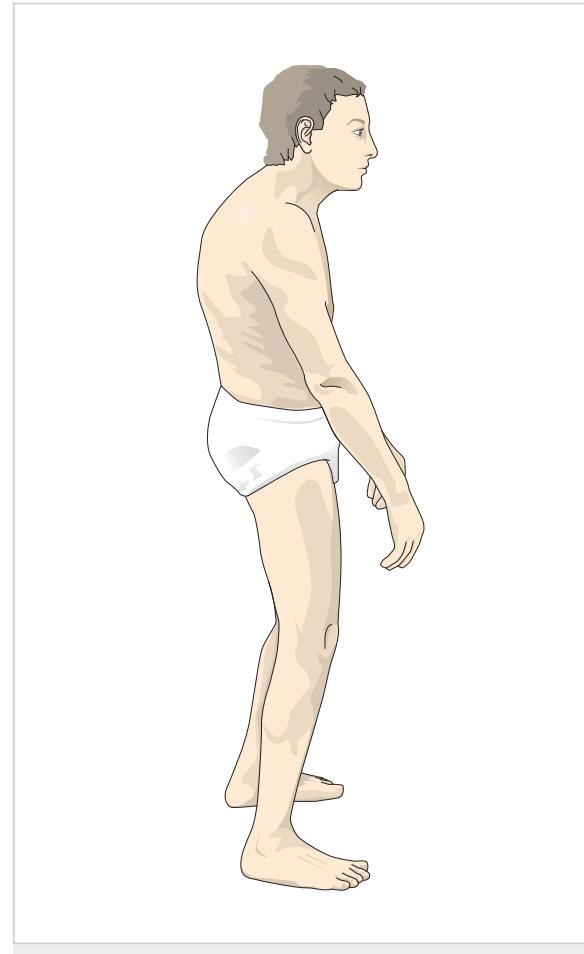
► **Klinik.** Die *Sakroiliitis* als typische Manifestation der SpA imponiert durch tief sitzende Rücken- bzw. Gesäßschmerzen, die durch direkten Druck auf das Os sacrum oder durch Scherbewegungen des Iliosakralgelenks (Mennell-Test) auslösbar sind.

#### Merke



Die axiale SpA wird oft spät erkannt, weil die Symptome der Erkrankung im „Grundrauschen“ der degenerativen Wirbelsäulenerkrankung übersehen werden. Die gezielte Frage nach einem entzündlichen Rückenschmerz erlaubt eine Verdachtsdiagnose (s. ► Tab. 36.7 ASAS-Kriterien). Bei bis zu 60 % der SpA-Patienten wird eine periphere Arthritis manifest. Auch extraskelettale Manifestationen können bei SpA auftreten.

Der *Verlauf* der SpA ist sehr variabel, häufig mild und auf die Iliosakralgelenke (ISG) beschränkt (Letzteres häufig bei Frauen). Die Beteiligung höherer Wirbelsäulenabschnitte führt zu einer verminderten Atemexkursion des Thorax und einer Einschränkung der Rotation von BWS und LWS. Diese Befunde sind nicht SpA-spezifisch. Hochentzündliche Verläufe können zur Versteifung einzelner Abschnitte oder der gesamten Wirbelsäule führen. Dies kann von schmerhaften Fehlstellungen der Hüft- und Kniegelenke und daraus resultierenden Kontraktionen begleitet sein (► Abb. 35.6).



**Abb. 35.6 Spondylitis ankylosans.** Schwerer Verlauf mit weitgehender Versteifung der gesamten Wirbelsäule. Konsekutiv Erschlaffung der Bauchmuskulatur, Beugekontraktur der Kniegelenke.

**Tab. 35.9 Spondyloarthritiden. Aktuelle Klassifikationskriterien**  
s. ► Tab. 36.7.

Krankheitsbilder	Gruppencharakteristika
<ul style="list-style-type: none"> <li>• axiale Spondyloarthritis           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ radiografische Form</li> <li>◦ nicht radiografische Form</li> </ul> </li> <li>• periphere Spondyloarthritis</li> <li>• Psoriasis-Arthritis</li> <li>• reaktive Arthritis</li> <li>• Arthritis bei entzündlichen Darmerkrankungen</li> <li>• juvenile Spondyloarthritiden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• periphere Arthritis</li> <li>• Enthesitis</li> <li>• Daktylitis</li> <li>• Sakroiliitis</li> <li>• entzündliche Mitbeteiligung der Wirbelsäule</li> <li>• Assoziation mit HLA-B27</li> </ul>

Eine *periphere Arthritis* kann der Wirbelsäulenmanifestation vorangehen. Die Arthritis bevorzugt die untere Extremität und die stammnahen Gelenke. Die Destruktivität der Arthritiden ist geringer als bei der RA. Eine *Enthesitis* kann den Verlauf maßgeblich prägen und betrifft u. a. den Achillessehnenansatz, die Symphyse und die Ursprünge der ischiokruralen Muskulatur.

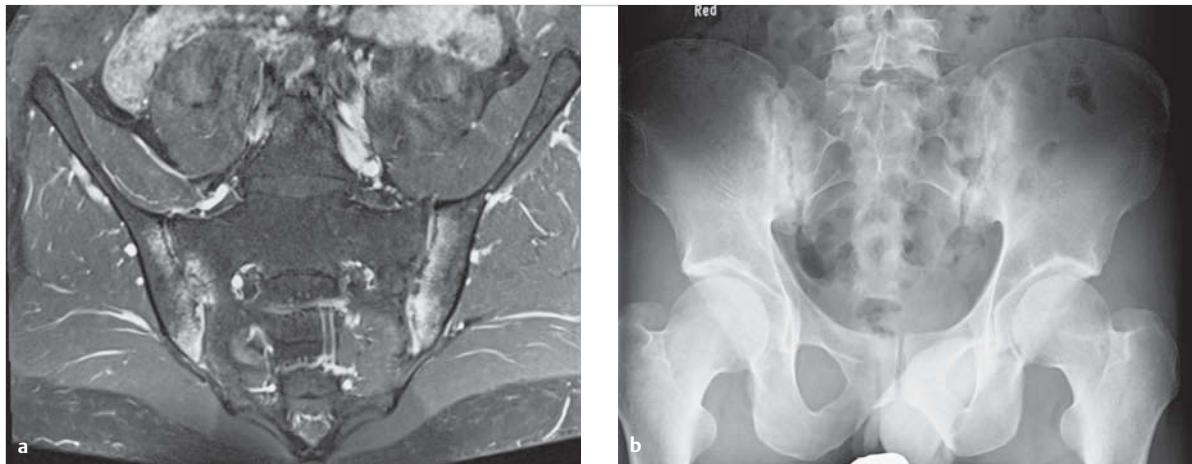


Abb. 35.7 Sakroiliitis.

- a MRT bei aktiver SpA. Das MRT-Bild der ISG-Arthritis stammt von einem Patienten mit nicht radiografischer SpA.
- b Sakroiliitis im konventionellen Röntgenbild.

35

Zu den *extraskelettalen Manifestationen* der SpA gehört die Uveitis anterior, die bis zu einem Drittel der Patienten befällt und rezidivieren kann. Seltene Komplikationen sind die Entwicklung einer Aorteninsuffizienz sowie kardiale Rhythmusstörungen, vor allem AV-Blockierungen und Schenkelblockbilder.

► **Diagnostik.** Richtungsweisend für die Diagnostik einer Spondyloarthritis ist die Präsenz eines entzündlichen Rückenschmerzes (s. ▶ Tab. 36.7 ASAS-Kriterien). Wichtigster Laborbefund ist der Nachweis von HLA-B27 (s. ▶ Tab. 35.5).

Sind klinische Zeichen einer SpA und MRT-Veränderungen an ISG und Wirbelsäule vorhanden, ohne dass sich im konventionellen Röntgenbild SpA-typische Befunde zeigen, spricht man von einer nicht radiografischen SpA (▶ Abb. 35.7a).

#### Merke



In der Frühdiagnostik der SpA hat sich die MRT bewährt, weil sie entzündliche Veränderungen der ISG und eine Mitbeteiligung der LWS vor dem konventionellen Röntgenbild sichtbar macht (▶ Abb. 35.7a).

In der konventionellen Röntgendiagnostik ist das „bunte Bild“ der ISG für die SpA charakteristisch: So wird das Nebeneinander von subchondraler Sklerosierung, Erosionen und partieller Ankylose bezeichnet (▶ Abb. 35.7b).

## 35.5.2 Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis (PsA) betrifft Männer und Frauen gleich häufig. Die Arthritis folgt meist der Psoriasis vulgaris, kann ihr jedoch auch vorausgehen und gleichzeitig mit ihr auftreten.

#### Merke



Die psoriatischen Hauterscheinungen können sehr diskret sein. Am Haarsatz, in der Nabel- und Analregion sowie als Nagelpсориазis werden sie gelegentlich übersehen.

► **Klinik.** Eine Besonderheit der PsA ist der *nicht symmetrische*, „regellose“ Gelenkbefall (▶ Abb. 35.8). Entzündungen ganzer Finger oder Zehen werden als Daktylitis bezeichnet. Mutilierende Verläufe können zur weitgehenden Zerstörung von Gelenken führen. Bei der PsA sind Entzündungen von Sehnenansätzen (Enthesitiden) häufig, eine Beteiligung des Achsenskeletts möglich. Etwa 30% der Patienten weisen eine Sakroiliitis auf, die einseitig verlaufen kann. Auch der atlantoaxiale Übergang kann in den entzündlichen Prozess einbezogen werden.

► **Diagnostik.** Laborbefunde sind für die Diagnostik der PsA wenig hilfreich. Akute Schübe gehen oft mit erhöhten Akute-Phase-Parametern einher. Die Harnsäure ist aufgrund des hohen Zellumsatzes in der Epidermis oft erhöht. Der Achsenskelettbefall, jedoch nicht der Gelenkbefall ist mit HLA-B27 assoziiert.

Zur Klassifikation der PsA dienen die *CASPAR-Kriterien* (Classification Criteria for psoriatic Arthritis):

- Psoriasis vulgaris aktuell, in der Anamnese oder in der Familienanamnese (Verwandter 1. oder 2. Grades)
- typische psoriatische Nageldystrophie, einschließlich Onycholyse, Tüpfelnägel oder Hyperkeratose
- Abwesenheit des Rheumafaktors
- vom Arzt aktuell oder in der Vergangenheit beobachtete Daktylitis
- typische osteoproliferative Veränderungen im Röntgenbild der Hände oder Füße



Abb. 35.8 Psoriasis-Arthritis.

- a An der Hand mit mutilierender Arthritis im proximalen Interphalangealgelenk II, Arthritis im distalen Interphalangealgelenk III und IV.
- b Daktylitis am Zeh IV rechts.

Aus ihnen wird der hohe Wert der Familienanamnese und des Röntgenbildes für die Diagnosestellung deutlich. Voraussetzung für die Diagnose einer PsA ist das Vorhandensein einer Entzündung von Gelenken, Wirbelsäule oder Enthesen und von mindestens 3 der genannten Kriterien.

#### Merke

M!

Die Röntgendiagnostik zeigt ein Nebeneinander von proliferativen und destruierenden Befunden. Auch bei ausgeprägten Erosionen fehlt häufig die gelenknahe Demineralisation (► Abb. 35.9).

Enthesitiden der PsA und entzündliche Skelettmanifestationen des SAPHO-Syndroms lassen sich im Knochenszintigramm oder in der MRT nachweisen.

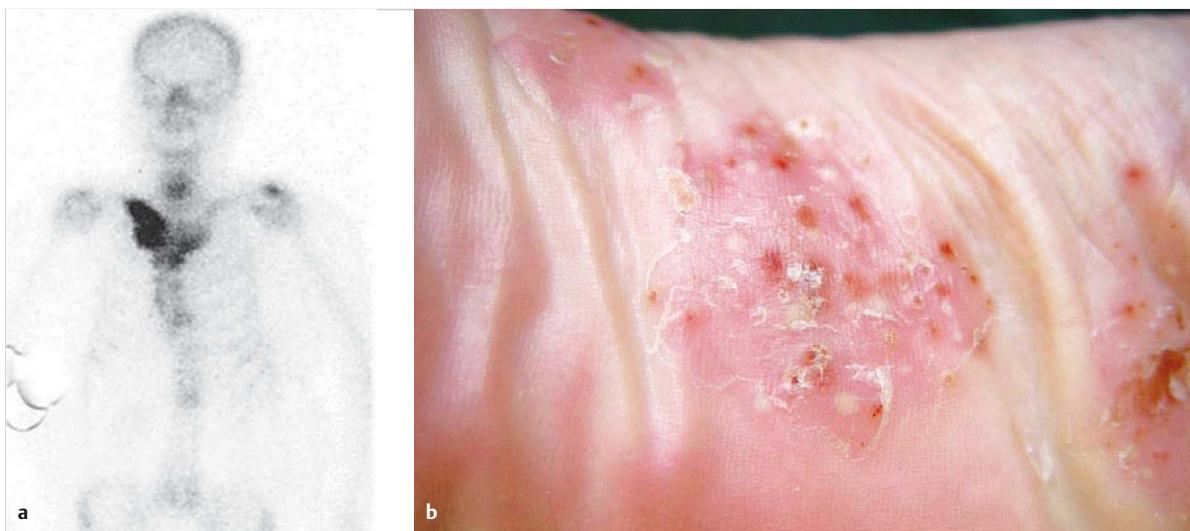
#### Sonderform: SAPHO-Syndrom

Das SAPHO-Syndrom, (Akronym für Synovitis, Akne, Pustulose, Hyperostose, Osteomyelitis) ist eine Sonderform der PsA. Wegweisend ist die palmale und/oder plantare Pustulose mit Hyperkeratosen und sterilen Pusteln. Am Skelettsystem wird häufig eine Entzündung und knöcherne Verbreiterung der Sternoklavikulargelenke und der



Abb. 35.9 Röntgenbild einer Psoriasis-Arthritis mit asymmetrischem Verlauf. Typisch für die PsA: Befall der distalen Interphalangealgelenke, Mutilationen, „Pencil-to-Cup“-Phänomene am Grundgelenk des linken Daumens, Möwenschwingen-Phänomene am Endgelenk des rechten Zeigefingers, Erosion im gesunden Knochen am Grundgelenk des rechten Zeigefingers.

Claviculae manifest (► Abb. 35.10), aber auch Wirbelsäule, Röhrenknochen und Schädel können von den entzündlichen Veränderungen betroffen sein. Periphere Gelenk-



35

**Abb. 35.10 SAPHO-Syndrom.**  
a Szintigrafischer Nachweis einer ausgeprägten Entzündung des Sternoklavikulargelenks und der angrenzenden Clavicula.  
b Plantare Pustulose.

entzündungen kommen an großen Gelenken vor und verlaufen oft oligoartikulär.

### 35.5.3 Gelenk- und Wirbelsäulenbeteiligung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Arthritiden bei CED können der Enteritis vorausgehen. Sprung- und Kniegelenke sind am häufigsten betroffen, in der Regel liegt eine Mon- oder Oligoarthritis vor. Bei jedem 5. Patienten geht die Arthritis der Darmerkrankung voran, ein Viertel der Betroffenen erkrankt gleichzeitig an Darm und Gelenken. Sowohl bei Morbus Crohn als auch bei Colitis ulcerosa finden sich begleitend zur Arthritis Hauterscheinungen wie das Pyoderma gangraenosum oder ein Erythema nodosum.

Die Gelenkschwellungen sind meist episodisch, chronisch persistierende Verläufe oder destruierende Arthritiden sind seltener. Eine Sakroiliitis tritt bei 10–20% der Patienten auf, auch ein Mitbefall der Wirbelsäule analog zu einer SpA ist möglich (► Abb. 35.11).

► **Diagnostik.** Die Labordiagnostik hilft bei der Zuordnung der CED-Arthritis nicht weiter.

#### Merke



Bei jeder unklaren Arthritisform, vor allem wenn sie die großen Gelenk der unteren Extremitäten betrifft, ist gezielt nach Diarröen, blutigen Stühlen oder Abdominalschmerzen zu fragen, im Zweifelsfall ist eine endoskopische Diagnostik angezeigt.



**Abb. 35.11 Morbus Crohn.** Schwere Stenose und Fistelbildung im Colon descendens. Gleichzeitig Achsenkettbefall mit Syndesmophyten zwischen LWK 1/2 und 2/3.

### 35.5.4 Reaktive Arthritiden

Reaktive Arthritiden (ReA) treten nach einem gelenkfernen Infekt auf. In Abgrenzung zur septischen Arthritis finden sich keine anzüchtbaren Erreger im Gelenk. Die Erkrankung weist eine deutliche Assoziation mit HLA-B27 auf.

Ausgangspunkt sind häufig Enteritiden, aber auch Urethritis, Tonsillitiden und Pneumonien. Zu den Erregern, die eine ReA auslösen, zählen *Yersinia enterocolitica*, *Salmonellen*, *Shigellen*, *Campylobacter* und *Chlamydia trachomatis*. Auch nach Streptokokkeninfekten können reaktive Arthritiden auftreten (in Abgrenzung zum rheumatischen Fieber). ReA bevorzugen das jüngere Lebensalter zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, wobei beide Geschlechter gleich häufig betroffen sind.

#### Merke



Eine typische ReA verläuft akut, oft mit Gelenkrötung und ist in den meisten Fällen oligoartikulär mit deutlicher Bevorzugung der unteren Extremität. Nach gastrointestinalen Infektionen liegen 1 bis maximal 4 Wochen zwischen Infekt und Gelenkentzündung.

► **Klinik.** Mon- und polyartikuläre Verläufe sind möglich, Daktylitiden, Entzündungen von Sehnenscheiden und Schleimbeuteln werden ebenfalls beobachtet. Schwere Verlaufformen können mit einer Peri- bzw. Myokarditis oder einer Myositis einhergehen. Weitere extraartikuläre Entzündungen betreffen die Urethra und die Glans penis (*Balanitis circinata*). Nicht selten treten Konjunktivitiden bzw. eine Uveitis anterior auf.

► **Diagnostik.** Eine ReA wird in erster Linie anhand des klinischen Bildes und der Infektnamnese diagnostiziert. Sind Klinik und Infektionsanamnese typisch, sollte nach den Erregern selbst gefahndet werden, insbesondere bei Verdacht auf eine *Salmonellen-* oder *Yersinieninfektion*. Nur in dieser Situation sind auch *serologische Tests* sinnvoll, um anhand von Titerbewegungen bzw. des Klassenwechsels von IgM auf IgG die frische Infektion nachweisen zu können.

Analysen des *Gelenkpunktats* dienen lediglich dem Ausschluss einer septischen Arthritis oder einer Kristallarthropathie. Spezifische radiologische oder arthrosonografische Befunde existieren nicht.

#### Sonderform: Arthritis beim rheumatischen Fieber

Das rheumatische Fieber ist ganz überwiegend eine Erkrankung des Kindes- und Jugendalters. Durch die Einführung der Antibiotika ist die Inzidenz in Europa auf 0,2–1,9/100 000 zurückgegangen.

► **Klinik.** Verantwortliche Erreger sind β-hämolsierende Streptokokken der Gruppe A. Die Gelenkentzündung ist mit Fieberschüben verbunden und tritt in der Regel 1–3 Wochen nach einer Streptokokken-Tonsillitis auf. Im typischen Fall verläuft die Arthritis migratorisch, schmerhaft, kurzdauernd und bevorzugt die großen Gelenke. Weitere, seltene Erscheinungsformen des rheumatischen Fiebers sind ein Erythema marginatum, die Entwicklung von subkutanen Knoten und das Auftreten einer Chorea minor. Die gefürchtete Karditis, die früher für einen Großteil der erworbenen Vitien verantwortlich war, ist eine Rarität.

► **Diagnostik.** Die Diagnostik beruht auf dem typischen klinischen Bild, verbunden mit dem Nachweis der Infektion mit A-Streptokokken durch einen positiven Rachenabstrich oder einer signifikanten (!) Titerbewegung der Antikörper gegen Streptolysin und Streptokokken-DNase-B.

#### Merke



Der isolierte Nachweis eines erhöhten Antistreptolysintiters ist ohne den beschriebenen Kontext irrelevant!

## 35.6 Kristallarthropathien

### 35.6.1 Gicht-Arthritis, Arthritis urica

► **Epidemiologie.** Die Prävalenz der Gicht steigt bei Männern mit dem Alter stark an. Bei über 30-jährigen Männern beträgt sie bis zu 3 %. Frauen leiden vor den Menopause extrem selten an dieser Erkrankung, postmenopausale Frauen haben eine Gichtprävalenz von ca. 0,3 %. Die jährliche Inzidenz beträgt bei einer Serumharnsäure zwischen 7 und 9 mg/dl 0,5 %, die 5-Jahres-Inzidenz bis 3 %. Oberhalb von 9 mg/dl sind die Inzidenzzahlen 8- bis 10-fach höher.

► **Ursachen, Pathophysiologie.** Die primäre Gicht wird in den meisten Fällen durch eine verminderte renal-tubuläre Harnsäureausscheidung verursacht. Wesentlich seltener sind genetisch bedingte Erkrankungen, die mit vermehrter Harnsäurebildung einhergehen. Eine sekundäre Gicht entsteht durch vermehrten Anfall von Harnsäure, z. B. bei lymphoproliferativen Erkrankungen, oder bei beeinträchtigter Harnsäureausscheidung, z. B. durch Thiazide und Penizilline, Niereninsuffizienz oder Azidose.

#### Merke



Manifestationsformen der Gicht sind die Gichtarthritis (Arthritis urica), die Bildung von Knochen- und Weichteiltophi, die Nephrolithiasis durch Harnsäuresteine sowie die akute Uratnephropathie bei massivem Anfall von Harnsäure (z. B. infolge einer Lymphombehandlung).

Eine akute Gicht-Arthritis entsteht, wenn Harnsäure in mikrokristalliner Form im Gelenk ausfällt und die Kristalle durch neutrophile Granulozyten phagozytiert werden. Diese Anfälle werden u. a. durch purinreiche Kost und Alkoholexzesse mit resultierender Azidose bewirkt, aber auch durch die Einnahme von Diuretika und Penicillin-präparaten.

► **Klinik.** Ein Gichtanfall kann mit stärksten Schmerzen einhergehen, die sich innerhalb kurzer Zeit, typischerweise nachts, entwickeln.

### Merke

M!

Etwa zwei Drittel der erstmalig auftretenden Gicht-anfälle betreffen das Großzehengrundgelenk, andere Lokalisationen sind der Mittelfuß, das Sprung- und das Kniegelenk. Erstmanifestationen an der oberen Extremität sind selten.

Charakteristisch ist die entzündliche Reaktion über die Grenzen des Gelenks hinaus, verbunden mit Fieber und stark erhöhten Entzündungswerten (► Abb. 35.12). Ein Gichtanfall ist selbstlimitierend. Länger als 3 Wochen anhaltende Entzündungszeichen an einem Gelenk schließen ihn nahezu aus. Die Rezidivrate ist von der durchschnittlichen Serumharnsäure abhängig. Erfolgt keine harnsäuresenkende Therapie, entwickeln Patienten mit sehr hohen Uratwerten chronische Verlaufsformen, die durch einen polyartikulären Befall, das Auftreten von Gelenk- und Weichteil-Tophi sowie von Gelenkdestruktionen gekennzeichnet sind (► Abb. 35.13).

► **Gelenkpunktion.** Die Diagnose einer Arthritis urica ergibt sich aus dem klinischen Bild und dem positiven *Kristallnachweis* in den Leukozyten des Gelenkpunktats (► Abb. 35.14), der die Gichtarthritis beweist. Die polarisationsmikroskopische Untersuchung grenzt auch eine Arthritis durch andere Kristalle (z. B. Calciumpyrophosphat) ab. Die wichtigste Differenzialdiagnose der Gichtarthritis ist die septische Arthritis, aber auch reaktive Arthritiden kommen in Betracht. Die Gelenkpunktion sollte daher immer eine bakteriologische Untersuchung beinhalten. Bei chronischer Gicht weist die Gelenkpunktion Harnsäurekristalle auch im Entzündungsintervall nach.

► **Weitere Diagnostik.** Ein erhöhter Serum-Harnsäure-Spiegel fehlt bei etwa einem Drittel der Patienten im akuten Anfall.

Die chronische Gicht kennzeichnet eine typische *Röntgenmorphologie* mit „ausgestanzten“ Defekten im Knochen und schattengebenden Knochen- und Weichteil-Tophi (► Abb. 35.15).



Abb. 35.12 Typischer Gichtanfall im Großzehengrundgelenk.

35



Abb. 35.13 Chronische Tophus-Gicht.

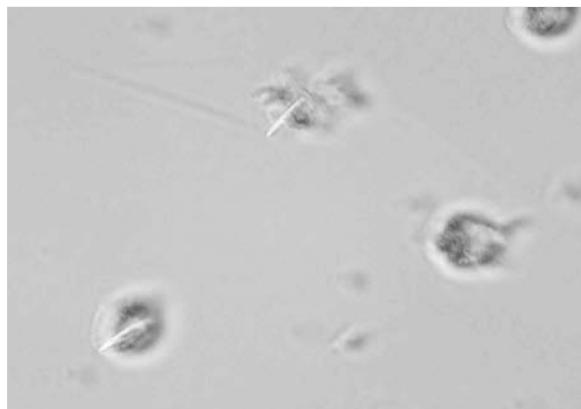


Abb. 35.14 Harnsäurekristalle. Polarisationsmikroskopischer Nachweis von intrazellulär gelegenen Harnsäurekristallen im Gelenkpunktat.



Abb. 35.15 Schwere Tophus-Gicht. Schattengebende Knochen- und Weichteiltophi sowie ausgeprägte knöcherne Destruktionen.



Abb. 35.16 Chondrokalzinose. Verkalkung des intraartikulären Diskus des Handgelenks.

### 35.6.2 Chondrokalzinose, Pseudogicht

Akute und chronische Arthritiden können durch Ablagerungen von Calciumpyrophosphatdihydrat-(CPPD-) Kristallen hervorgerufen werden.

#### M!

##### Merke

Die Chondrokalzinose kann mit Stoffwechselerkrankungen assoziiert sein. Dazu gehören der Hyperparathyreoidismus, die Hämochromatose und der Morbus Wilson.

► **Klinik und Verlauf.** Chondrokalzinose und Uratgicht kommen gelegentlich gemeinsam vor. Akute Arthritiden („Pseudogicht“) können durch Traumata, Überlastung der Gelenke, postoperativ und durch die Gabe von Diuretika ausgelöst werden. Die Symptome der chronischen Chondrokalzinose ähneln denen degenerativer Gelenkerkrankungen. Die Betroffenen klagen über einen Anlauf- und Belastungsschmerz. Es finden sich Gelenkdeformierungen und entzündliche Aktivierungen. Auch Verläufe einer destruierenden Erkrankung mit häufigen Schüben werden beschrieben.

► **Diagnostik.** Die *Labordiagnostik* dient lediglich dem Ausschluss der o. g. Grunderkrankungen.

Wichtige Hinweise auf die Chondrokalzinose liefert das *Röntgenbild*, das Kalzifikationen im Bereich der Menisci, des Discus intraarticularis des Handgelenks sowie Kalzifikationen der Gelenkknorpel erkennen lässt (► Abb. 35.16).

Die *Gelenkpunktion* zeigt rhomboide Kristalle, die nicht so stark doppelbrechend sind wie Uratkristalle.

### 35.6.3 Hydroxylapatit-Arthropathie

Die Ablagerung von Calciumapatit kann sowohl intra- als auch periartikulär erfolgen. Unter chronischer Hämodialyse signalisieren Hydroxylapatit-Ablagerungen eine unzureichend behandelte Hyperphosphatämie mit erhöhtem Kalzium-Phosphat-Produkt. Die radiologisch sichtbaren Kalzifizierungen sind häufig symptomlos (► Abb. 35.17). Sie können jedoch bei der Ruptur von ruhenden Kalkdepots heftige Entzündungsreaktionen hervorrufen.

Die häufigste Lokalisation dieser Ereignisse ist die Schulter, aber auch andere große Gelenke können betroffen sein. Bei Älteren können Apatit-Ablagerungen in den Schulter- und Kniegelenken mit ausgeprägten Destruktionen einhergehen (sog. Milwaukee Shoulder). Im Gelenkpunktat sind amorphe, nicht doppelbrechende Kristallaggregate typisch.



Abb. 35.17 Hydroxylapatit-Arthropathie. Großes subakromiales Kalkdepot des Schultergelenks.

## 35.7 Arthritis bei entzündlichen Gelenkerkrankungen (Kollagenosen)

Systemischer Lupus erythematoses, Polymyositis und Dermatomyositis gehen häufig mit Gelenkschwellungen und/oder Gelenkschmerzen einher. Einzelheiten zu diesen Erkrankungen s. Kap. 22.6.2.

### 35.7.1 Sjögren-Syndrom

Das Sjögren-Syndrom ist eine chronische Autoimmunerkrankung, die mit einer Lymphoproliferation und einer lymphozytären Infiltration von exokrinen serösen Drüsen einhergeht. Betroffen sind vor allem Tränendrüsen, Speicheldrüsen und das Pankreas.

Bei Frauen kommt die Erkrankung deutlich häufiger vor als bei Männern. Die Inzidenz nimmt jenseits der 4. Dekade zu.



#### Merke

Das Sjögren-Syndrom liegt oft gemeinsam mit anderen Autoimmunerkrankungen vor, darunter SLE oder RA, autoimmune Hepatitis, primär biliäre Zirrhose und Hashimoto-Thyreoiditis. Das Leitsymptom ist die Augen- und Mundtrockenheit (Xerophthalmie, Xerostomie).

35

► **Klinik.** Hinweisend sind Schluckprobleme bei trockener Nahrung, ein nächtliches Trinkbedürfnis sowie rezidivierende Parotisschwellungen in der Anamnese. Die Mundtrockenheit lässt sich oft klinisch feststellen (► Abb. 35.18a), der Zahndienst leidet durch das Fehlen desinfizierenden Speichels. Ein trockener Husten wird durch eine Xerotracheitis verursacht, eine interstitielle Lungenerkrankung ist jedoch selten. Die Xerophthalmie äußert sich in Augenbrennen, Fremdkörpergefühl und gehäuften Konjunktivitiden (► Abb. 35.18b). Eine chronische oder eine akute Pankreatitis ist ungewöhnlich, nicht jedoch eine Erhöhung der Amylase als Zeichen einer subklinischen Entzündung.

Das Sjögren-Syndrom geht häufig mit Leistungsminde rung und Müdigkeit sowie Arthralgien und Myalgien einher. Definitive Arthritiden sind möglich, müssen jedoch an eine parallel vorliegende RA denken lassen. Extraglandulär können vaskulitische Exantheme wie eine Purpura sowie eine neurologische Beteiligung auftreten, Letztere am häufigsten als sensomotorische Neuropathie. Neuropathien der kranialen Nerven, eine transverse Myelitis oder aseptische Meningitiden sind deutlich seltener. In weniger als 5 % kommt es zu einer interstitiellen Nephritis. Eine Glomerulonephritis weist eher auf das Vorliegen eines SLE hin.



Abb. 35.18 Sjögren-Syndrom.

- a Xerostomie mit Cheilitis.
- b Keratoconjunctivitis sicca.



**Merke****M!**

Das Risiko für die Entwicklung eines B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms ist erhöht, vor allem wenn extraglanduläre Manifestationen, Komplementverbrauch und eine monoklonale Gammopathie vorliegen.

- **Diagnostik.** Speichel- und Tränensekretion lassen sich semiquantitativ erfassen (Saxon-Test, Schirmer-Test).

Unspezifische Laborbefunde sind Senkungsbeschleunigung, Leukopenie und die Vermehrung der Gammaglobulinfraktion. Rheumafaktoren und Kryoglobuline finden sich häufig. Spezifischer ist der Nachweis von Autoantikörpern vom Typ Anti-Ro und Anti-La (► Tab. 35.5).

Die *histologische Sicherung* der Sialadenitis gelingt durch eine Lippendrüsen-PE, die lymphozytäre Infiltrate in diesen kleinen Speicheldrüsen sichtbar macht.

Die *Differenzialdiagnose* des Sjögren-Syndroms ist reichhaltig. Sicca-Symptome können u. a. durch Medikamente, virale Infektionen, einen schlecht eingestellten Diabetes oder Flüssigkeitsmangel hervorgerufen werden.

## 35.7.2 Sklerodermie

**Merke****M!**

Die Sklerodermie (Synonym: systemische Sklerose) ist eine Autoimmunerkrankung, die durch die überschließende Ablagerung von kollagenem Bindegewebe, eine obliterierende Vasopathie kleiner Blutgefäße und die Bildung von Autoantikörpern gekennzeichnet ist. Klinisches Leitsymptom sind Sklerosierungen der Haut an den Fingern und Zehen mit der Tendenz zur zentripetalen Ausbreitung. Ein Raynaud-Phänomen ist regelmäßig nachweisbar.

- **Epidemiologie.** Die Sklerodermie ist mit einer Inzidenz von ca. 10–20 Neuerkrankungen auf 1 Mio. Einwohner eine seltene Erkrankung. Sie tritt vorwiegend zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auf. Frauen sind 7- bis 12-mal häufiger betroffen als Männer.

- **Formen.** Die Krankheit existiert in verschiedenen Unterformen.

Die *diffuse Sklerodermie* ist durch einen ausgeprägten Hautbefall gekennzeichnet, der in der Regel über die Handgelenkgrenzen hinausgeht und den Stamm einbeziehen kann. Diese Variante weist häufiger eine Herz- und Nierenbeteiligung auf als die limitierte Form. Als Indikatoren für eine Herzbeteiligung gelten die Erhöhung der Creatinkinase (CK) und das Auftreten von ventrikulären Rhythmusstörungen. Die renale Krise ist Ausdruck rasch auftretender okkludierender Veränderungen der renalen Mikrozirkulation und äußert sich in einer exzes-

siven Blutdruckerhöhung, verbunden mit einem akuten Nierenversagen. Auslöser kann eine vorangegangene Therapie mit Steroiden in hoher und mittelhoher Dosierung sein.

Die *limitierte Sklerodermie* verläuft oft weniger aggressiv. Auch abortive Verläufe sind möglich, bei denen es lediglich zu einem Raynaud-Phänomen und einer leichten Sklerodaktylie kommt. Eine Lungenfibrose und eine pulmonalarterielle Hypertonie können jedoch ebenso häufig auftreten wie bei der diffusen Sklerodermie. Eine Sonderform der limitierten Sklerodermie stellt das *CREST-Syndrom* dar. Dieses Akronym beschreibt das Zusammentreffen einer Calcinosis cutis, eines Raynaud-Phänomens, von Störungen der Ösophagusmotilität, einer Sklerodaktylie und des Auftretens von Teleangiektasien im Gesicht und am Körperstamm.

Eine seltene Unterform der Sklerodermie ist durch das Auftreten von *Autoantikörpern gegen RNase-III* gekennzeichnet. Hier finden sich zusätzlich häufiger gastrale arteriovenöse Ektasien (GAVE-Syndrom) sowie Malignome, insbesondere Mammakarzinome.

- **Klinischer Verlauf.** Oben genannten Sklerodermieformen gemeinsam ist das Auftreten von akralen Ulzera, die sich an den Fingern, aber auch an den Zehen entwickeln können. Die Ulzera können sehr diskret sein („Rattenbissnekrosen“), jedoch auch zu Nekrosen des Fingerendgliedes oder des ganzen Fingers führen (► Abb. 35.19a). Auch im Gesicht finden sich Veränderungen, die beiden Sklerodermie-Typen gemeinsam sind (► Abb. 35.19b). Dazu gehören die Mikrostomie mit perioraler Fältelung, die Entwicklung von Teleangiektasien sowie einer Zungenbandsklerose und die durch die Sklerosierung der Gesichtshaut hervorgerufene mimische Starre.

Manifestationen am Bewegungsapparat sind typisch: Neben echten Arthritiden, die vor allem in der frühen Phase der Erkrankung auftreten, kann die Sklerosierung der gelenknahen Haut ausgeprägte Kontrakturen verursachen, die Finger und Hände, aber auch Ellenbogen und Schultergelenke einbeziehen können (► Abb. 35.19a). Die diffuse Form führt in aktiven Phasen zu subklinischen Entzündungen von Sehnen und Sehnenansätzen, die sich bei der Palpation als subkutane Krepitation ertasten lassen. Darüber hinaus kann bei der diffusen Sklerodermie eine Myopathie nachweisbar sein, die sich in einer Muskelschwäche äußert und mit einer CK-Erhöhung einhergeht.

- **Diagnostik.** Die Sklerodermie ist bei voll ausgeprägtem Krankheitsbild eine Blickdiagnose. Für frühe und discrete Formen und für die Abschätzung der Prognose ist der Nachweis typischer *Autoantikörper* richtungsweisend. Die häufigsten Antikörper sind gegen Zentromer-Proteine, gegen DNA-Topoisomerase und gegen RNase-III-Protein gerichtet. Sklerodermiepatienten weisen in der Regel nur einen dieser Antikörper auf. Bei Patienten

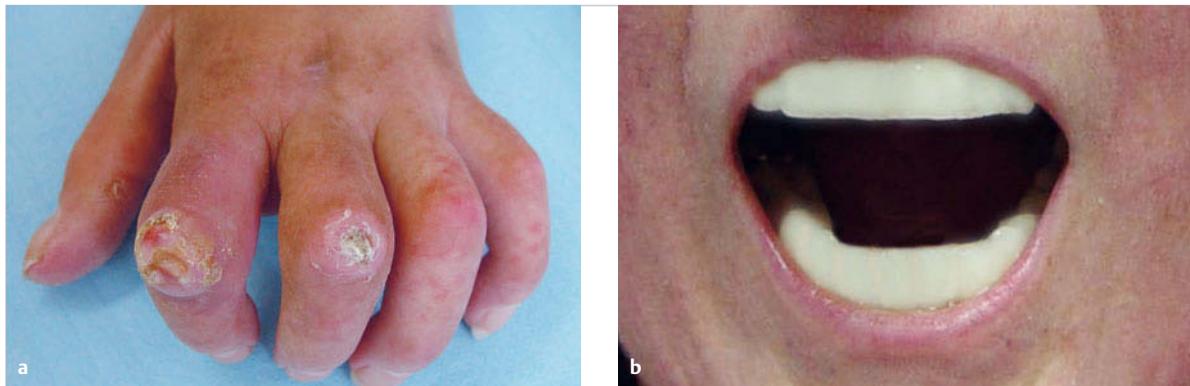


Abb. 35.19 Sklerodermie.

- a Massive Sklerodaktylie, Beugekontraktur der Finger und akrale Ulzera.
- b Mikrostomie und behinderte Mundöffnung, Schwund des Lippenrots.

mit Antikörpern gegen DNA-Topoisomerase liegt häufiger die diffuse Form, bei Patienten mit Zentromer-Antikörpern in der Regel die limitierte Variante vor.

Für die Frühdiagnostik des Krankheitsbildes ist die *Kapillarmikroskopie der Nagelfalze* hilfreich. Patienten mit einem Raynaud-Phänomen als Ausdruck einer Sklerodermie zeigen früh eine charakteristische Bildung von Megakapillaren und von Blutungen in das Kapillarbett, im späteren Verlauf entwickeln sich avaskuläre Felder.

Zur Basisdiagnostik der Sklerodermie gehört neben der Kontrolle der Lungenfunktion mit Diffusionskapazität das Screening auf eine pulmonalarterielle Hypertonie mittels Echokardiografie. Bei Verdacht auf eine kardiale Mitbeteiligung liefert ein 24-h-EKG Hinweise auf maligne Rhythmusstörungen.

### 35.7.3 Mixed connective Tissue Disease (MCTD, Sharp-Syndrom)

#### Merke

Das MCTD ist eine Kollagenose, die Merkmale einer rheumatoïden Arthritis, einer Sklerodermie, einer Dermatomyositis/Polymyositis und/oder eines systemischen Lupus erythematoses aufweisen kann. Der Verlauf kann sehr variabel und durch Merkmale einer der genannten Autoimmunerkrankungen weitgehend geprägt sein.

M!

► **Klinik.** Wie bei der Sklerodermie findet sich sehr häufig ein Raynaud-Phänomen. Die Arthritiden entsprechen in ihrem Verteilungsmuster einer rheumatoïden Arthritis. Häufig findet sich eine Sklerodaktylie. Das MCTD verläuft in aller Regel milder als die Sklerodermie oder der SLE. Gefürchtet ist jedoch das Auftreten einer pulmonalarteriellen Hypertonie.

► **Diagnostik.** Der Verdacht auf ein MCTD wird bei Patienten mit Gelenkzündungen, Zeichen einer Myositis, einer Sklerodaktylie und/oder einem Raynaud-Syndrom gestellt. Hochtitrige antinukleäre Antikörper sind typisch. Per definitionem ist der Nachweis von Antikörpern gegen U1-nRNP in hoher Konzentration für die Diagnosestellung notwendig. Dieser Autoantikörper findet sich jedoch auch bei anderen Kollagenosen. Ein ausgeprägter Komplementverbrauch und das Auftreten einer Nephritis sprechen eher für das Vorliegen eines SLE als für ein MCTD. Die kapillarmikroskopischen Veränderungen entsprechen denen der Sklerodermie.

## 35.8 Arthrosen

Unter Arthrose versteht man einen degenerativen Gelenkprozess, der durch angeborene und erworbene Ursachen ausgelöst werden kann (► Tab. 35.10). An der Pathogenese sind mechanische und/oder metabolische Schädigungen des Gelenkknorpels und entzündliche Veränderungen in der Synovialmembran beteiligt. Eine Mitreaktion des Knochens führt zur Bildung von Exophyten und der Sklerosierung des subchondralen Knochengewebes (► Abb. 35.20a).

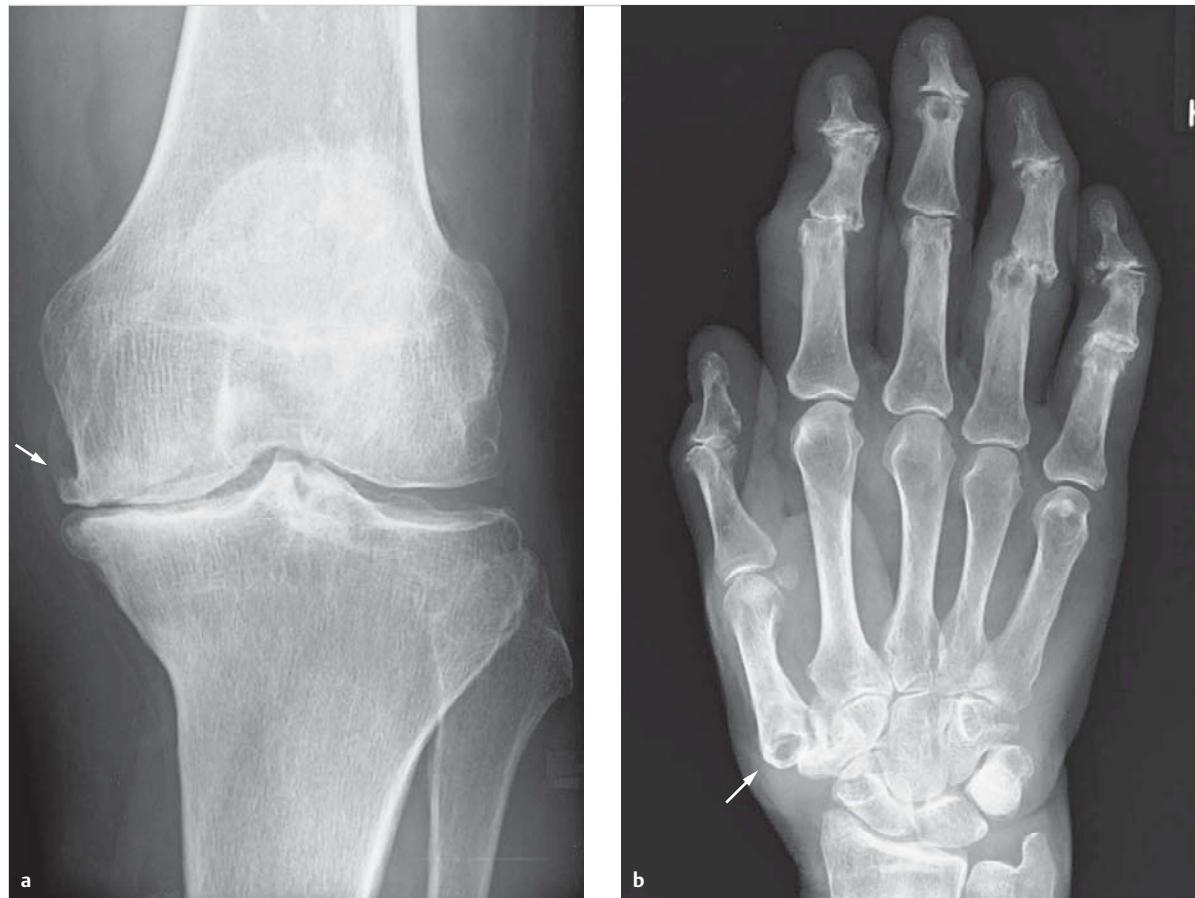


Abb. 35.20 Arthrose.

- a Mediale Gonarthrose mit Gelenkspaltverschmälerung, Verdichtung des gelenknahen Knochens und Bildung von Exophyten (Pfeil).
- b Schwere, erosive Fingerpolyarthrose vom Typ Heberden (Fingerendgelenk) und Bouchard (Fingermittelgelenk). Außerdem Rhizarthrose (Daumensattelgelenk) mit gelenknaher Zyste (Pfeil).

Tab. 35.10 Ursachen von Arthrosen (Auswahl).

Ursache	Beispiele
hereditäre Erkrankungen von Knorpel und Gelenken	Chondrodysplasie, Hüftgelenkdysplasie
metabolische Erkrankungen	Alkaptonurie, Chondrokalzinose, Hämochromatose
exogene Faktoren	Übergewicht, Bewegungsmangel, Leistungssport, berufliche Überlastung
Wachstums- und Durchblutungsstörungen von Knorpel und Knochen	Epiphysiolysis capitis femoris, aseptische Knochennekrosen
erworbenen Gelenkerkrankung	Sekundärarthrose bei entzündlichen Gelenkerkrankungen

### Merke

Arthrosen sind die häufigsten krankhaften Veränderungen an den Gelenken. Ihre Prävalenz steigt nach dem 50. Lebensjahr vor allem bei Frauen stark an.

M!

Die jährliche Inzidenz klinisch manifestierter Arthrosen an Finger-, Hüft- und Kniegelenken beträgt bei Frauen zwischen 70 und 80 Jahren etwa 400, 500 und 1100 von 100 000, bei Männern liegen diese Zahlen bei 200, 300 und 700 pro 100 000.

Die klinischen Symptome der Arthrosen sind variabel (s. ▶ Tab. 35.2) und korrelieren nur schwach mit der Schwere der degenerativen Veränderungen im Röntgenbild.

► **Diagnostik.** Die Diagnose wird klinisch und radiologisch gestellt. Röntgenbilder zeigen die knöcherne Mitreaktion und den Schwund des Gelenkspaltes an (▶ Abb. 35.20a). Die Analyse des Gelenkpunktats erbringt entweder einen zellarmen Befund oder eine gering- bis mittelgradige Zellvermehrung, Letztere vor allem bei aktivierten Arthrosen.

### 35.8.1 Sonderform Fingerpolyarthrose

#### Merke

M!

Die Fingerpolyarthrose ist bei Frauen nicht eindeutig mit exogenen Überlastungsfaktoren vergesellschaftet und weist eine starke hereditäre Komponente auf. Frauen haben wesentlich häufiger als Männer eine Arthrose der Fingerendgelenke (Heberden-Arthrose), die vor allem Zeige- und Mittelfinger symmetrisch betrifft.

Eine Arthrose der Fingermittelgelenke (Bouchard-Arthrose) tritt bei 30 % der Frauen mit einer Heberden-Arthrose zusätzlich auf (► Abb. 35.20b und ► Abb. 35.21), ihr isoliertes Vorkommen ist bei beiden Geschlechtern möglich. Schwere mechanische Beanspruchung der Hände führt bei Männern eher zur Arthrose der Fingergrund- und Handgelenke.

Heberden- und Bouchard-Arthrose können weitgehend symptomlos bleiben. Die Arthrose des Daumensattelgelenks (Rhizarthrose) ist jedoch regelmäßig schmerhaft und beeinträchtigt die Handfunktion aufgrund der prominenten Bedeutung des Daumens stärker als andere Arthrosen an der Hand (► Abb. 35.20b).

## 35.9 Arthropathien bei Stoffwechselerkrankungen

► **Hämochromatose-Arthropathie.** Bei der genetisch bedingten Hämochromatose kommt es durch eine erhöhte intestinale Eisenabsorption zu einer vermehrten EisenSpeicherung. Bei Frauen manifestiert sich die Erkrankung seltener und später, bedingt durch den menstruationsbedingten Eisenverlust. Etwa 70 % aller Patienten entwickeln Symptome zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr.

Das *klinische Bild* der Hämochromatose-Arthropathie lässt sich von einer Arthrose nicht immer sicher trennen und korreliert nicht mit dem Grad der Eisenspeicherung. Charakteristisch ist der Befall von MCP-Gelenken, insbesondere der MCP II und III. Häufig sind Hand-, Schulter- und Hüftgelenke beteiligt. Zusätzlich zu arthrosetypischen Schmerzen treten Tenosynovialitiden und Pseudogichtanfälle auf.

Typische, aber nicht spezifische *radiologische Zeichen* sind der Befall der MCP-Gelenke II und III mit Gelenkspaltverschmälerung und hakenförmigen Osteophyten. Bei mehr als der Hälfte aller Hämochromatose-Patienten findet sich die radiologischen Zeichen einer Chondrokalzinose.

► **Arthropathie bei Hyperlipoproteinämie.** Bei der familiären Hypercholesterinämie kommt es zur Entwicklung von Sehnenxanthomen, bevorzugt an den Achillessehnen



**Abb. 35.21 Heberden- und Bouchard-Arthrose.** Knöcherne Verbreiterung des Fingerendgelenks des Zeigefingers bei Heberden-Arthrose, Achsenabweichung und knöcherne Verbreiterung des Fingermittelgelenks des Mittelfingers bei Bouchard-Arthrose.

35

und den Strecksehnen der Finger (► Abb. 35.22). Diese können mit einer schmerhaften Tendinitis einhergehen und differenzialdiagnostisch an Rheumaknoten denken lassen.

► **Arthropathie bei Ochronose.** Bei der sehr seltenen Stoffwechselerkrankung Ochronose (Alkaptonurie, Prävalenz unter 1 : 1 Mio.) fehlt die Homogentisinsäure-Oxidase. Die vermehrt anfallende Homogentisinsäure (als Abbauprodukt von Phenylalanin) lagert sich u.a. in Knorpel und Bandscheiben ab. Merkmalsträger leiden unter Lumbalgien und Verformungen der Wirbelsäule sowie einer früh einsetzenden Arthropathie, die wie schwere arthrotische Veränderungen großer Gelenke imponiert. Auffällig sind die Dunkelfärbung des Urins nach längerem Stehen sowie die Verfärbung von Skleren und Haut durch Homogentisinsäure.

## 35.10 Andere Arthropathien

► **Amyloidarthropathie.** Amyloide sind unlösliche Proteinkomplexe, die sich in Organen ablagern und deren Funktion beeinträchtigen.

#### Merke

M!

Die Amyloidose existiert als (seltene) hereditäre und (häufigere) erworbene Formen, die je nach Art des Amyloids überwiegend als Nephropathie, Polyneuropathie, Kardiomyopathie oder Arthropathie imponieren.



Abb. 35.22 Sehnenxanthome bei familiärer Hypercholesterinämie.

- a An der Strecksehne des Zeigefingers.
- b An den Achillessehnen.

Zu den erworbenen Amyloidoseformen, die eine Arthropathie verursachen, gehören vor allem die AL-Amyloidose bei Leichtketten-Plasmozytom und monoklonalen Gammapathien, sowie die durch  $\beta_2$ -Mikroglobulin-Ablagerungen verursachte Amyloidarthropathie von Dialysepatienten. Die Klinik ist vielfältig und reicht von polyartikulären Schmerzen bis zur destruktiven Arthropathie großer Gelenke.

Die Diagnose wird *histologisch* durch den Nachweis der Amyloidablagerungen in Organ- und Synovialisbiopsaten gestellt.

► **Pigmentierte villonoduläre Synovialitis.** Die pigmentierte villonoduläre Synovialitis (PVNS) ist durch eine langsam progressive, wenig schmerzhafte Schwellung eines Gelenks oder einer Sehnenscheide gekennzeichnet. Subklinische Hämorragien in das Gelenk werden als mögliche Auslöser diskutiert. Häufig ist das Knie betroffen. Die oft wie ein freier Gelenkkörper imponierende Synovialitis kann zu Bewegungseinschränkungen oder Blockierungen des Gelenks führen.

Die Diagnose einer PVNS wird oft durch die MRT gestellt, die Hämosiderineinlagerungen im T2-Bild sichtbar macht. Der Nachweis dieser Ablagerungen führt auch zur histologischen Diagnose.

► **Bei endokrinologischen Erkrankungen.** Gelenksymptome treten bei einer Reihe von endokrinologischen Erkrankungen auf. Gelegentlich führen die Symptome am

Tab. 35.11 Arthropathien bei endokrinologischen Störungen.

endokrinologische Erkrankung	Arthropathie
Diabetes mellitus	diabetische Cheiropathie, DISH: diffuse idiopathische Skeletthyperostose (Morbus Forestier)
Hyperthyreose	Gelenkschmerzen, Muskelschwäche, Akropachie
Hypothyreose	Gelenkschmerzen, Muskelschwäche
Akromegalie	Knochen- und Periostproliferation, Knorpeldegeneration, Muskelschwäche
Hyperkortisolismus	Gelenk- und Muskelschmerzen, Muskelatrophie, Sehnenrupturen
Hyperparathyreoidismus	Chondrokalzinose, Knochenschmerzen, Synovialitis

Bewegungsapparat zur Diagnose der endokrinologischen Störung (► Tab. 35.11). Die häufigste endokrinologisch bedingte Arthropathie ist die diabetische Cheiropathie, gekennzeichnet durch Schmerzen und Spannungsgefühl der kleinen Gelenke der Hände, eine Verquellung des Bindegewebes mit behinderter Fingerstreckung und -beugung und der Sehnenscheiden mit der Entwicklung eines Karpaltunnelsyndroms.

► **Neuropathische Osteoarthropathie.** Störungen der Tiefen- und Oberflächensensibilität können zu einer Osteoarthropathie führen, die durch Subluxationen, Gelenk-

M!



Abb. 35.23 Neuropathische Osteoarthropathie. Ursache ist eine schwere diabetische Polyneuropathie.

instabilität, Knochenresorption, aber auch periostale Knochenneubildung und Osteosklerose gekennzeichnet ist (► Abb. 35.23). Klinisch finden sich trophische Ulzera und Gewebsnekrosen, der Schmerz ist aufgrund der verminderten Sensibilität oft gering. Hauptursache ist die diabetische Polyneuropathie.

## 35.11 Rheumatische Erkrankungen ohne konstanten Gelenkbezug

### 35.11.1 Polymyalgia rheumatica

Die Polymyalgia rheumatica (PMR) ist eine typische Erkrankung des höheren Lebensalters. Zwei Drittel der Betroffenen sind Frauen. Die Pathogenese ist unbekannt, höhere Prävalenzraten in den nördlichen Regionen weisen auf exogene Faktoren hin.

► **Klinik.** Die PMR beginnt oft relativ plötzlich.

#### Merke

Leitsymptom der PMR ist ein dumpfer Schmerz im Bereich des Nackens sowie der Schultern und Oberarme, der unerträgliche Ausmaße erreichen kann. Beckengürtel und Oberschenkel sind häufig betroffen. Eine Morgensteifigkeit kann stundenlang anhalten.

35

Hinzu kommen Krankheitsgefühl, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und subfebrile Temperaturen. Die aktive Beweglichkeit der Schultergelenke kann beeinträchtigt sein, die Oberarmmuskulatur ist druckschmerhaft.

Auch wenn die klinische Untersuchung oft keine Arthritiden dokumentiert, finden sich sonografisch häufig eine Bursitis subdeltoidea und subacromialis sowie eine Synovitis des Schultergelenks oder eine Bizepssehnen-Tenosynovialitis. Eine nicht erosive, selbstlimitierende und asymmetrische periphere Arthritis mit Bevorzugung der Knie- und Handgelenke sowie eindrückbare Ödeme der Hand illustrieren die Verwandtschaft der PMR mit LORA und zum RS3PE-Syndrom (s. Kap. 35.3.1). Außerdem existieren Überlappungen zur Arteriitis temporalis.

► **Diagnostik.** Die Blutsenkungsgeschwindigkeit und der CRP-Spiegel sind fast immer deutlich erhöht. Weitere richtungsweisende Laborbefunde finden sich nicht. Die Sonografie sichert die o.g. Gelenkveränderungen. Bei parallel vorliegenden Kopf- und Kauschmerzen muss eine Arteriitis temporalis durch Duplexsonografie ausgeschlossen werden.

#### Merke

Diagnostisch verwertbar ist das rasche Ansprechen der PMR auf Kortikosteroide.

M!

## 35.11.2 Fibromyalgie-Syndrom

Die Prävalenz des Fibromyalgie-Syndroms (FMS) wird mit bis zu 3 % in westlichen Industriestaaten angegeben, und betrifft mehrheitlich Frauen in den mittleren Lebensjahren.

► **Klinik.** Typisch ist ein muskelkaterartiger Schmerz mit großflächiger Ausbreitung, der Sehnenansätze, Muskulatur und Gelenke betrifft. Der Schmerz ist dauerhaft nachweisbar, auch wenn seine Intensität wechselt und die Lokalisationsschwerpunkte wandern können.

#### Merke

Müdigkeit, Schlafstörungen, depressive Verstimmungen und assoziierte Befindlichkeitsstörungen weisen auf die Verwandtschaft des FMS zu somatoformen Schmerzstörungen und psychosomatischen Erkrankungen hin.

Analgetika und physiotherapeutische Maßnahmen sind in aller Regel nur kurzzeitig hilfreich.

► **Diagnostik.** Charakteristisch ist das Fehlen laborchemischer oder bildgebender Auffälligkeiten. Bei eindeutiger Klinik sind ausführliche diagnostische Prozeduren nicht ergiebig und eher kontraproduktiv.

### 35.11.3 Periarthropathien

Entzündliche und degenerative Veränderungen an Gelenken können auch die das Gelenk umgebenden Strukturen betreffen: Gelenkkapsel, Schleimbeutel, Sehnenansätze und die gelenknahe Muskulatur. Auslöser sind neben entzündlich-rheumatischen Erkrankungen auch chronische Überlastungen und metabolische Erkrankungen wie die Chondrokalzinose oder die Amyloidose.

V

#### Sonderform: Periarthropathia humeroscapularis

Die Schulter hat als stark muskelgeführtes Gelenk den größten Bewegungsumfang aller großen Gelenke. Störungen im Kapsel- und Bandapparat können sich schmerhaft und funktionsbeeinträchtigend auswirken. Verkalkungen, (Teil-)Rupturen oder Ansatzentzündungen der die Rotatorenmanschette bildenden Muskeln führen zu beeinträchtigter Abduktion (M. supraspinatus, „Schmerzhafter Bogen“, „Painful Arc“), Innenrotation (M. subscapularis) oder Außenrotation (M. infraspinatus).

##### Merke

M!

Eine Entzündung der Gelenkkapsel (adhäsive Kapsulitis) kann akut zur stark schmerhaften Abduktionshemmung der Schulter führen („Frozen Shoulder“). Schrumpfungsprozesse der Kapsel nach Immobilisation, Trauma und Entzündung bewirken ebenfalls eine Blockade der Abduktion.

► **Diagnostik.** Hilfreich für die Diagnostik ist neben dem konventionellen Röntgen und der MRT vor allem die Arthrosonografie, die Tendovaginitiden, Bursitiden und Verkalkungen sichtbar macht und eine subakromiale Enge im Funktionstest nachweisen kann.

### 35.11.4 Enthesiden

Als Enthese wird die Verankerung einer Sehne im Knochen bezeichnet. Enthesen werden von Periost umschlossen, das in das Peritendineum übergeht, sind stark innerviert und somit schmerzempfindlich. Reizzustände können durch lokale Überbeanspruchungen, aber auch durch Entzündungen z.B. im Rahmen einer Spondyloarthritis auftreten.



Abb. 35.24 Enthesitis bei Psoriasis-Arthritis. Enthesitis des Achillessehnenansatzes und der Plantaraponeurose.

##### Merke

M!

Beispiele für eine Enthesitis sind die Achillodynie, die häufige Epicondylitis der Ellenbogengelenke oder eine Enthesitis der Ansätze der ischiokruralen Muskulatur.

► **Klinik und Diagnostik.** Klinische Merkmale sind ein lokaler Druckschmerz mit Ausstrahlung in die zugehörigen Muskeln sowie eine Verschlimmerung durch Dehnung, Belastung und thermische Reize.

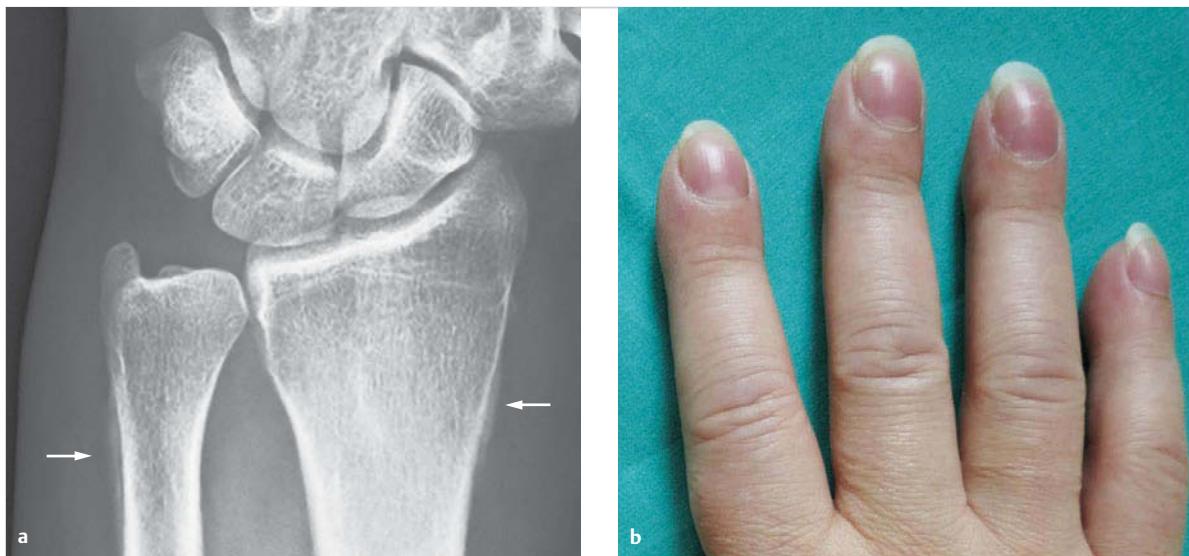
Das Röntgenbild kann unauffällig sein, einen kortikalisierten Sehnenansatzsporn oder einen unscharf begrenzten, entzündlichen Knochensporn zeigen (► Abb. 35.24).

### 35.11.5 Polychondritis

Diese Erkrankung kann primär oder sekundär – als Komplikation einer systemischen Vaskulitis oder einer Kollagenose – auftreten. Sie führt zur Entzündung des hyalinen Knorpels der Ohrmuschel, der Nasenscheidewand und/oder der Trachea. Bei letzterer Lokalisation besteht die Gefahr einer entzündlichen Trachealstenose. Eine Komplikation ist die Entwicklung einer ein- oder beidseitigen Skleritis. Richtungsweisende Laborbefunde existieren nicht.

### 35.11.6 Paraneoplastische rheumatische Syndrome

Maligne Tumoren können Gelenke infiltrieren, in Gelenke metastasieren, aber auch indirekt gelenkbezogene Schmerzen verursachen. Ein Beispiel ist der Pancoast-Tumor, der als apikal lokalisiertes Bronchialkarzinom durch Infiltration der Plexusnerven zu Schmerzen in Schulter und Arm sowie zu Paresen und Parästhesien führen kann.



**Abb. 35.25 Hypertrophische Osteoarthropathie Pierre-Marie-Bamberger.** Patientin mit Bronchialkarzinom.

- a Periostproliferationen (Pfeile).
- b Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel.

Die Ablagerung von Amyloid in Gelenke tritt häufig beim Leichtketten-Plasmozytom auf. Maligne Tumoren und hämatologische Erkrankungen können rheumatische Erkrankungen auslösen (Beispiel: Dermatomyositis bei Malignom) oder imitieren (Beispiel: PMR bei einem myelodysplastischen Syndrom).

### Sonderform: hypertrophische Osteoarthropathie

Dieses Krankheitsbild tritt häufig bei malignen Tumoren, vor allem Bronchialkarzinomen auf, kann aber auch ohne malignen Hintergrund ablaufen. Leitsymptome sind Arthralgien und/oder Arthritiden kleiner und großer Gelenke, die mit der Bildung von Trommelschlegelfingern und Uhrglasnägeln einhergehen. Der typische Röntgenbefund zeigt periostale Knochenneubildungen an langen Röhrenknochen (► Abb. 35.25).

## Literatur

### ► Übersichts- und Originalarbeiten

- [1] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569–2581
- [2] Coulson EJ, Hanson HJ, Foster HE. What does an adult rheumatologist need to know about juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 2155–2166
- [3] Gladman DD. Clinical features and diagnostic considerations in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41: 569–579
- [4] Khanna PP, Fitzgerald J. Evolution of management of gout: a comparison of recent guidelines. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27: 139–146
- [5] Nelson AE, Allen KD, Golightly YM et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43: 701–712

### ► Leitlinien

- [6] Kiltz U, Rudwaleit M, Sieper J et al. DGRh-S 3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, 4. Klassifikations- und Diagnosekriterien. *Z Rheumatol* 2014; 73 (Suppl. 2): 40–43
- [7] Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1–26

## Kapitel 36

### Rücken-/Kreuzschmerz

36.1	Überblick und Einteilung	1178
36.2	Differenzialdiagnostisches Management	1181
36.3	Anatomie und Strukturpathologie der Lendenwirbelsäule	1186
36.4	Neurophysiologie, Funktion	1189
36.5	Nosologie	1191
36.6	„Psychosomatisch“ bedingte Beschwerden	1196
36.7	Segmentale viszerovertebrale Verbindungen und ihre differenzialdiagnostische Relevanz	1197



# 36 Rücken-/Kreuzschmerz

H.-A. Locher, U. W. Böhni, W. von Heymann

## 36.1 Überblick und Einteilung



### Kernpunkte

- BWS und LWS weisen eigene Erkrankungen auf, stellen darüber hinaus aber auch eine Projektionsfläche für eine Unzahl von sehr unterschiedlichen Störungen dar, was eine äußerst breite differenzialdiagnostische Palette bewirkt.
- Der Rücken-/Kreuzschmerz ist ein zunehmendes volkswirtschaftliches Problem, auch wenn die meisten Ursachen nicht lebensgefährlich sind.
- Die meisten differenzialdiagnostisch relevanten Ursachen können durch ausführliche Anamnese und exakte klinische, d. h. auch manual-medizinische Untersuchung identifiziert werden; die apparative Diagnostik kommt erst in 2. Linie zum Einsatz.
- Der für den Patienten im Vordergrund stehende Schmerz neigt zu einer raschen und häufigen Chronifizierung mit Aufhebung der Segmentgrenzen, was die Differenzialdiagnose und die Therapie erschwert; eine rasche, ursachenbezogene Schmerztherapie ist daher das wichtigste Ziel.
- Besonders häufig besteht ein Beinschmerz als zweites Leitsymptom.
- Nicht sicher zuordnbare lumbale Rückenschmerzen, eine reversible segmentale Dysfunktion ohne Läsion, Rippendysfunktion, eine Diskusdegeneration mit Stenosē des Foramen intervertebrale, ein myofaszialer Schmerz aus der lumbalen oder glutäalen Muskulatur, eine Bewegungs-Kontroll-Dysfunktion (ungenügende Stabilisationsfähigkeit), eine SIG-/Symphysen-Dysfunktion und aktivierte Spondylarthrose stellen besonders häufige Diagnosen bei Rückenschmerzen dar. Viel seltener, aber gefürchtet und folgenreich, sind ein akuter Diskusprolaps oder eine eitrige Spondylodiszitis, eine Claudicatio spinalis bei Spinalstenose, Wirbelmetastasen oder Wirbel-Tuberkulose.
- Red Flags wie ein Alter < 20 oder > 50 Jahre, Zunahme oder Persistenz der Beschwerden trotz Therapie, schlechter Allgemeinzustand, Fieber oder Nachtschweiß, systemisches Unwohlsein, Gewichtsverlust, Nachtschmerz, Ruheschmerz, inadäquates Trauma, ausgeprägte neurologische Ausfälle bis hin zu Blasen-Mastdarm-Störungen oder Lähmungen in den Beinen, systemische Steroidmedikation, Hinweise auf bekannte tumoröse oder entzündlich rheumatische Erkrankungen, persistierender Verlust der lumbalen Flexionsbeweglichkeit und Immunsuppression, Glukokortikide, i. v. Drogen oder Osteoporose weisen auf seltenerne, aber folgenreiche Diagnosen, die bereits früh einer weiteren Abbklärung bedürfen, hin.



### Definition

Werden Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule zwischen dem 1. Brustwirbel und dem 5. Sakralwirbel angegeben, wird üblicherweise das Wort *Rückenschmerz* verwendet. Zwischen LWK1 und S5 spricht man heute genauer von *Kreuzschmerz*. Da beide Entitäten im Wesentlichen denselben Kriterien folgen, wird im Weiteren von Rücken-/Kreuzschmerz (RS/KS) die Rede sein.

### 36.1.1 Epidemiologie und Ursachen

Rücken-/Kreuzschmerzen sind eine Volkskrankheit. Die Punktprävalenz beträgt 33 %, die Jahresprävalenz 65 % und die Lebensprävalenz 84 % im Durchschnitt der westlichen Industrienationen. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer. Im primärärztlichen und fachärztlichen Bereich gehören RS/KS zu den häufigsten Ursachen für Inanspruchnahme ärztlicher Hilfe und stellen bei Männern den häufigsten und bei Frauen den zweithäufigsten Grund für Arbeitsunfähigkeit dar. Wirbelsäulerkrankungen verursachen fast 20 % aller Neuzugänge bei Berufs- und Erwerbsunfähigkeitsrenten. Zwischen 1980 und 2000 lässt sich ein fast 100 %iger Zuwachs dieser Diagnosen bei Frühberentung feststellen mit nur geringfügig rückläufiger Tendenz in den letzten 15 Jahren. Direkte und indirekte Krankheitskosten werden heute allein in Deutschland für die ICD-10-Diagnosegruppen M45 bis M54 auf annähernd 20 Mrd. Euro geschätzt.

► **Warum ist das so?** RS/KS sind von allen mit Schmerzen einhergehenden Störungen der Gesundheit mit großem Abstand die komplexesten. Unstrittig erkennen wir als Ursache in vielen Fällen biologisch-anatomisch-mechanische Faktoren, die moduliert werden von biochemisch-neurophysiologischen Prozessen und lebensgeschichtlich-psychosozialen Konstellationen. Die diagnostische Herausforderung entsteht dadurch, dass alle Faktoren sich in nicht vorhersagbarer Weise wie komplexe Systeme im Sinne der Physik verhalten und in sehr unterschiedlicher Gewichtung der Einzelemente das Gesamtbild bestimmen können.

Diese Betrachtung lässt die immer noch sehr verbreitete Einteilung von RS/KS in *spezifische* und *nicht spezifische* Schmerzen in den Hintergrund treten. Natürlich sind Fraktur, bakterielle Spondylitis oder Tumormetastase offensichtliche und pathogenetisch relativ eindeutig zuzuordnende Entitäten. Chronische Ligamentreizung, peristrale Überlastung, artikuläre Dysfunktion oder schmerzhafte Verspannung der Muskulatur durch falsche Ansteuerung fehlkoordinierter Efferenzen sind im Hinblick

**Tab. 36.1** Differenzialdiagnosen von Schmerzen an Rumpf und Beinen.

	Art	Dauer	Lokalisation
Brustschmerz	akutes Koronarsyndrom	akuter Beginn	retrosternal, ausstrahlend
	Lungenembolie	langsamer Beginn, evtl. rezidivierend	retrosternal, ausstrahlend, mit Luftnot
	Aortendissektion	akuter Beginn	retrosternal/abdominal, ausstrahlend
Intervertebralgelenksdysfunktion	lokal begrenzter Muskel- und Gelenkschmerz	über 6–12 h aufbauend	lokal stechender, bewegungs- und belastungshängiger Schmerz
Rippendiffunktion	atmabhängiger Thoraxschmerz, evtl. präkordialer Schmerz	über 6–12 h aufbauend	stechender, ringförmiger Schmerz, atmabhängig
Virusinfektion: Herpes zoster	Interkostalneuralgie	über Tage aufbauend	brennend-juckend, ringförmig; Exanthem um Tage verzögert
viszerovertebrale Reaktionen	chronische Inflammation oder Neoplasie abdominaler/thorakaler Organe	über Tage/Wochen aufbauend	ziehender RS/KS, rezidivierend, untere BWS und LWS, resistent gegen manuelle Therapie
Beckenboden	Urogenitalinfekte	Tage	lumbosakral, ausstrahlend
Iliosakralgelenk	SIG-Dysfunktion, DD: entzündliche Spondarthropathie	meist > 24 h	lumbosakral bis glutäal
N. ilioinguinalis	imminente Leistenhernie	Tage	lumbal und inguinal
N. cutaneus femoris lateralis	Meralgia paraesthetica	nachts, Sitzposition	lumbal und lateraler Oberschenkel
neuropathischer Beinschmerz	Diskusprolaps lumbal	akuter Beginn	kontinuierlich LWS bis Fuß, ggf. Verlust von Sensibilität und Motorik (Myotome, Dermatome)

BWS: Brustwirbelsäule, DD: Differenzialdiagnose, SIG: Sakroiliakalgelenk, LWS: Lendenwirbelsäule, RS/KS: Rücken-/Kreuzschmerz

auf den Schmerz genauso spezifisch, nur lassen sie sich bildgebend schlecht fassen und sind klinisch bisher mit niedrigen Kappa-Werten belegt. Unter Zugrundelegung von peripherer und zentraler Sensibilisierung sowie Betrachtungen hochzentraler Neuroplastizität werden die Grenzen hier fließend. Scheinbar eindeutige Diagnosen wie Spondylolisthesis, Bandscheibenvorfall oder Spinalstenose gehen mit extrem unterschiedlicher Schmerzintensität und ebenso unterschiedlicher funktioneller Beeinträchtigung einher.

Da auch viele Störungen innerer Organe im Sinne der metameren Konvergenz Schmerzen auf die Wirbelsäule projizieren können, kommt der differenzialdiagnostischen Betrachtung von Schmerzen am Achsenorgan besondere Bedeutung zu (► Tab. 36.1). ► Tab. 36.2 zeigt häufige und seltene, aber folgenreiche Ursachen des Leitsymptoms RS/KS sowie das Setting, in dem die Patienten meist vorstellig werden.

## 36.1.2 Leitlinien

Die enorme medizinische und volkswirtschaftliche Bedeutung des Phänomens KS/RS hat viele Verbände und Gesellschaften in Europa motiviert, möglichst evidenzbasierte Leitlinien zu erstellen, die sowohl Diagnostik wie auch Therapie auf wissenschaftliche Grundlagen stellen sollen. Offensichtlich lässt die Umsetzung der Leitlinien in die tägliche Versorgungspraxis noch viele Wünsche offen.

Die wichtigsten Leitlinien sind (Stand: 20.04.2016)

- Leitlinien der EU, COST B 13, European Guidelines for the management of acute and chronic nonspecific low back pain (2006). Im Internet: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3454540/pdf/586\\_2006\\_Article\\_1071.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3454540/pdf/586_2006_Article_1071.pdf) [13]
- Nationale VersorgungsLeitlinie Kreuzschmerz, BRD (2016). Im Internet: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/kreuzschmerz> [12]
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Empfehlungen zur Therapie von Kreuzschmerzen, 3. Aufl. (2007). Im Internet: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Kreuzschmerz.pdf>
- Leitlinie Kreuzschmerz der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (2003). Im Internet: [http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S 3-Leitlinien/LL-03\\_Kreuz\\_mod-007.pdf](http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S 3-Leitlinien/LL-03_Kreuz_mod-007.pdf) [11]

### Merke

Alle Empfehlungen für „nicht spezifische, nicht komplizierte und nicht chronifizierende RS/KS“ nach anamnestischem, klinischem und technischem Ausschluss von „Red Flags“ lauten im Wesentlichen gleichermaßen:

- keine frühe unkritische Bildgebung, keine unnötige Medikalisierung, keine invasive Therapie, keine passiv-



**Tab. 36.2** Häufigste und seltene, folgenreiche Ursachen des Leitsymptoms.

Ursachen	Inzidenz (Mehrfachnennung in Kombination)	Setting, in dem sich die Patienten überwiegend vorstellen
<b>häufigste Ursachen</b>		
segmentale Dysfunktion, reversibel, ohne Läsion	40–60 %	ambulant: Hausarzt, Orthopäde/Rheumatologe
Rippendysfunktion	10 %	ambulant: Hausarzt, Orthopäde/Rheumatologe
Diskusdegeneration mit Stenose des Foramen intervertebrale	5 %	ambulant: Hausarzt, Orthopäde/Rheumatologe, Neurologe
myofaszialer Schmerz aus lumbalen/gutälen Muskeln	25–30 %	ambulant: Hausarzt, Orthopäde/Rheumatologe
Bewegungskontrolldysfunktion (ungenügende Stabilisationsfähigkeit)	15 %	ambulant: Hausarzt, Orthopäde/Rheumatologe
Iliosakralgelenk-/ Symphysendysfunktion	35–40 %	ambulant: Hausarzt, Orthopäde/Rheumatologe
aktivierte Spondylarthrose	30 %	ambulant: Hausarzt, Orthopäde/Rheumatologe
<b>seltere, folgenreiche Ursachen</b>		
akuter lumbaler Diskusprolaps	< 3 %	ambulant oder stationär
akute Anulus-fibrosus-Ruptur	< 1 %	ambulant, selten stationär
eitrige Spondylodiszitis	< 1 %	stationär (selten ambulant)
Wirbelmetastasen	< 1 %	ambulant und stationär
Wirbelsäulentuberkulose	< 1 %	ambulant: Hausarzt
Herpes zoster	< 1 %	ambulant: Hausarzt
Claudicatio spinalis bei Spinalstenose	< 1 %	ambulant: Orthopäde/Rheumatologe, Neurologe
Spondylyse mit Spondylolisthesis	< 1 %	ambulant: Hausarzt, Orthopäde/Rheumatologe
Skoliose (>40°)	< 1 %	ambulant Orthopäde/Rheumatologe
diffuse idiopathische Skeletthyperostose (DISH)	< 1 %	ambulant: Orthopäde/Rheumatologe
Cauda-equina-Syndrom	< 1 %	stationär
instabile Wirbelkörperfraktur	< 1 %	stationär
Osteoporose mit Sinterung (evtl. mit Nervenkompression)	< 1 %	ambulant: Hausarzt, Orthopäde, Neurologe; selten stationär
Rippenfraktur	< 1 %	ambulant: Chirurg, Hausarzt, Orthopäde/Rheumatologe
Bandlaxität lumbosakral	< 1 %	ambulant: Hausarzt, Orthopäde/Rheumatologe
Diskusprolaps thorakal	< 1 %	ambulant: Hausarzt, Orthopäde/Rheumatologe
spinales Meningoem	< 1 %	ambulant: Hausarzt, Neurologe, Orthopäde/Rheumatologe
Seronegative axiale Spondylarthritis	< 1 %	ambulant: Orthopäde/Rheumatologe

ven Maßnahmen, keine Opioide, keine Immobilisierung,  
sondern umfassende Aufklärung über grundsätzliche Benignität des Leidens, WHO-Stufe-1-Analgetika, manuelle Medizin, möglichst im angestammten Raum aktiv bleiben.

► **Red Flags.** Unter „Red Flags“ versteht man Warnhinweise auf komplizierte oder gefährdende Kreuzschmerzen:

- Alter unter 20 oder über 50 Jahre
- Zunahme oder Persistenz der Beschwerden trotz Therapie

- schlechter Allgemeinzustand
- Fieber, Nachtschweiß, systemisches Unwohlsein
- Gewichtsverlust
- Nachtschmerz, Ruheschmerz
- adäquates Trauma
- ausgeprägte neurologische Ausfälle bis hin zu Blasen-Mastdarm-Störungen oder Lähmungen in den Beinen
- systemische Steroidmedikation
- Hinweise auf bekannte tumoröse oder entzündlich rheumatische Erkrankungen
- persistierender Verlust der lumbalen Flexionsbeweglichkeit
- Immunsuppression, Glukokortikoide, i. v. Drogen
- Osteoporose

## 36.2 Differenzialdiagnostisches Management

### 36.2.1 Schmerzanalyse

Keine diagnostische Entität erfordert eine so detaillierte Anamnese wie der RS/KS, weil keine mit Schmerzen einhergehende Erkrankung von derart vielen Faktoren abhängig ist und so multidimensional reguliert wird, wie der RS/KS.

#### Befragung und Untersuchung

Um möglichst planmäßig und standardisiert auf ein komplexes Schmerzphänomen zuzugehen, hat sich folgendes Ablaufschema bewährt:

- Gespräch/Befragung/Beobachtung
- klinisch-orthopädische, klinisch-neurologische, schmerzpalpatorische und funktionspalpatorische Untersuchung sowie Einsatz geeigneter bildgebender Verfahren und Laboruntersuchungen

Unter Bezug auf die Komplexe:

- Art und Aktivität der Nozigenatoren
- Umfang und Qualität der somatopsychischen Reflexantwort
- zeitliche und qualitative Entwicklung der Chronifizierungsmechanismen
- Kondition der inhibitorischen Systeme
- biografischer und soziopsychischer gegenwärtiger Status des Patienten

► **Anamnese und deren Bewertung.** Die Erhebung der Schmerzvorgeschichte ist ein immens wichtiger Vorgang, der Geduld und einen ausreichenden zeitlichen Rahmen erfordert. Im Falle der Notwendigkeit einer kurzen initialen Orientierung seien im Folgenden stichwortartig die wesentlichen Fragestellungen aufgezeigt:

- Wo? Wohin ausstrahlend? Wie weit?
- Seit wann? Wobei aufgetreten? Seither zugenommen?
- Wie verhält sich der Schmerz im Tagesverlauf? Nachts?
- Gibt es Unterschiede beim Sitzen, Gehen und Stehen?
- Gibt es Tätigkeiten, bei denen der Schmerz zunimmt?
- Früher schon solche oder ähnliche Schmerzen gehabt?
- Jahreszeitliche Häufung? Häufigkeit allgemein?
- Schon deswegen behandelt worden? Wie?
- Fachärztliche Intervention? Stationär? Einsatz von Großgeräten?
- Operationen?
- Medikamente? Injektionen? Katheter?
- Was fällt Ihnen noch zu Ihrem Schmerz ein?
- Warum glauben Sie persönlich, dass Sie diese Schmerzen haben?

Idealerweise sollte nicht Zeitdruck das Geschehen bestimmen, denn das Gespräch zwischen Patient und Arzt

behält auch heute eine überragende Bedeutung. Für den Arzt ist es oft nicht einfach, Motiv und Hintergründe des Patienten zu erkennen, die ihn den Kontakt mit dem Arzt haben suchen lassen. Die Vorstellung des Arztes und die Vorstellung des Patienten von der jeweiligen Krankheitssituation können auch nach intensivem verbalem Austausch durchaus sehr verschieden sein.

Wollten wir bei der Betrachtung der ärztlichen Situation Zeitdruck, Überlastung und mögliche intrapsychische Erscheinungen, wie Frustration und Bevormundung, vernachlässigen, bleibt doch auch in der idealen Gesprächssituation eine erhebliche grundsätzliche Andersartigkeit des Befindens des Gesprächspartners, der keine Schmerzen hat, gegenüber dem, der Schmerzen hat. Der Patient steht dabei vor der Schwierigkeit, dass er sehr wenig Einblick in die pathogenetischen Zusammenhänge eines Schmerzgeschehens hat und überdies unter dem Einfluss von Angst oder Sorge steht, dass der Schmerz, der ihn in der aktuellen Situation zum Arzt führt, auch etwas Bedrohliches oder Bösartiges in sich tragen könnte.

#### Merke

Ein gutes Gespräch kann überhaupt erst die Wege zum Erkennen differenzialdiagnostisch wichtiger Faktoren öffnen, die bei der Beurteilung der Gesamtsituation essenziell sein können. Der erfahrene Untersucher hat nach der Anamnese 95 % seiner Diagnose.



► **Spezifizierung subjektiver Phänomene.** Bei der Analyse von Kreuzschmerzen haben sich im Laufe der vielfachen Beobachtung folgende Zuordnungen ergeben und auch im therapeutischen Approach bewährheit:

- Schmerzverstärkung beim Husten und Niesen – Muskeln, primäre Hyperalgesie der tiefen somatischen Afferenzen, Prolaps
- Schmerzverstärkung beim Pressen zum Stuhlgang – Stau epiduraler Venen, radikuläre thekale Irritation, räumliche Enge im Spinalkanal
- Allodynie, Hyperästhesie, Hyperpathie – sekundäre Hyperalgesie, umfangreiche Aktivierung zentraler Chronifizierungsmechanismen
- Wassergefühl, Kältegefühl, Brennschmerz – sympathische Systemaktivierung, Hinweis auf neuropathische Schmerzkomponente
- Nachtschmerz in Ruhe – schwere organische Störung verschiedener Provenienz, Spondarthropathien
- Nachtschmerz beim Umdrehen – aktivierte Spondylarthrose, primäre Hyperalgesie der tiefsomatischen Nozizeptoren
- zunehmender Schmerz bei Ausdauerbelastung – segmentale Instabilität
- zunehmender Schmerz beim Sitzen – diskogene Schmerzen, Bandscheibenprotrusion, thekale Anspannung



- nung, zunehmende Enge in Kyphosestellung, Bandscheibenvorfall
- zunehmender Schmerz beim Stehen – Stenosierung in Lordose, muskuläre Insuffizienz, Bastrup-Phänomen, Arthroligamentosen
  - zunehmende Schmerzen bei schnellem Gehen oder beim Bergaufgehen – Claudicatio spinalis bei dekompensierter Spinalstenose
  - Ausstrahlung am Bein dorsal – radikulär über das Knie hinausgehend – radikulär
  - Ausstrahlung am Bein seitlich – pseudoradikulär
  - Ausstrahlungen am Bein Oberschenkelinnenseite – selten vorkommend, dann sehr häufig mit Pathologie der Kreuzdarmbeigelenke verbunden

- Ausstrahlung Oberschenkelvorderseite, meist bis Kniegelenk – Hinweis auf Arthrose oder sonstige Hüftgelenkerkrankung

## Ablauf der Untersuchung

Die folgende Auflistung und ▶ Abb. 36.1 geben das Vorgehen bei der Untersuchung und weiteren Diagnostik wieder:

- allgemeinärztliche Orientierung
- orthopädischer Befund einschließlich Statik, Haltung, Gangbild, Gelenkfunktion
- Muskelstatus
- spezielle Schmerzpalpation

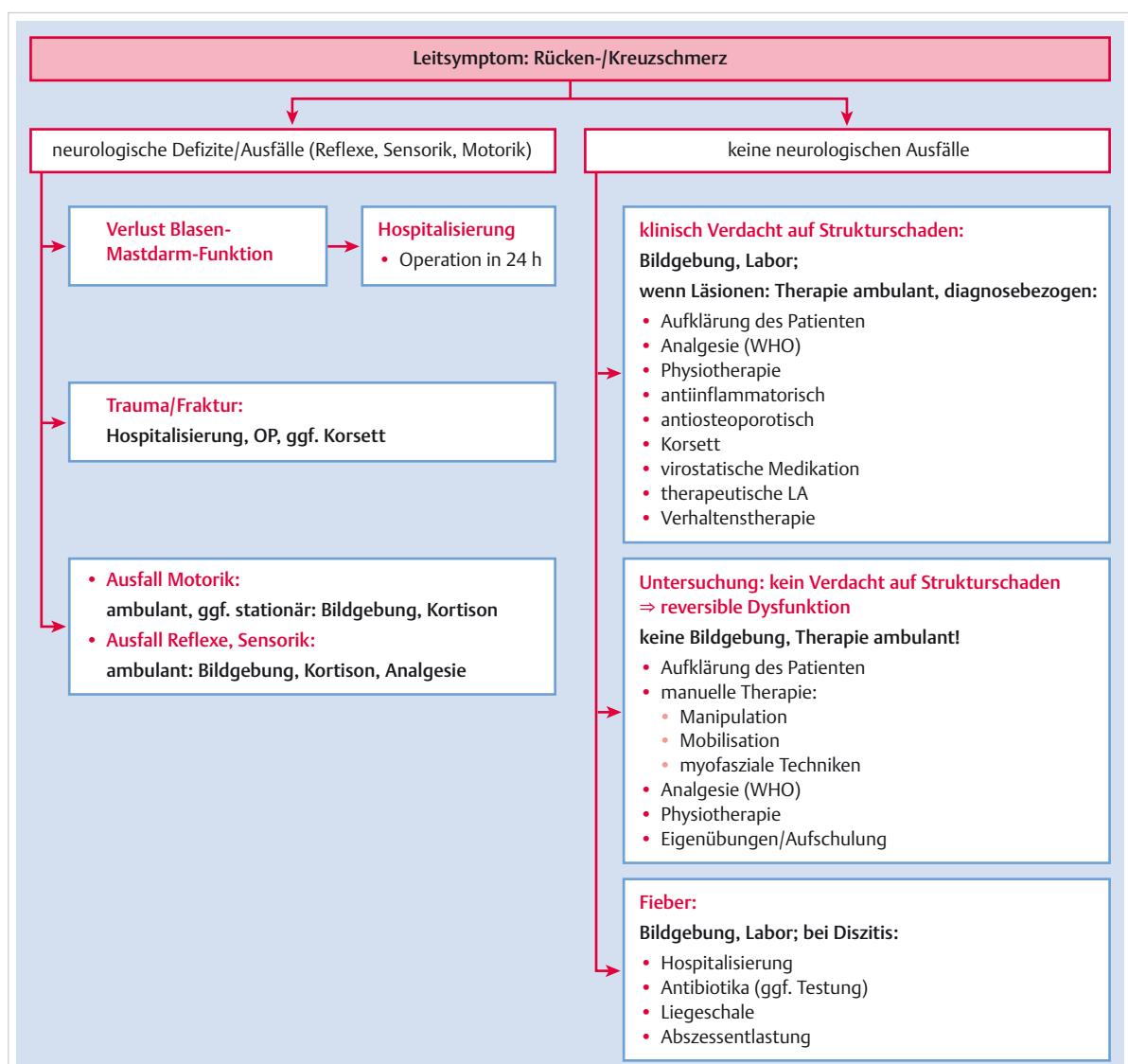


Abb. 36.1 Clinical Pathway. Diagnostisches Vorgehen bei Rücken-/Kreuzschmerz. LA: Lokalanästhesie, WHO: World Health Organization.



- nozizeptive Funktionsanalyse (Schmerzpalpation und Funktionspalpation nach den Kriterien der manuellen Funktionsdiagnostik)
- Spezifizierung subjektiver Phänomene (s. o.)
- subtile neurologische Untersuchung
- Analyse modulierender Faktoren aus der Schmerzvorgeschichte (einschließlich biografischer, sozialer, beruflicher, familiärer und psychodiagnostischer Anamneseerhebung)
- bildgebende Verfahren: Röntgen, CT, MRT, Szintigrafie nach spezieller Indikationsstellung
- Laborchemie nach klinischem Verdacht

Ergibt sich im Rahmen der Befragung und/oder der Untersuchung ein zweites Leitsymptom, so trägt dieses zur Einengung der Differenzialdiagnose bei (► Tab. 36.3). ► Abb. 36.2 zeigt eine Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen des Leitsymptoms „Rücken-/Kreuzschmerz“ einschließlich ihrer wegweisenden Befundkonstellationen.

## 36.2.2 Setting



### Merke

Eine besondere diagnostische Sorgfalt ist bei Vorliegen der sog. „Red Flags“ (s. Kap. 36.1.2) geboten. Hier sind neben der Anamnese und der funktionellen Schmerzanalyse durch klinische Untersuchung auch alle Verfahren der Bildgebung sowie der Labordiagnostik anzuwenden.

Notfälle, wie ein Cauda-equina-Syndrom oder ein Trauma mit neurologischen Ausfällen, bedürfen der unmittelbaren stationären Aufnahme und ggf. einer operativen Therapie (► Tab. 36.4 und ► Tab. 36.5). Alle übrigen akuten RS/KS sollten ambulant diagnostiziert werden (s. auch ► Tab. 36.2). Bei allen nicht spezifizierbaren RS/KS sind invasive Maßnahmen, insbesondere Operationen kontraindiziert. Aber auch bei den spezifischen Ursachen für RS/KS sollte die Evidenz der Ergebnisse genau kontrolliert werden – zu viele Diskektomien, segmentale oder regionale Fusionen oder Thermokoagulationen haben nicht die erwünschte Schmerzfreiheit erbracht, sondern z.T. sogar Verschlimmerungen der Beschwerden. Bei chronischem Verlauf der RS/KS (d. h. über 8 Wochen

**Tab. 36.3** Einengung möglicher Differenzialdiagnosen des Leitsymptoms bei gleichzeitigem Vorhandensein eines zweiten (Leit-)Symptoms.

Rücken-/Kreuzschmerz	mögliche Differenzialdiagnosen
plus radikulärer Schmerz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diskusprolaps</li> <li>• Foramenstenose (degenerativ)</li> <li>• Spinalstenose</li> <li>• Wirbelkörperfraktur/-sinterung</li> </ul>
plus Fieber	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bakterielle Spondylodiszitis</li> </ul>
plus Beinschmerz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lumbaler Diskusprolaps</li> <li>• Spinalkanalstenose</li> <li>• Foramenstenose (knöchern)</li> <li>• pseudoradikulärer Übertragungsschmerz</li> </ul>
plus artikuläre/periartikuläre Schmerzen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• seronegative Spondarthropathien (peripherie Enthesiden, Arthritiden – s. Kap. 35)</li> </ul>

**Tab. 36.4** Konstellationen dringender Notfälle mit dem Leitsymptom „Rücken-/Kreuzschmerz“.

Konstellation/Red Flags	Notfall
Massives Wirbelsäulentauma (bei älteren Patienten [Osteoporose] auch geringe Traumata) mit hochakutem mechanischen Schmerz	instabile Wirbelfraktur
Ausgeprägte neurologische Ausfälle mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blasen-Mastdarm-Störungen</li> <li>• neurologischen Ausfällen in den Beinen</li> </ul>	Cauda-equina-Syndrom
Systemische Steroidtherapie, Immunsuppression, destruierende Tumoren	Wirbelkörpersinterung mit Nervenkompression
Fieber, sich verschlechternder Allgemeinzustand	bakterielle Diszitis

**Tab. 36.5** Triage bei Rücken-/Kreuzschmerz.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiele)
intensivpflichtig (und Indikation zur Notfalltherapie)	keine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> </ul>
Hospitalisation (und rasches therapeutisches Vorgehen)	akutes Auftreten neurologischer Ausfälle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cauda-equina-Syndrom</li> <li>• intraspinale Blutung nach Wirbelfraktur, Metastasen, Osteoporose</li> </ul>
ambulante Klärung	gering beeinträchtigter Patient mit chronischer bzw. rezidivierender Symptomatik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vertebrale, kostale oder sakroiliakale Dysfunktion</li> <li>• degenerative intervertebrale Veränderungen</li> </ul>

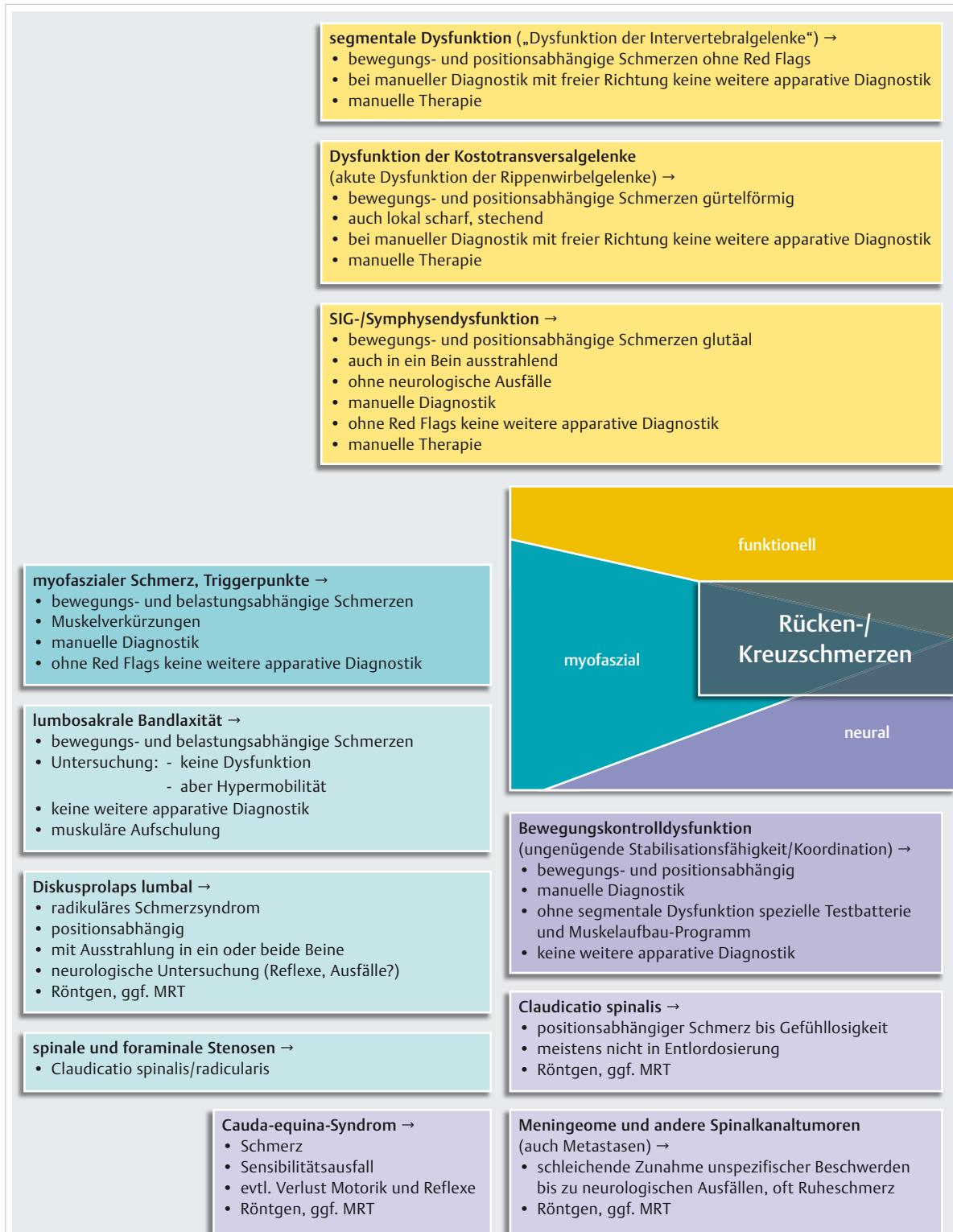


Abb. 36.2 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Rücken- und Kreuzschmerzen. Die farbliche Intensität gibt Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Differenzialdiagnosen. CT: Computertomografie, SIG: Sakroiliakalgelenk, MRT: Magnetresonanztomografie, ODM: Osteodensitometrie, SpA: Spondylitis ankylosans, WK: Wirbelkörper.

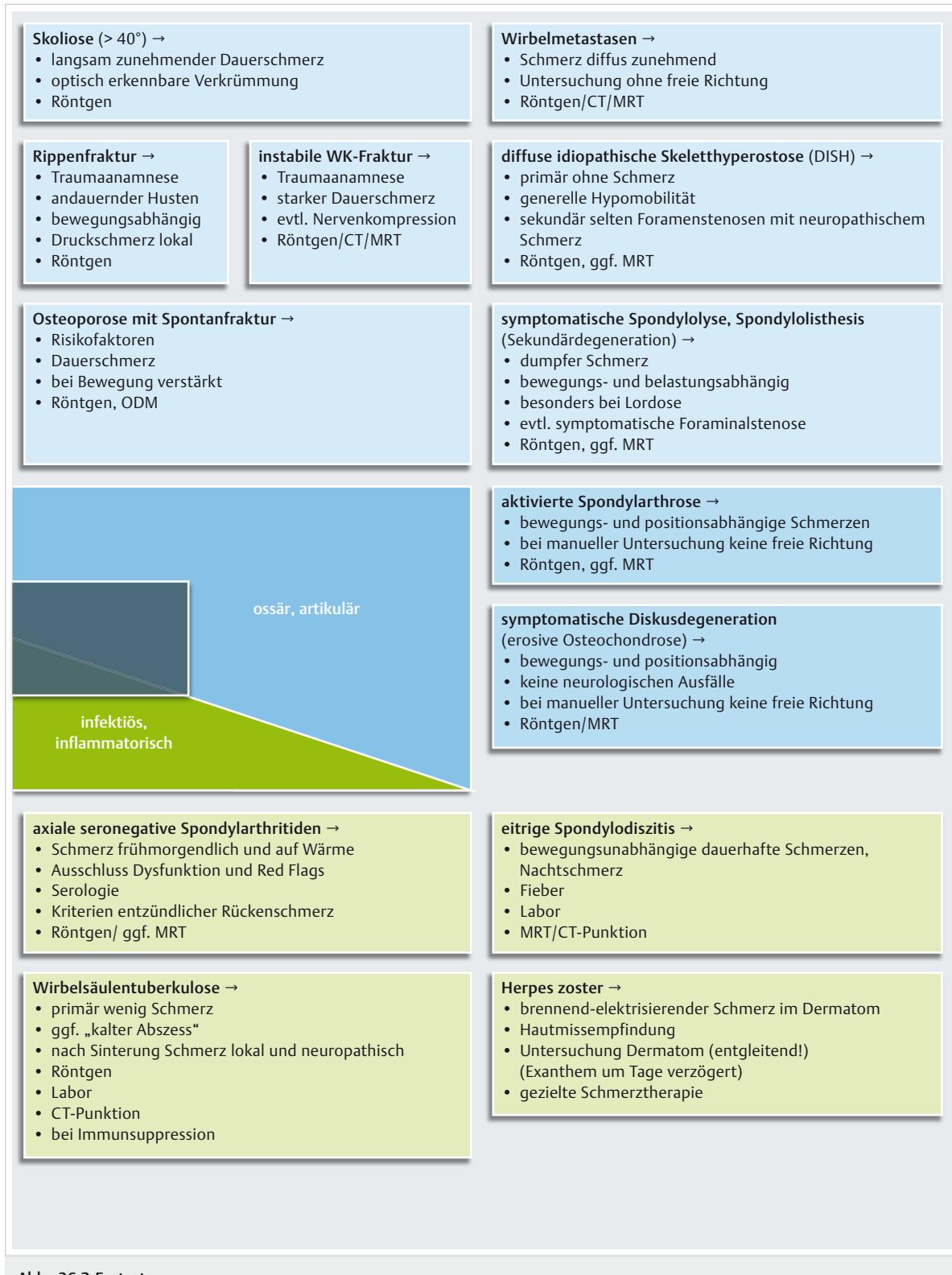


Abb. 36.2 Fortsetzung.



trotz leitliniengerechter Diagnostik und Therapie) kann ggf. auch eine kurze stationäre Diagnostik hilfreich sein.

Beim *chronischen RS/KS* ohne eindeutige strukturelle Ursachen hat sich eine multimodale Therapie unter Einschluss von potenzen oralen oder lokal-infiltrativen Analgetika („Schmerzferien“), manueller und Physiotherapie, Muskelaufbau- und Koordinationstraining sowie psychotherapeutischer Verhaltenstherapie bewährt. Diese kann üblicherweise ambulant (auch tagesklinisch) durchgeführt werden. Nur in seltenen Fällen ist auch eine stationäre multimodale Schmerztherapie sinnvoll.

## 36.3 Anatomie und Strukturpathologie der Lendenwirbelsäule

### 36.3.1 Anatomie und Neuroanatomie

► **Wirbelsegment.** Ein Wirbelsegment (gebildet aus 2 benachbarten Wirbeln – Beispiel: L4/L5) besteht aus folgenden tiefsomatischen Komponenten:

- Zwei Facettengelenke L4/L5 mit nozizeptiv und propriozeptiv intensiver Innervation der Facettengelenkkapseln; benachbarte kraniale und kaudale Facettengelenke bilden das Foramen intervertebrale, das durch Extension (Hyperlordose) und/oder gleichsinnige Lateralflexion funktionell eingeengt wird (► Abb. 36.3)

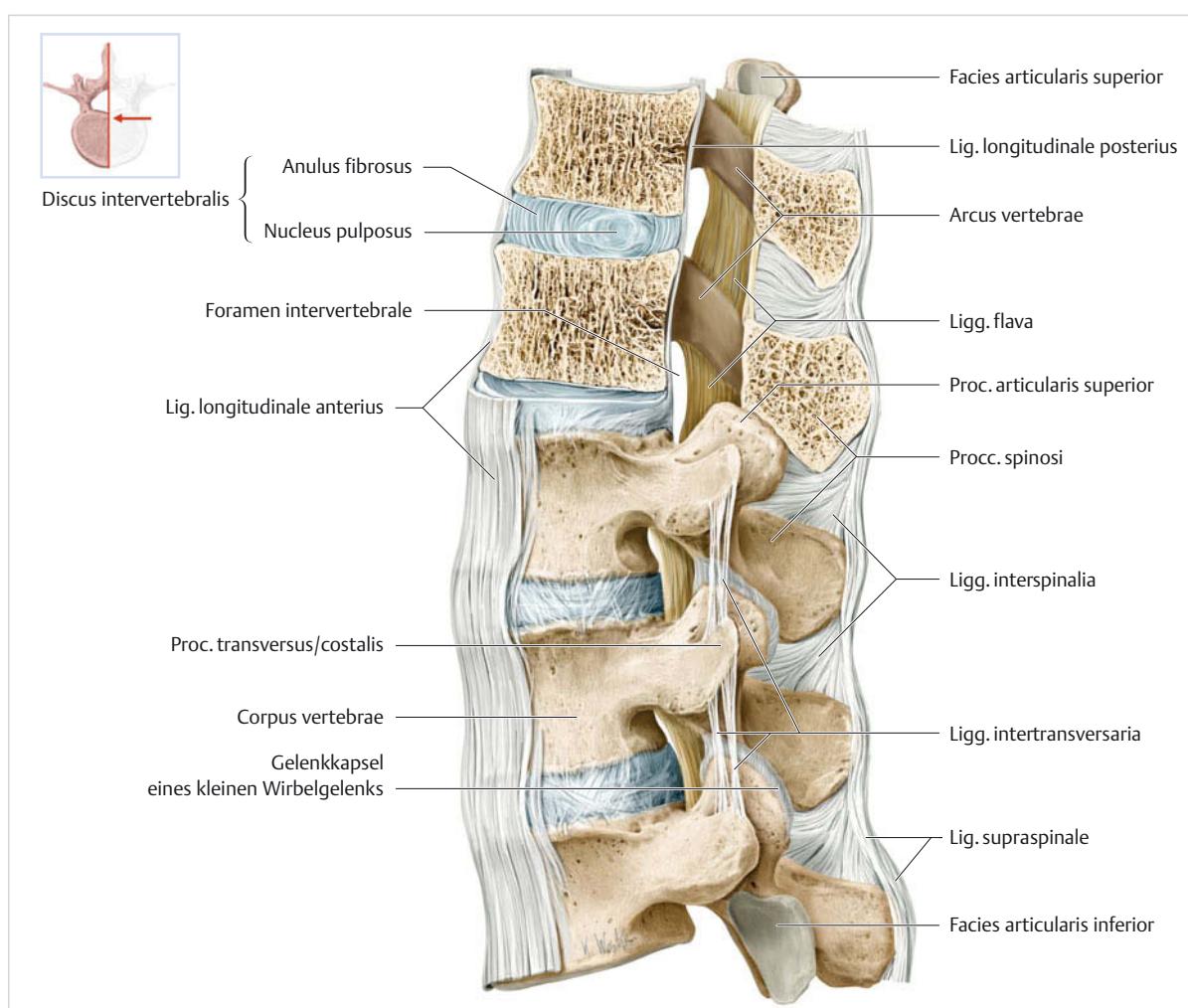
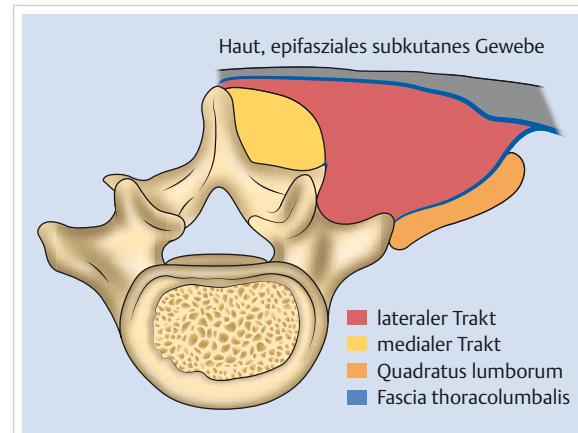


Abb. 36.3 Der Bandapparat der Lendenwirbelsäule. Ansicht von lateral: obere 2 Wirbel in einem medianen Sagittalschnitt dargestellt (Quelle: [9]).



**Abb. 36.4 Mediane subligamentäre Diskushernie.** Sagittaler medianer MRT-Schnitt (T2-Sequenz). Normaler Diskus L3/4 mit Nucleus pulposus (hellgrau) und Anulus fibrosus. Diskus L4/5 degenerativ verändert mit Entwässerung und Desintegration des Nucleus-pulposus-Anulus-fibrosus-Komplexes. (Hier findet sich auch eine sog. hyperintense Zone [High Intensity Zone, HIZ], die von einigen Autoren als Hinweis auf einen sog. diskogenen Kreuzschmerz gewertet wird – die klinische Relevanz wird uneinheitlich diskutiert.) L5/S1 mit Diskushernie als „Nucleus-pulposus-Straße“ durch den rupturierten Anulus fibrosus nach dorsal unter das Lig. longitudinale posterius (subligamentär) (Quelle: [1]).

- Discus intervertebralis mit dem nozizeptiv innervierten Anulus fibrosus sowie dem Nucleus pulposus, in den nur bei Diskusdegeneration freie nozizeptive Nervenendigungen einsprossen (bei Osteochondrose; ▶ Abb. 36.3 und ▶ Abb. 36.4)
- ligamentäre „Auskleidung“ des Spinalkanals:
  - Lig. flavum dorsolateral liegend, das bei Segmentdegeneration mit der Facettengelenkkapsel zusammen hypertrophieren und zu Stenose führen kann
  - Lig. longitudinale posterius als Bedeckung der medialen Anteile der Disci intervertebrales (▶ Abb. 36.3 und ▶ Abb. 36.7)
- myofasziale Strukturen, speziell der mediale Trakt der autochthonen Rückenmuskeln als Teil des transversospinalen Systems (versorgt durch die Rr. mediales) und der laterale Trakt als sakrospinale System (M. erector spinae; versorgt durch die Rr. laterales; ▶ Abb. 36.5).



**Abb. 36.5 Schema der autochthonen Rückenmuskulatur**  
(Quelle: [1]).

- **Nervenversorgung.** Der Spinalnerv (Beispiel Segment L4/5) L4 wird im Foramen intervertebrale L4/5 gebildet aus der Radix anterior (motorisch) und der Radix posterior mit dem Spinalganglion (sensorisch); er hat folgende Äste (▶ Abb. 36.6 und ▶ Abb. 36.7):
  - R. ventralis: sensomotorische Extremitätenversorgung (Dermatom und Myotom L4); enthält auch sympathische Fasern aus dem Grenzstrang (segmental organisiert)
  - R. dorsalis:
    - R. medialis: motorische Versorgung medialer Trakt M. erector spinae, sensorisch tiefsomatisch Muskulatur und Facettengelenke (L4 versorgt Facette L4/5 und L5/S)
    - R. lateralis: motorische Versorgung M. erector spinae
  - Rr. communicantes grisei et albi als Verbindungen zum sympathischen Grenzstrang (prä- und postganglionäre Fasern); davon ausgehend versorgt ein Nervengeflecht sensorisch die prävertebralen Ligamente und die vorderen Diskusanteile (▶ Abb. 36.7)
  - N. recurrens (sive sinuvertebralis) entspringt retrograd aus dem R. ventralis, ein Nervengeflecht mit den Grenzstrangverbindungen Rr. communicantes grisei et albi bildend (▶ Abb. 36.7). Fasern des N. recurrens versorgen sensorisch die ligamentäre Auskleidung im Spinalkanal sowie die dorsolateralen Diskusanteile. Die erwähnten Nervengeflechte enthalten intensive Verbindungen zum Sympathikus, was für Schmerzchronifizierungsphänomene eine Bedeutung hat.

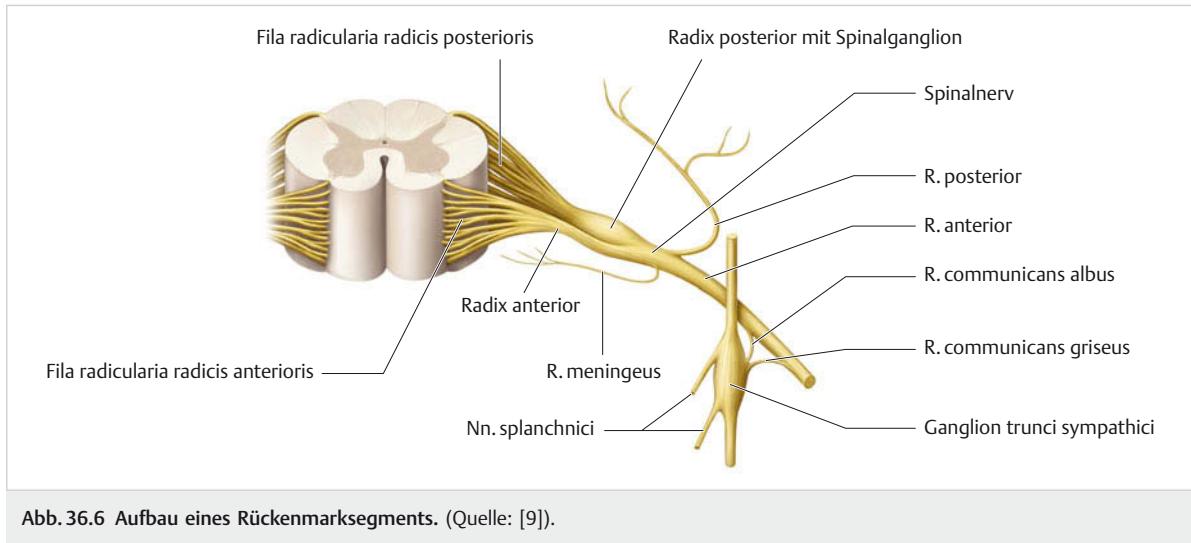


Abb. 36.6 Aufbau eines Rückenmarksegments. (Quelle: [9]).

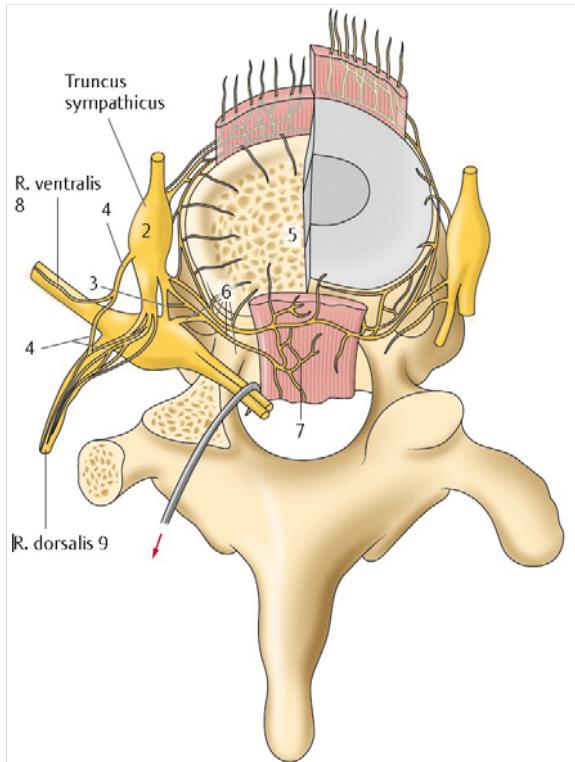


Abb. 36.7 Spinalnerv, Grenzstrang und Versorgung des Anulus fibrosus. Darstellungen der geflechtartigen Verbindungen zwischen dem Spinalnerv und dem Grenzstrang sowie der daraus abgehenden Afferenzen vom N. recurrens sive sinuvertebralis und von der afferenten Versorgung des Anulus fibrosus und den beiden Ligg. longitudinalia anterius et posterius. 1: Nervenplexus des Lig. longitudinale anterius, 2: Ganglion des Truncus sympathicus, 3: Rr. communicantes albi (sympathische präganglionäre Fasern aus dem Seitenhorn des Rückenmarks via Spinalnerv zum Grenzstrangganglion), 4: Rr. communicantes grisei (sympathische postganglionäre Fasern aus Grenzstrang zur Peripherie), 5: Diskus bzw. Deckplatte, 6: Fasern des N. sinuvertebralis sive recurrens, 7: Nervenplexus des Lig. longitudinale posterius, 8: R. ventralis, 9: R. dorsalis (Quelle: [1]).

### 36.3.2 Nozigenatoren

► **Mögliche Schmerzquellen.** Alle nozizeptiv innervierten Strukturen können als Nozigenatoren fungieren. Zu beachten ist die multisensorische nozizeptive Konvergenz aller tiefen somatischen Noziafferenzen (s. Kap. 36.4) zu den WDR-Neuronen (Wide-Dynamic-Range-Neurone) im spinalen Hinterhorn, d. h. mehrere Schmerzquellen können an einem Schmerzbild beteiligt sein. Vermöglich „nicht spezifische RS/KS“ können ihre Ursachen in verschiedenen peripheren Nozigenatoren haben. Weiterhin können die Nozizeptoren bei andauerndem Schmerzreiz oder lokalen Entzündungen peripher sensibilisiert werden, was sich als lokale Hyperalgesie, regional stärker fortgeleiteter Schmerz und als Schmerz auf geringste Belastungen klinisch manifestiert. Die sog. „zentrale Sensibilisierung“ entspricht dagegen einem Prozess der Schmerzchronifizierung verschiedenster Pathogenese auf spinaler und supraspinaler Ebene (s. Kap. 36.4).

► **Anatomie der möglichen Nozigenatoren.** Die nozizeptiv innervierten Strukturgruppen an der Lendenwirbelsäule sind zusammengefasst:

- **Myofasziale Strukturen:** speziell autochthone Rückenmuskeln medialer und lateraler Trakt, M. psoas, M. quadratus lumborum, M. latissimus dorsi u. a.
- **Artikulär-ligamentäre Strukturen:** Facettengelenke mit Gelenkkapsel, Lig. flavum, Periost; biomechanisch vereinfacht dargestellt werden Facettengelenke durch Extension (Hyperlordose) und Stehen stärker belastet.
- **Discus intervertebralis/Anulus fibrosus:** Nur der degenerativ veränderte Diskus verfügt in den zentralen Anteilen über freie Nervenendigungen. Der Diskus selbst kann Nozigenator sein (schwierige Diagnose ohne zweifelsfreien „Goldstandard“), im Rahmen von akuten Diskushernien kann die (akute) Anulus-fibrosus-Ruptur die Ursache des akuten Rückenschmerzes sein. Bio-

mechanisch verstärkt Flexion und Sitzen die Belastung auf den Diskus.

- **Prozesse im Knochen:** Frakturen (Osteoporose!), Tumormetastasen etc.
- **Neuromeningeale Strukturen:**
  - Eine Diskushernie (Beispiel L 4/5) kann eine abgehende Nervenwurzel (N. spinalis) mediolateral (dann im Beispiel die Wurzel L 5) oder lateral im Neuroforamen (im Beispiel die Wurzel L 4) komprimieren. Die Kompression der Nervenwurzel betrifft Fasern des später abgehenden R. anterior (sive ventralis) → sensomotorische Schmerzprojektion und Ausfälle im zugehorigen Dermatom/Myotom und des R. posterior (sive dorsalis) → Rückenschmerzen.
  - Im Rahmen von degenerativen Prozessen kann der Dursalsack komprimiert werden (Spinalstenose) durch die Komponenten einer Hypertrophie des Komplexes Gelenkkapsel/Lig. flavum, durch spondylophytäre Bandscheibenablagerungen (bei Osteochondrose) sowie evtl. akut verstärkt durch eine zusätzliche Diskushernie (→ Claudicatio spinalis; bei akutem Massenprolaps → Cauda-equina-Syndrom).
  - Das Foramen intervertebrale kann ebenfalls durch degenerative Prozesse eingeengt werden, was zur Wurzelkompression im Foramen führt (s.o.).

### 36.3.3 Strukturen des Beckens als Ursache für lumbosakrale Schmerzen

- Sakroiliakgelenke und zugehorige tiefe dorsale iliosakrale Ligamente: Diese sind durch Rr. dorsales S 1–S 3 innerviert. Klinische Provokationsuntersuchungen können nicht zwischen einer Nozizeption aus den SIG oder den Ligamenten unterscheiden.
- Myofasziale Strukturen:
  - dorsal: Mm. glutaei maximus/medius /minimus, M. piriformis etc.
  - ventral: M. psoas; Beckenbodenmuskulatur
- Weitere (extrinsische) Ligamente am Becken (Lig. sacroiliacum dorsale longum, Lig. sacrotuberale/sacrospinale): Biomechanisch kommen alle Ligamente unter verstärkte Zugbelastung bei Hyperlordose verstärkt durch Adipositas.
- Ossäre Prozesse: Frakturen (z. B. berlastungsfrakturen bei Osteoporose!), Tumormetastasen etc.

## 36.4 Neurophysiologie, Funktion

Auch wenn die Verarbeitung und Wahrnehmung von afferenten nozizeptiven Informationen als ein wesentliches Mittel der Krperprotektion beim Menschen mit seinem ausgeprägten limbischen System und seinem Neokortex

anders abläuft als im Labor darstellbar, so übertragen wir dennoch mit Anspruch auf eine pragmatische Berechtigung die Ergebnisse der Grundlagenforschung auf die Interpretation des Schmerzes beim Patienten. Das bedeutet heute, dass der Weg von der einmaligen, akuten Noziafferenz, die nach Beendigung wieder schmerzfrei wird, zum chronischen Lenden-/Kreuzschmerz im Sinne dieser translationalen Forschung zu erläutern ist.

Proprio- wie nozizeptive Afferenzen aus der Oberfache und allen tiefsomatischen Geweben erreichen konvergierend die WDR-Neurone im Hinterhorn des lumbalen Rückenmarks – regelhaft propriozeptive in der Lamina V, nozizeptive in den Laminae I und II. Bei chronischer Noziafferenz können sich auch propriozeptive in nozizeptiv agierende WDR-Neurone umwandeln.

► **Akuter Schmerz.** Die Aktivierung motorischer und sympathischer Schutzreaktionen erfolgt nach Erreichen einer kritischen Reizsumme zunächst auf segmentaler Ebene, kontrolliert durch die ZNS-Zentren (► Abb. 36.8). Das entspricht dem akuten Schmerz, der in diesem Stadium auch leicht zu therapiieren ist.

► **Chronifizierungsprozess.** Bei anhaltender Noziafferenz (jeglicher Herkunft) kommt es schon im Bereich weniger Tage zu neuroplastischen Veränderungen. Zunächst entsteht durch die segmentalen biochemischen Veränderungen („neurogene Entzündung“ nach Substanz-P-Ausschüttung aus freien Nervenendigungen) mittels einer Kaskade an Enzymen die periphere Sensibilisierung; das segmentale Gewebe wird deutlich empfndlicher. Dann werden im Rückenmark bisher stumme Afferenzen zu den Nachbarssegmenten geöffnet, die Noziafferenz breitet sich über mehrere Segmente nach kranial und kaudal aus, die Segmentgrenzen verschwinden klinisch, es werden weitere Strukturen wie die Faszie („myofaszialer Schmerz“) einbezogen – die zentrale Sensibilisierung setzt ein. Fernwirkungen wie der übertragene („pseudo-radikuläre“) Schmerz, die Hyperalgesie oder die Allodynie treten auf.

Nach Eintreten dieser peripheren und zentralen Sensibilisierungen wird es zunehmend schwieriger, die eigentliche somatische Ursache zu identifizieren, aber es wird auch sehr schwierig, diesen Sensibilisierungsprozess therapeutisch in den Griff zu bekommen.

### Merke



Eine möglichst frühzeitige Diagnostik und eine ausreichende analgetische Therapie sind daher aus heutiger neurophysiologischer Sicht zwingend erforderlich – die Behandlung chronifizierter Schmerzen ist ungleich schwieriger und nicht selten frustriert.

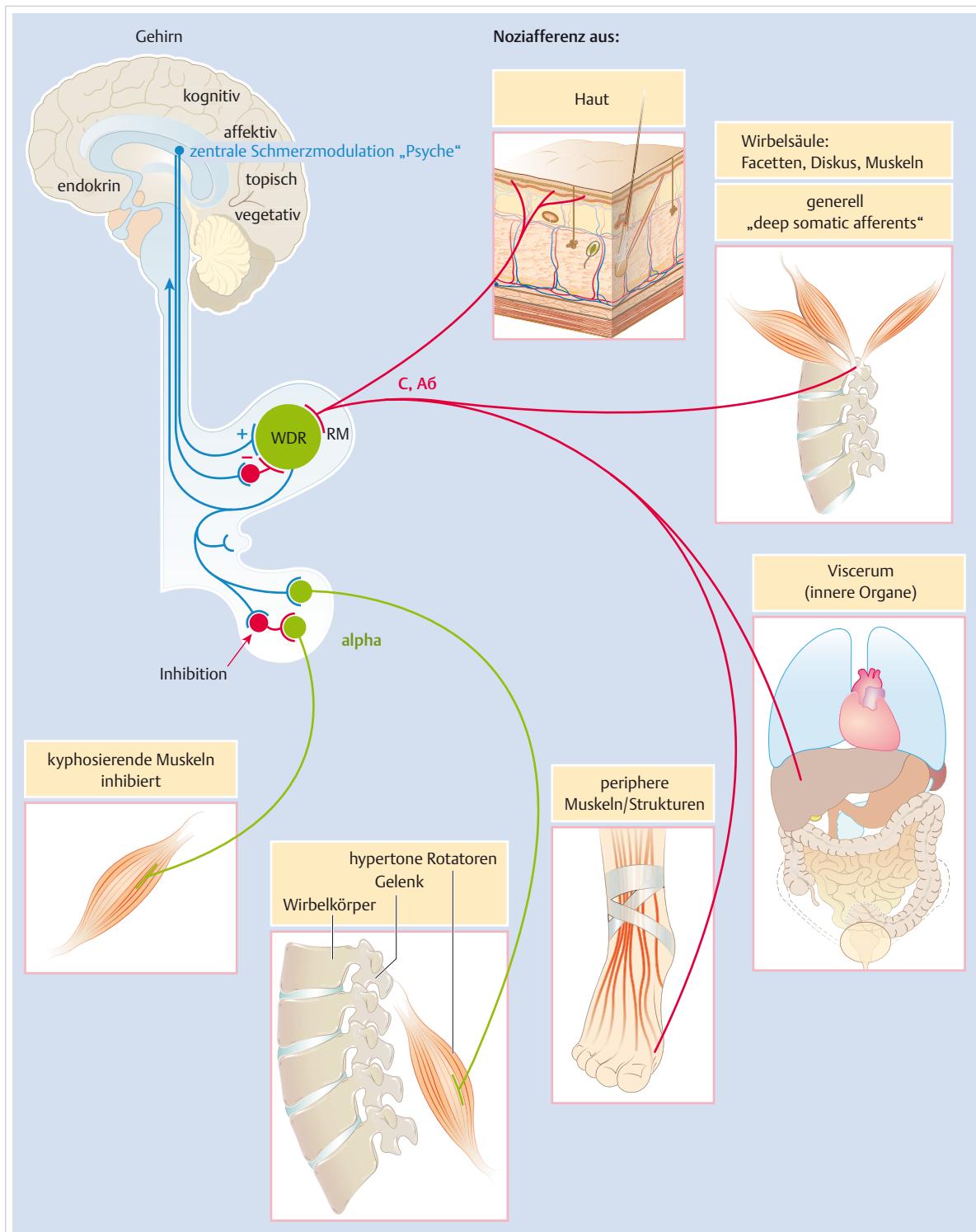


Abb. 36.8 Schematische Darstellung der Auslösung eines akuten Schmerzes. Darstellung der motorischen Schutzreaktion aus den peripheren Afferenzen segmentaler Herkunft aller Gewebe, des Reagierens des WDR-Neurons nach Erreichen einer Reizsumme, die der zentralen Steuerung unterliegt, und der motorischen Efferenzen sowie der Inhibition der Antagonisten (Quelle: [1]).

Insbesondere Operationen sind bei chronifizierten Schmerzen meist erfolglos, da sie die neurophysiologischen Chronifizierungsmechanismen nicht beseitigen können. Ein spezifisches Medikament gegen chronischen Schmerz existiert nicht.

## 36.5 Nosologie

► Tab. 36.6 zeigt, anhand welcher Symptome und Untersuchungen lumbosakrale Schmerzen bezüglich ihres Ursprungs von der LWS oder dem Sakroiliakalgelenk/Becken differenziert werden können. ► Tab. 36.7 fasst die wichtigsten Krankheitsbilder zusammen, die bei der Differenzialdiagnose lumbosakraler Schmerzen infrage kommen. Die Sensitivitäten und Spezifitäten bestimmter Charakteristika für einzelne wichtige Ursachen von RS/KS zeigt ► Tab. 36.8.

**Tab. 36.6** Lumbosakraler Schmerz – Differenzialdiagnose Dysfunktion/Pathologie LWS oder SIG/Becken.

Symptome	LWS-Ursache	SIG- oder Beckenursache (inkl. dorsale iliosakrale Ligamente)
Schmerzangabe: • lokal • Ausstrahlung	lumbal bis lumbosakral/lumboglutäal: • lokal-diffus lumbal bis lumboglutäal • diffus dermatomüberschreitend am Bein • Ursache Th 12-L2 → Schmerz Beckenbereich • bei Wurzelschmerz: dermatombezogen	sakral bis glutäal • parasakral ipsilateral • mit Ausstrahlung Gesäß ipsilateral • evtl. posterolateraler Oberschenkel (nie ven- trale und mediale Beinregion)
Flexionseinschränkung? • sitzend geprüft • stehend geprüft	wenn Einschränkung in Flexionsrichtung: • ja • ja	wenn Einschränkung in Flexionsrichtung: • nein (reduziert) • ja
antalgische Haltung (akute Schmerzen)	• ja, häufig	• nein
Hinken beim Gehen (Standbeinphase)	• selten (außer bei radikulären motorischen Ausfällen z. B. Trendelenburg bei L 5-Läsion)	• häufig schmerzbedingt
Schmerzausstrahlung durch lumbale Bewegung zunehmend/abnehmend	• ja typisch, v. a. bei Diskusproblemen und radikulärem Reizsyndrom	• nein
SIG-Ligament-Provokations- tests (Patrick-Test, dorsale Beckentorsion, Femurschub, Beckenkompression etc.)	• negativ (bei L 5/S-Pathologie evtl. leicht schmerhaft)	• positiv (sensitiv und spezifisch)
ASLR, funktioneller Beckentest (aktives Anheben eines Beines ipsilateral)	• negativ	• positiv (verstärkt bei ligamentären Problemen; DD myofasziale Befunde im M. psoas)
aktives Anheben beider Beine	• schmerhaft bei tief-lumbalen Schmerzursachen • verstärkt schmerhaft bei abdominaler muskulärer Insuffizienz	• i. A. nicht schmerhaft
Fersenfalltest im Einbeinstand	• selten schmerhaft	• verstärkt schmerhaft ipsilateral
Sakrumventralisation (p.-a. Provokation)	• nicht schmerhaft (Bei L 5/S-Pathologie evtl. leicht schmerhaft)	• schmerhaft
p.-a. Provokation lumbale Segmente (mit/ohne Rotationskomponenten)	• positiv am Segment • p.-a. Provokation L 5 spezifischer für die LWS im Vergleich zu p.-a. Provokation des Sakrum für das SIG	• evtl. positiv bei L 5-Provokation (Koppelung SIG mit L 5/S 1; Lig. iliolumbale)
Beckenkompression/-distraktion	• negativ	• Strukturpathologie Becken – SIG

dorsale Beckentorsion = „Pelvic-Torsion“-Test, Femurschub = „Posteriorer-Shear“-Test, p. a.-Provokation = posterior-anterior-Provokation (vgl. [1])

ASLR: Active Straight Leg Raising Test, SIG: Sakroiliakalgelenk

**Tab. 36.7** Nosologische Differenzialdiagnose lumbosakraler Schmerzen (s. auch ► Tab. 36.2).

Nosologie	Diagnostik, Bemerkungen
<b>Schmerzfortleitung aus anderer Wirbelsäulenregion</b>	
Funktionsstörung oder Strukturpathologie an den Segmenten Th 12–L 2 kann in die ganze Beckenregion ausstrahlen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Provokationsuntersuchung am thorakolumbalen Übergang wegweisend</li> <li>auch an hohe lumbale Diskushernien denken (radikulär Th 12–L 2)</li> </ul>
<b>myofasziale Schmerzursachen</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>generell starkes Schmerzfortleitungs potenzial (Sensibilisierung)!</li> <li>myofasziale Schmerzursachen als Folge körperlicher Überlastung (Sport, schwere Arbeit) oder als Folge chronischer muskulärer Haltung insuffizienz mit muskulärer Überlastung (ungenügende Stabilisationsfähigkeit Rumpf/Bewegungskontrolldysfunktion)</li> </ul>
M. quadratus lumborum, Mm. multifidi (medialer Trakt), M. erector spinae, M. iliopsoas	typisch lumbale Schmerzen, Provokationsuntersuchung wegweisend
Mm. glutaei medius/minimus und maximus, M. piriformis	typisch: lumbosakrale und Gesäßschmerzen, Provokationsuntersuchung wegweisend, starkes Schmerzfortleitungs potenzial gegen Gesäß – dorsolaterale Oberschenkelregion
<b>akute segmentale lumbale und SIG-Funktionsstörungen („Blockierung“)</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cave: Jede sog. akute Blockierung kann auch eine Erstmanifestation einer Strukturpathologie sein (Beispiele: Anulusruptur mit folgender Diskushernie, pathologische Frakturen); DD lumbale Segmente/SIG, s. ► Tab. 36.6.</li> <li>Akute Funktionsstörungen ohne strukturellen Hintergrund zeigen freie Bewegungsrichtungen in der regionalen und segmentalen Untersuchung: Die Rezeptoren sind nicht sensibilisiert!</li> <li>Am häufigsten liegt eine Funktionsstörung mit Extensions-/Lateralflexions einschränkung vor.</li> <li>Die persistierende Flexionseinschränkung gilt als Red Flag für Strukturpathologie und ist häufig bei mediolateraler Diskushernie.</li> </ul>
segmentale Dysfunktionen L 1/2 bis L 5/S („Blockierung“)	<ul style="list-style-type: none"> <li>manuelle Diagnostik nach den Kriterien Mobilität/myofasziale Irritation/Provokation: freie Richtungen = Funktionsstörung; keine freien Richtungen → Rezeptoren sind sensibilisiert (Strukturpathologie? Sensibilisierung?)</li> <li>Dysfunktionen gehäuft neben degenerativ-hypomobilen Abschnitten (ältere Patienten!)</li> </ul>
akute SIG-Dysfunktion	<p>Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schmerz durch die validierten Provokationsuntersuchungen dem SIG zuzuordnen (SIG-Schmerz, s. ► Tab. 36.6)</li> <li>eingeschränkte Beweglichkeit (möglichst 3 positive identische Testresultate; Minor-Kriterium)</li> <li>positive Zeichen der Irritation kombiniert mit manueller multidirektionaler Provokationsuntersuchung Ilium gegenüber Sakrum und vice versa mit eingeschränkten und freien Richtungen</li> <li>keine klinischen und radiodiagnostischen Hinweise für eine strukturelle Pathologie</li> <li>positive Probebehandlung/positiver Re-Test</li> </ul> <p>Das SIG ist selten strukturelle (degenerative) Schmerzursache außer z. B. nach Fusionsoperationen der unteren LWS.</p>
<b>neuromeningeale Schmerzursachen</b>	
Herpes zoster lumbal	lumbaler und dermatombezogener „neuropathischer“ Schmerz; Exanthem oft einige Tage verzögert
lumbale Diskushernie (DH):	<ul style="list-style-type: none"> <li>mediolaterale Hernien mit Neurokompression kaudal (DH L 4/5 → Wurzel L 5)</li> <li>laterale intraforaminalen Hernien mit Neurokompression kranial (DH L 4 → Wurzel L 4)</li> <li>mediane (subligamentäre) Hernien ohne Neurokompression</li> <li>sog. Massenprolaps: cave Cauda-equina-Syndrom (Reithosenanästhesie, ggf. Blasenfunktionsstörung – erfragen)</li> <li>bei vorbestehenden (asymptomatisch) degenerativen engen spinalen Verhältnissen zusätzliche Hernie → Exazerbation!</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Initial ggf. akutes lumbales Schmerzsyndrom noch ohne Schmerzfortleitung: Der Wurzelschmerz im Dermatom und mögliche sensormotorische Ausfälle können sich verzögert entwickeln (lokale entzündliche Vorgänge durch Prolaps des Nucleus pulposus)!</li> <li>Jede Wurzelkompression kann (evtl. alleine) Rückenschmerz verursachen aufgrund der Kompression der Fasern des R. dorsalis des Spinalnervs!</li> <li>Segmentale Provokationsuntersuchung und sorgfältige sensormotorische Prüfung (radikuläre Syndrome: Myotom, Dermatom) sind wegweisend.</li> <li>Mediolaterale Hernien zeigen eine Flexionseinschränkung.</li> <li>Laterale, intraforaminalen Hernien zeigen eine Extensions- und ipsilaterale Lateralflexionseinschränkung (Foramen wird eingeengt!).</li> <li>Mediane subligamentäre (symptomatische) Hernien zeigen meist eine massive isolierte Extensionseinschränkung.</li> <li>Primäre zusätzliche Untersuchungsmethode ist die MRT (nicht CT!).</li> </ul>

Tab. 36.7 Fortsetzung

Nosologie	Diagnostik, Bemerkungen
spinale und foraminalen Stenosen: • strukturelle Pathogenese s. Kap. 36.3 • spinale Stenose evtl. mit claudicatioartigem Rückenschmerz ohne Claudicatio der Beine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schleichende Entwicklung! Exazerbation durch zusätzlich Diskushernie.</li> <li>Foraminalen Stenosen sind extensions-/lateralflexionsempfindlich (Provokationsuntersuchung); sorgfältige sensomotorische Untersuchung; Anamnese: evtl. Claudicatio radicularis.</li> <li>Spinale Stenose können einseitig betont im Recessus symptomatisch sein (Claudicatio radicularis), sonst klassische Claudicatio spinalis (typischerweise bergab betont (DD Claudicatio vascularis).</li> </ul>
<b>tiefsomatische Strukturpathologien</b>	
Red Flags: jüngere (< 18) und ältere (> 65) Patienten, Trauma (immer abklären!), nicht mechanischer Schmerz, Steroide, Tumoranamnese, reduzierter AZ subjektiv, neurologische Ausfälle, B-Symptomatik, persistierende Flexionseinschränkung, keine freie Richtung bei regionaler/segmentaler Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> <li>vgl. Anatomie, Kap. 36.3.1</li> <li>→ DD strukturelle Nozigenatoren lumbal und Becken, Kap. 36.3.2 und Kap. 36.3.3</li> <li>Degenerative Veränderungen sind häufig asymptomatisch: Klärung durch klinisch-segmentale Provokationsuntersuchung, evtl. gezielte diagnostische Infiltrationen.</li> <li>Schmerzursächliche Pathologien zeigen in der klinischen Untersuchung keine freien Richtungen (Rezeptoren sensibilisiert) mit lokaler Hyperalgesie als peripheres Sensibilisierungssymbol.</li> <li>Zunehmende, nicht radikuläre Schmerzfortleitung als Hinweis für eine zunehmende Sensibilisierung/progrediente Strukturpathologie.</li> <li>Nicht mechanische Rückenschmerzen bei Strukturpathologien (z.B. Nachschmerzen).</li> </ul>
facetteninduzierte Schmerzsyndrome	selten; beweisend ist die gezielte diagnostische Infiltration; klinisch extensions-/lateralflexionsempfindlich mit lokaler Hyperalgesie über der Facettenregion; evtl. Zeichen der Aktivierung in der Fettsuppressionssequenz im MRT
diskogener Schmerz/schmerhaftes Bewegungssegment	kein „Goldstandard“ diagnostisch; evtl. segmentale Instabilität mit mobiler Olisthesis (MRT und konventionelles Funktionsröntgen); aktivierte erosive Osteochondrosen (Modic I) im MRT mit Ödem in der Fettsuppressionssequenz
gemischte Schmerzätiologie/lumbosakrale Überlastung	Hyperlordose, Adipositas und ungenügende muskuläre Stabilisationsfähigkeit (sog. Bewegungskontrolldysfunktion) führen in Kombination zu verstärkter Belastung der Facettengelenke, ligamentären Strukturen, besonders des Beckens, der Disci sowie der myofaszialen Strukturen
Spondylolyse mit Spondylolisthesis	im Allgemeinen nicht symptomatisch (eher Probleme vonseiten der häufig kombinierten Hyperlordose); ältere Patienten evtl. mit Sekundärdegeneration des Lysesegmentes mit zunehmenden Foraminalstenosen
foraminalen und spinale Stenose	s. oben „Neuromeningeale Ursachen“ (Claudicatio radicularis/spinalis); chronisch aktivierte Facettenarthrosen → selten Facettengelenkganglion mit Wurzelkompression im Recessus lateralis
Tumormetastasen	LWS (Radiologie: Bogenwurzeln und Deck-/Bodenplatten), Becken; Myelom als wichtige DD; seltene DD: Morbus Paget, Osteoidosteome
Skoliose	primär keine Schmerzen, sekundär mit degenerativen Veränderungen, evtl. Kompilationen: symptomatische Facettenarthrosen, Lateralgleiten, foraminalen/spinale Stenosen
schwere sekundär degenerative oder sekundär osteoporotische Fehlformen: Skoliosen, lumbale Kyphosen, BWS-Hyperkyphose → lumbale Hyperlordose	<ul style="list-style-type: none"> <li>symptomatische Facettenarthrosen und Osteochondrosen durch formbedingte Fehlbelastung</li> <li>Stenosen foraminal/spinal</li> <li>schmerzhafte Reibungsklrose Rippenenbogen am Beckenkamm</li> </ul>
diffuse idiopathische Skeletthyperostose (DISH)	radiologisch abgrenzen zur axialen Spondyarthritis (s.u.); wie ausgeprägte Degeneration zu Hypomobilität führend; primär nicht schmerzverursachend; evtl. spinale/foraminalen Stenosen
Osteoporose	akute und subakute Frakturen lumbal, Sakrumüberlastungsfrakturen bei Hyperlordose oder nach Fusionsoperationen, PRIV (Pelvic Ring Insufficiency Fracture)
eitrige Spondylodiszitis	Kriterien: Progredienz der Beschwerden, Entzündungsparameter, Radiologie mit Erosion der Deck-/Bodenplatten, MRT (Fettsuppressionssequenz STIR, Kontrastmittelsequenz)

Tab. 36.7 Fortsetzung

Nosologie	Diagnostik, Bemerkungen
<b>entzündlicher Rückenschmerz bei seronegativen Spondylarthropathien: axiale Spondylarthritis</b>	
ASAS-Klassifizierung nach Rudwaleit et al. 2009	Sakroiliitis in der Bildgebung plus ≥ 1 SpA-Parameter oder HLA-B27 plus ≥ 2 andere SpA-Parameter (folgende Liste):
• entzündlicher Rückenschmerz (4 von 5 Kriterien):	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter bei erstmaligem Auftreten &lt; 40 Jahre</li> <li>• plötzlicher Beginn</li> <li>• Verbesserung der Schmerzen bei Bewegung</li> <li>• keine Verbesserung der Schmerzen in Ruhe</li> <li>• Schmerzen in der Nacht (die sich nach dem Aufstehen bessern)</li> </ul>
• Arthritis	anamnestisch oder akute Synovitis
• Familienanamnese	bei erst- oder zweitgradigen Verwandten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbus Bechterew</li> <li>• Psoriasis</li> <li>• Uveitis</li> <li>• reaktive Arthritis</li> <li>• Morbus Crohn/Colitis ulcerosa</li> </ul>
• Uveitis anterior	anamnestisch oder akut
• entzündliche Darmerkrankung	Morbus Crohn/Colitis ulcerosa anamnestisch oder akut
• Psoriasis	anamnestisch oder akut
• Daktylitis	anamnestisch oder akut
• Enthesitis	anamnestisch oder akut
• gutes Ansprechen auf NSAR	24–48 h nach voller Dosis von NSAR: Rückenschmerz nicht mehr vorhanden oder wesentlich verbessert
• HLA-B27	positiver Test entsprechend Testmethode eines Standardlabors
• erhöhtes CRP	erhöhtes CRP nach Ausschluss anderer Ursachen
<b>viszerale Schmerzfortleitung</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das distale Kolon, Blase und Genitalorgane sind über den Sympathikus bis L2 versorgt (viszerosomatische Wechselwirkungen v. a. am thorakolumbalen Übergang → muskulärer Hartspann, rezidivierende „Blockierungen“, lokaler Rückenschmerz).</li> <li>• Neoplasien viszeraler Organe und retroperitoneal können den Plexus lumbosacralis und die Wurzeln Th 12–L2 lokoregionär irritieren → Rückenschmerz und Radikulopathien.</li> <li>• Viszerogene Schmerzfortleitung aus dem Becken nach lumbosakral ist häufig inkl. reflektorischer lokaler Muskelverspannungen (vgl. Menstruations-schmerzen/-verspannungen).</li> <li>• Stenose A. iliaca interna – ggf. Gesäß-Claudicatio</li> </ul>
<b>Schmerzchronifizierung</b>	
periphere Sensibilisierung (Hyperalgesierung)	<p>Mechanismus: Periphere Rezeptorsensibilisierung der Nozizeptoren Klinische Zeichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewegung schmerzt, Alltags- und unbelastete Bewegungen schmerzen (Absenkung der Rezeptorschwelle)</li> <li>• lokale Hyperalgesie, geringe oder nur statische Belastungen lösen Schmerz aus, z. B. bei Drehbewegung im Schlaf (verstärkte Antwort auf überschwellige Reize)</li> <li>• ungerichteter Bewegungsschmerz bzw. weniger als 3 freie Richtungen in der Beweglichkeitsprüfung und Provokationsuntersuchung</li> </ul>

Tab. 36.7 Fortsetzung

Nosologie	Diagnostik, Bemerkungen
zentrale Sensibilisierung	<p>Verschiedene spinale und supraspinale Mechanismen; s. Risikofaktoren („Yellow Flags“), Kap. 36.6 „Psychosomatisch bedingte Beschwerden“.</p> <p>Folgende klinische Zeichen sind zu beachten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allodynie: Berührung schmerzt auf unveränderter Haut; generell propriozeptive Reize schmerzen; leichteste, auch passive Bewegungen schmerzen (spinale Cross-Talks zwischen den Sinnesqualitäten sind nicht mehr gehemmt und somit aktiv).</li> <li>• Wind-up: Schmerz hält an nach Wegfall der Noxe; Spontanschmerzen (als Zeichen der fehlenden Hemmung nozizeptive Hinterhornneuronen; spinal und supraspinal absteigend).</li> <li>• Ausdehnung rezeptiver Felder (somatotope Erweiterung): Schmerzen treten in unbeteiligten Regionen auf; fortgeleitete Schmerzfelder werden größer (fehlende Hemmung auf spinaler Ebene von erregenden, die somatotopen Grenzen überschreitenden Interneuronen).</li> <li>• Hyperalgesie verstärkt: übermäßige Schmerzreaktion auf schmerzhaften Reiz quantitativ mit Schmerzausbreitung und länger anhaltender Schmerzempfindung (als Zeichen der Desinhibition prä- und postsynaptischer nozizeptiver Hinterhornneurone).</li> <li>• Polytope, zunehmend generalisierte mechanische Hyperalgesie (als Zeichen der zentralen supraspinalen Desinhibition).</li> </ul>
somatoforme Störungen (F 45)	
• Somatisierungsstörungen (F 45.0)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiederholte Darbietung körperlicher Symptome verbunden mit Forderungen nach medizinischen Untersuchungen trotz wiederholter negativer Ergebnisse</li> <li>• vorhandene somatische Störungen erklären die Art und das Ausmaß der Symptome und des Leidens nicht</li> </ul>
• anhaltende somatoforme Schmerzstörung (F 45.40) (primär psychogene Störung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• andauernder schwerer Schmerz ohne genügende fassbare körperlich-physiologische Ursache</li> <li>• in Verbindung mit emotionalen Konflikten oder psychosozialen Belastungen kausal für Schweregrad, Exazerbation oder Aufrechterhaltung</li> </ul>
• chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren (F 45.41)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzen &gt; 6 Monate mit somatischer Ursache</li> <li>• psychische Faktoren als wichtige Ursache für Schweregrad, Exazerbation oder Aufrechterhaltung</li> <li>• jedoch nicht ursächliche Rolle zu Beginn</li> <li>• wesentliche Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen</li> </ul>
CWP (Chronic widespread Pain, chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen) → Somatisierungsstörung	<p>&gt; 3 Monate bestehender Schmerz in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Achsenskelett (HWS, Thorax, BWS oder LWS) und</li> <li>• rechte Körperhälfte und linke Körperhälfte und</li> <li>• oberhalb der Taille und unterhalb der Taille</li> </ul> <p>Die anamnestischen Angaben eines CWP und der klinische Befund einer schmerzhaften Palpation von mindestens 11/18 Tenderpoints definieren das</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibromyalgie-Syndrom nach ACR-Kriterien</li> </ul> <p>Klinisch: generalisierte, mechanische Hyperalgesie (dekonditionierte zentrale Schmerzhemmung)</p>
psychischer und sozialer Kontext zum Rückenschmerz	<p>Somatische Komponente nimmt von oben nach unten ab, psychogene Komponente nimmt von oben nach unten zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rein nozizeptiv/rein neuropathisch</li> <li>• nozizeptiv plus inadäquate Bewältigung (Schmerzverstärkung)</li> <li>• nozizeptiv plus psychische Komorbidität (Schmerzverstärkung)</li> <li>• primär funktionelle Störung ohne nozizeptiven Hintergrund</li> <li>• primär psychische Störung (z. B. somatoforme Störung)</li> </ul>
Rückenschmerz als Symptom psychischer Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anhaltende somatoforme Schmerzstörung (F45.4)</li> <li>• sonstige depressive Episode (F32.8)</li> <li>• posttraumatische Belastungsstörung (F43.1)</li> <li>• hypochondrische Störung (F45.2)</li> <li>• Neurasthenie (F48.0)</li> <li>• Burn-out-Syndrom (Z73.0)</li> </ul>

ACR: American College of Rheumatology, ASAS: Assessment in SpondyloArthritis international Society, BWS: Brustwirbelsäule, CRP: C-reaktives Protein, CT: Computertomografie, DD: Differenzialdiagnose, HLA: humanes Leukozytenantigen, HWS: Halswirbelsäule, LWS: Lendenwirbelsäule, MRT: Magnetresonanztomografie, NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika, SIG: Sakroiliakalgelenk, SpA: Spondylitis ankylosans

**Tab. 36.8** Bekannte Sensitivitäten und Spezifitäten bestimmter Charakteristika für einzelne wichtige Differenzialdiagnosen.

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
<b>Malignität</b>		
Alter ≥ 50 Jahre	77	71
anamnestisch Karzinome	31	98
ungeklärter Gewichtsverlust	15	94
keine Linderung nach 4 Wochen Therapie	31	90
keine Linderung durch Bettruhe	> 90	46
Alter > 50 Jahre, anamnestisch Karzinome, ungeklärter Gewichtsverlust, keine Linderung trotz 4 Wochen Therapie	100	60
<b>vertebrale Osteomyelitis</b>		
intravenöser Drogenabusus, Harnwegsinfekt, Hautinfektion	40	–
<b>vertebrale Kompressionsfraktur</b>		
Alter ≥ 50 Jahre	84	61
Alter ≥ 70 Jahre	22	96
Trauma	30	85
Kortikosteroidtherapie	6	99
<b>ankylosierende Spondylitis</b>		
Alter < 35 Jahre	90	30
Morgensteifigkeit	64–95	29–59
keine Besserung im Liegen	80	49
Besserung Schmerz/Steife durch Bewegung	69–75	45–90
schleichender Beginn	53–88	51–76
Dauer über 3 Monate	71–86	9–54
4 der obigen 6 Zeichen positiv	95	85
<b>Diskusprolaps</b>		
Ischialgie	95	88
<b>Cauda-equina-Syndrom</b>		
Harnverhalt	90	–
Sattelanästhesie	75	–
Sphinkterstörungen	60–80	–

**Tab. 36.9** Warnhinweise auf psychosozial bedingte chronifizierende Verläufe (Yellow Flags).

Yellow Flags	Beispiele
ungünstiger bisheriger Krankheitsverlauf, z. B.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anhaltende und rezidivierende Beschwerden</li> <li>• Arbeitsunfähigkeitszeiten von mehr als 4–6 Wochen</li> <li>• persistierende radikuläre Schmerzen</li> </ul>
psychosoziale Faktoren, z. B.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• geringer Bildungsstand</li> <li>• pessimistisch resignative Einstellung und Erwartungen</li> <li>• Depression</li> <li>• starkes Krankheitsgefühl und Schmerzerleben</li> <li>• „katastrophisieren“</li> <li>• anhaltende Belastungen im privaten und beruflichen Alltag</li> <li>• unbefriedigende Arbeitssituation (mangelnde „Job Satisfaction“, „Mobbing“)</li> <li>• Rentenwunsch</li> </ul>

## 36.6 „Psychosomatisch“ bedingte Beschwerden

Der ausschließlich somatische Ansatz bei der Erklärung von RS/KS ist heute übereinstimmend verlassen. Die Dichotomie zwischen Soma und Psyche, die sich im Wort „psychosomatisch“ niederschlug, darf ebenfalls als überholt gelten. Heute ist unbestritten, dass biografische (Ge-walterfahrung, Armut, Trauma), psychosoziale und intrapsychische Faktoren (Depression, somatoforme Schmerzstörungen und produktive Störungen) in unauflöslicher und andauernder Wechselwirkung zwischen Gehirn und Körper die Qualität und Intensität von RS/KS modulieren. Sog. psychosoziale Faktoren (Arbeitsplatz, Familie, soziale Verankerung) gewinnen gegenüber lebensgeschichtlichen und intrapsychischen Faktoren zunehmend an Bedeutung. Die Aufstellung der sog. „Yellow Flags“ (► Tab. 36.9) gibt die wesentlichen Themenkreise wieder, die uns im Hinblick auf die Analyse von schmerzmodulierenden Fak-

toren besonders sensibilisieren müssen. Somatisierungsstörungen wie „Chronic widespread Pain, CWP“, Fibromyalgie und „Chronic Fatigue Syndrome“ sind ebenfalls in diesem Zusammenhang anzusiedeln.

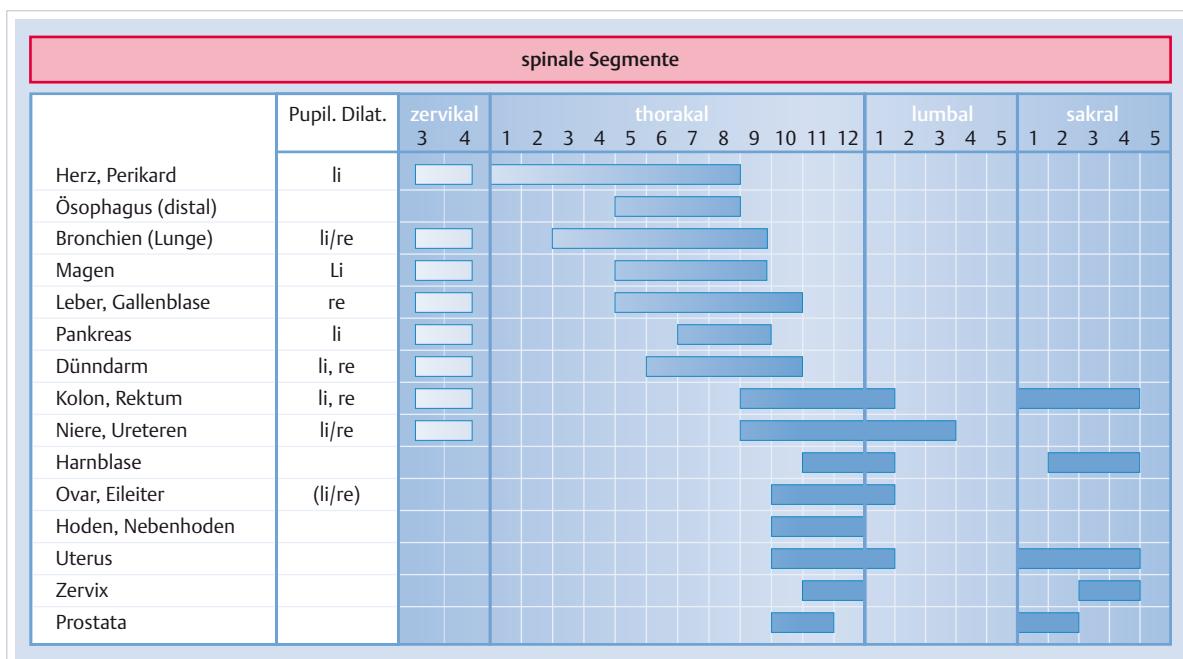
## 36.7 Segmentale viszero-vertebrale Verbindungen und ihre differenzialdiagnostische Relevanz

Zahlreiche klinische Störungsbilder, die seitens der Beschreibung des Patienten mit Symptomen verknüpft sind, die in erster Linie an eine Schmerzentstehung im dorsalen oder lumbosakralen Bereich denken lassen, sind durch Noziafferenzen aus inneren Organen verursacht und werden häufig nicht primär in diesem Organ wahrgenommen. Die neurophysiologisch erklärbaren Mechanismen der Sensibilisierung und der Konvergenz lassen diese Phänomene im Sinner zentraler Wahrnehmungstäuschungen einordnen und sind für uns differenzialdiagnostisch wichtig. ► Abb. 36.9 gibt einen Überblick über die häufigsten Projektionszonen innerer Organe auf die Wirbelsäulenregionen.

## Literatur

### ► Übersichtsarbeiten und Bücher

- [1] Böhni U, Lauper M, Locher H, Hrsg. Manuelle Medizin 1. Fehlfunktion und Schmerz am Bewegungsorgan verstehen und behandeln. Stuttgart: Thieme; 2014
- [2] Böhni U, Lauper M, Locher H, Hrsg. Manuelle Medizin 2. Diagnostische und therapeutische Techniken praktisch anwenden. Stuttgart: Thieme; 2011
- [3] Heymann W von, Locher H, Böhni U et al. Neuroanatomie – Teil 1. Manuelle Medizin 2011; 49: 473–480
- [4] Jänig W, Böhni U, Heymann W von. Integrative Protektive Körperreaktionen: Schmerz, Somatomotorik und Vegetative Motorik. In: Böhni U, Lauper M, Locher H, Hrsg. Manuelle Medizin 1. Stuttgart: Thieme; 2014: 69–100
- [5] Locher H, Heymann W von. Die hypomobile segmentale Dysfunktion der LWS (Blockierung) als spezifische Ursache von Kreuzschmerzen. Diskussionsbeitrag zur Leitlinie spezifischer Kreuzschmerz. Manuelle Medizin 2015; 53: 264–265
- [6] Mense S. Pathophysiologie des Rückenschmerzes und seine Chronifizierung. Schmerz 2001; 15: 413–417
- [7] Sandkühler J. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. Physiol Rev 2009; 89: 707–758
- [8] Schmidt CO, Raspe H, Pfingsten M et al. Back pain in the German adult population: prevalence, severity, and sociodemographic correlates in a multiregional survey. Spine 2007; 32: 2005–2011
- [9] Schünke et al. Prometheus Lernatlas Anatomie. Kopf, Hals und Neuroanatomie. Illustrationen von M. Voll und K. Wesker. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012



**Abb. 36.9 Hyperalgetische Zonen bei Erkrankungen viszeraler Organe.** Segmentale Ausbreitung übertragener Schmerzen von viszeralen Organen. Man beachte, dass Beckenorgane 2 Übertragungszonen haben (sakral und lumbal), wobei es keine dorsalen Übertragungszonen L4 und L5 gibt, weil die dorsalen Rami der Spinalnerven L4 und L5 keine kutanen Äste haben. Daten von verschiedenen Untersuchern (Daten nach Hansen 1963 und Jänig und Morrison 1986) (Quelle: [1]).

► Leitlinien

- [10] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie von Kreuzschmerzen. 3. Aufl; 2007. Im Internet: [www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Kreuzschmerz.pdf](http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Kreuzschmerz.pdf); Stand: 20.04.2016
- [11] Becker A, Niebling W, Chenot JF et al. Kreuzschmerzen, DEGAM-Leitlinie Nr. 3. Düsseldorf: omikron publishing; 2003
- [12] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Kreuzschmerz – Langfassung. Version 5. November 2010; zuletzt geändert Oktober 2015. Im Internet: <http://www.versorgungsleitlinien.de/the-men/kreuzschmerz>; Stand: 20.04.2016
- [13] van Tulder, Becker A, Bekkering T et al. COST B13 Working Group on Guidelines for the Management of Acute Low Back Pain in Primary Care. European guidelines for the management of acute and chronic nonspecific low back pain. Eur Spine J 2006; 15 (Suppl. 2): 169–300

# VI

## Teil VI Laborbefunde

# Kapitel 37

## Pathologische Laborbefunde

37.1	Laborparameter	1202
37.2	Diabetes mellitus	1245
37.3	Erkrankungen der Schilddrüse	1251
37.4	Hyper- und Dyslipoproteinämien	1264

# 37 Pathologische Laborbefunde

A. von Eckardstein, V. Günther, J. Krützfeldt, G. A. Spinas

## 37.1 Laborparameter

A. von Eckardstein, V. Günther

### 37.1.1 Einleitung

Viele einfache Laboruntersuchungen werden ohne gezielte Fragestellung durchgeführt, z. B. als Check-up oder bei der Aufnahme in ein Krankenhaus. Dabei werden auch zufällig pathologische Befunde erhoben, die zu differenzialdiagnostischen Überlegungen Anlass geben. Auch bei gezielt durchgeführten Laboruntersuchungen sollten für pathologische Laborbefunde alternative Differenzialdiagnosen zusätzlich zur ursprünglichen, die Untersuchung veranlassenden Verdachtsdiagnose in Betracht gezogen werden.

In diesem Kapitel werden differenzialdiagnostische Überlegungen für eine Auswahl von Laborparametern dargestellt. Wir orientieren uns dafür an den am Universitätsspital Zürich am häufigsten durchgeführten Laboranalysen und an Parametern, die patientennah z. B. in ärztlichen Praxen analysiert werden. Die Differenzialdiagnostik von pathologischen Laborbefunden für den Glukose- und Lipidstoffwechsel sowie die Schilddrüsenfunktion wird in eigenen Teilkapiteln (Kap. 37.2, Kap. 37.3 und Kap. 37.4) ausgeführt. Die Differenzialdiagnostik anderer pathologisch veränderter Laborparameter wird tabellarisch dargestellt. Nicht berücksichtigt wurden in diesem Kapitel Untersuchungen der zellulären Bestandteile des Blutes sowie Urinuntersuchungen, die in anderen Kapiteln des Buches abgehandelt werden (s. Kap. 14, Kap. 15, Kap. 25, Kap. 26, Kap. 27).

Die Differenzialdiagnosen und Zusatzuntersuchungen sind in den Tabellen ohne Priorisierung aufgeführt. Lediglich die in Klammern gesetzten Parameter sind als fakultativ anzusehen. Die in Anführungszeichen gesetzten Parameter verweisen auf zusätzliche Informationen, die unter dem jeweiligen Parameter aufgeführt sind. Parameter, die für die Diagnostik von Sekundärfolgen oder für die Verlaufs- und Therapiekontrolle relevant sind, werden nicht genannt. Eine gezielte differenzialdiagnostische Strategie sollte diagnostischen Pfaden folgen, deren Ausführung den Rahmen dieses Kapitels sprengen würde. Für viele Fragestellungen wurden kürzlich *labordiagnostische Pfade* in einem eigenen Klinikhandbuch publiziert [1].

Referenzbereiche sind häufig *methodenabhängig* und können von Population zu Population variieren. Deshalb sei der Leser ausdrücklich darauf hingewiesen, die hier beschriebenen und für das Universitätsspital Zürich geltenden Referenzbereiche nicht unkritisch zu übernehmen, sondern sich primär an denen des eigenen Labors zu orientieren.

Grundsätzlich werden keine wesentlichen Hintergrundinformationen zur Präanalytik und Analytik dar gestellt. Hier sei der Leser auf spezielle und ausführliche Fachliteratur verwiesen [2]. Lediglich Indikationen, Referenzbereiche und die wichtigsten Einfluss- und Störfaktoren sind aufgeführt. Bei den *Einfluss- und Störfaktoren* wurde das Schwergewicht auf diejenigen gelegt, die präanalytisch relevant sind und deshalb vom Arzt kontrolliert werden.

### 37.1.2 Albumin

► **Indikation.** Differenzialdiagnose der Ödeme, Verlaufsbeurteilung akuter Lebererkrankungen und der Leberzirrhose sowie des nephrotischen Syndroms, Schock, Verbrennungen, Index des Ernährungsstatus bei Intensivpatienten.

#### Normalwerte

- < 14 Jahre: 38–54 g/l
- > 14 Jahre: 40–49 g/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Bis um 10 % falsch hohe Werte durch Hämkonzentration, wenn der Patient nicht liegt oder 15 min sitzt; bis um 20 % erniedrigte Werte bei Schwangerschaft, Infusionstherapie, Polydipsie (Pseudohypoproteinämie, Hämatokrit als Kontrollparameter); Pseudohyperalbuminämie bei Dehydratation (Hämatokrit als Kontrollparameter), Röntgenkontrastmittel, Ampicillin.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.1.

Tab. 37.1 Albumin erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Leberzirrhose	Bilirubin, ALT, γ-GT, CHE, Quick, (Ammoniak, AFP)	Kap. 13, Kap. 23
Proteinmangelernährung (z. B. Hunger, Anorexie, gastrointestinale Tumoren, langer dauernde aminosäurefreie Infusionstherapie)	Harnstoff, Gesamteiweiß, (Ammoniak, retinolbindendes Protein, Prä-albumin, Transferrin)	Kap. 11, Kap. 12, Kap. 23, Kap. 24
Malassimilationssyndrom (z. B. Sprue, Mukoviszidose)	Blutbild, Kalzium, Lipidstatus, Gesamteiweiß, Quick, Folsäure, Vitamin B <sub>12</sub> , (Phosphat, Magnesium, Zink, Vitamin D, Ferritin, Immunglobuline, Antikörper gegen Endomysium, Gliadin, Anti-Mitochondrien [AMA] und antinukleäre Antikörper [ANA], Xylose-Resorptionstest und andere Funktionstests, Fett und Pankreaselastase im Stuhl, Stuhlbakteriologie)	Kap. 11, Kap. 12, Kap. 23, Kap. 24, Kap. 25.1.2
exsudative Enteropathie (z. B. Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Polyposis)	CRP, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), (s. „Malassimilation“, Cal-protectin im Stuhl)	Kap. 11, Kap. 12, Kap. 23, Kap. 33
nephrotisches Syndrom	Gesamteiweiß, Lipidstatus, Urinstatus und -sediment inkl. Erythrozytenmorphologie, Differenzierung und Quantifizierung der Proteinurie	Kap. 14, Kap. 15
chronische Hämodialyse	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14
Hauterkrankungen (z. B. Verbrennungen, nässende Ekzeme, bullöse Dermatosen)	Blutbild, Kalium, Natrium, Chlorid, Osmolalität, s. „CRP“ (Kap. 37.1.25)	Kap. 28
chronische Entzündungen	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25)	Kap. 22, Kap. 26
monoklonale Gammopathie (Plasmazytom)	s. „Immunglobuline“ (Kap. 37.1.46)	Kap. 26
Analbuminämie	Gesamteiweiß, Serum-eiweißelektrophorese	

### 37.1.3 Aldosteron

Zur Beurteilung des Renin-Angiotensin-Systems, insbesondere zur Differenzierung von primären und sekundären Formen des Hyperaldosteronismus, ist die Kenntnis der Natrium- und Kaliumbilanz (Serum-/Plasmakonzentration und Urinausscheidung) sowie der Reninkonzentration oder -aktivität bedeutsam.

► **Indikation.** Hyperaldosteronismus, Mineralokortikoidmangel.

#### Normalwerte

- morgens liegend: 11,7–236 ng/l
- nach 30 min Stehen: 22,1–353 ng/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Medikamente, Körperlage, Tageszeit, Natrium- und Kaliumbilanz.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.2 und ► Tab. 37.3.

Tab. 37.2 Aldosteron erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
<b>Aldosteron erniedrigt, Renin erhöht</b>		
primäre Nebennierenrindeninsuffizienz	Natrium, Kalium, Säure-Base-Status, Kreatinin, Cortisol, Glukose, ACTH, ACTH-Test	Kap. 16, Kap. 18
kongenitale Defekte der Steroidsynthese (adrenogenitales Syndrom)	Natrium, Kalium, Cortisol, DHEA(S), Androstendion, 17-OH-Progesteron	Kap. 16, Kap. 18
<b>Aldosteron erniedrigt, Renin erniedrigt</b>		
Pseudohyperaldosteronismus (Syndrom des scheinbaren Mineralokortikoidexzesses, Liddle-Syndrom, Cushing-Syndrom, Syndrom der Cortisolresistenz, 11-Desoxycortisol-bildende Tumoren)	Natrium und Kalium im Serum und Urin, Säure-Base-Status, s. „Cortisol“ (Kap. 37.1.23), 11-Desoxycortisol	Kap. 14, Kap. 16, Kap. 17
negative Natriumbilanz	Natrium im Serum und Urin	Kap. 16
positive Kaliumbilanz	Kalium im Serum und Urin	Kap. 16
übermäßiger Lakritzkonsum (Glycyrrhizinsäure)	Natrium und Kalium im Serum und Urin	Kap. 16
Medikamente (Betablocker, Reserpin, Methyldopa, Clonidin, Carbenoxolon, Herzglykoside, Antiphlogistika, Heparin, Vasopressin, Kortikoide, Lithium niedrig dosiert)	Natrium und Kalium im Serum und Urin	Kap. 16

## Pathologische Laborwerte

**Tab. 37.3 Aldosteron erhöht.**

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
<b>Aldosteron erhöht, Renin erniedrigt oder normal und nicht stimulierbar</b>		
primärer Hyperaldosteronismus (Nebennierenrindenadenom oder -hyperplasie, idiopathisch, glukokortikoidsupprimierbarer Hyperaldosteronismus)	Natrium, Kalium, Renin, Orthostase-Test, (Cortisol, 11-Deoxycorticosteron, 18-OH-Desoxycorticosteron, 18-OH-Corticosteron, Corticosteron im Serum und Urin, Kalium im Urin, Säure-Base-Status)	Kap. 16, Kap. 17
<b>Aldosteron erhöht, Renin erhöht</b>		
renovaskuläre und renoparenchymatöse Hypertonie	Kalium, Natrium, Kreatinin, Harnstoff, Renin, CRP, Urinstatus, (Captopril-Test, lokale Reninbestimmung in Nierenvenen)	Kap. 14, Kap. 16, Kap. 17
reninbildende Tumoren	Kalium, Natrium, Renin	Kap. 17
Bartter-Syndrom	Kalium, Natrium, Kalzium, Magnesium, Chlorid, Säure-Base-Status, Harnsäure, Glukosetoleranztest, Renin, Chlorid im Urin	Kap. 16
Phäochromozytom	Katecholamine und Metanephrine im Plasma oder 24-h-Urin	Kap. 17
Panarteritis nodosa	s. „ANCA“ (Kap. 37.1.10)	Kap. 14, Kap. 22
Schwangerschaft, hormonelle Kontrazeptiva	Schwangerschaftstest	
Hyperthyreose	s. Kap. 37.3	Kap. 37.3
negative Natriumbilanz	Natrium im Serum und Urin	Kap. 16
positive Kaliumbilanz	Kalium im Serum und Urin	Kap. 16
Ödeme (Herzinsuffizienz, nephrotisches Syndrom, Leberzirrhose, exsudative Enteropathie)	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2) und „BNP“ (Kap. 37.1.15)	Kap. 23
Medikamente (Kalziumantagonisten, Spironolacton, ACE-Hemmer, AT-Rezeptorantagonisten, Diuretika, betaadrenerge Agonisten, Laxanzien, Lithium hoch dosiert, Aminoglykoside)	Natrium und Kalium im Serum und Urin	Kap. 16

### 37.1.4 Alkalische Phosphatase (AP)

Die Serum- und Plasmagesamtaktivität der alkalischen Phosphatase (AP) ergibt sich aus der Summe von Einzelaktivitäten 17 verschiedener Isoenzyme (z.B. Leber-AP, Knochen-AP, Plazenta-AP, Dünndarm-AP). Diese können durch Elektrophorese differenziert werden.

#### Normalwerte

- Frauen: 35–104 U/l
- Männer: 40–129 U/l
- bei Kindern und Jugendlichen deutlich höher und stark altersabhängig!

► **Indikation.** Diagnose und Verlauf von Erkrankungen der Leber, der Gallenwege und des Skeletts.

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Falsch niedrig bei Hämolyse, Citrat oder EDTA, wird induziert (höhere Aktivität) und supprimiert (niedrigere Aktivität) durch verschiedene Medikamente.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.4 und ► Tab. 37.5.

**Tab. 37.4 Alkalische Phosphatase erniedrigt.**

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Proteinmangel (Leberzirrhose, nephrotisches Syndrom, exsudative Enteropathie)	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 13, Kap. 23
Hypothyreose	s. Kap. 37.3	Kap. 37.3
Magnesiummangel	s. „Magnesium“ (Kap. 37.1.60)	Kap. 16
Vitamin-C-Mangel		
Morbus Wilson	s. „Kupfer“ (Kap. 37.1.52)	Kap. 13
familiäre Hypophosphatasie		

**Tab. 37.5** Alkalische Phosphatase erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
verschiedene Erkrankungen der Leber und Gallenwege	s. „γ-GT“ (Kap. 37.1.34) und „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6)	Kap. 13
Morbus Paget	Kalzium, terminale Telopeptide (CTX, NTX)	Kap. 34.4
Osteomalazie (Vitamin-D-Mangel oder -Stoffwechselstörungen, diverse renal tubuläre Defekte)	Kalzium und Phosphat im Serum und Urin, 25-OH-Vitamin D, PTH, (1,25-(OH) <sub>2</sub> -Vitamin D)	Kap. 14, Kap. 16, Kap. 34.4
renale Osteodystrophie	Kalzium und Phosphat im Serum und Urin, 25-OH-Vitamin D, PTH, 1,25-(OH) <sub>2</sub> -Vitamin D	Kap. 14, Kap. 16, Kap. 34.4
Knochentumoren und -metastasen	Kalzium, Primärtumorsuche (z. B. Serumeiweißelektrophorese bei V. a. Plasmozytom), Tumormarker bei Verlauf (z. B. PSA bei Prostatakarzinom, CA 15-3 oder CEA bei Mammakarzinom)	Kap. 34.4
Knochenfraktur		Kap. 34.4
primärer Hyperparathyreoidismus	s. „PTH“ (Kap. 37.1.64)	Kap. 16, Kap. 34.4
Akromegalie und Wachstumshormontherapie (geringfügig erhöht)	Glukose, Wachstumshormon (GH, basal und im Glukosetoleranztest), IGF-I, IGFBP-3	Kap. 24
Hyperthyreose	s. Kap. 37.3	Kap. 37.3
Diabetes mellitus	s. Kap. 37.2	Kap. 37.2
Schwangerschaft	Schwangerschaftstest	
Medikamente (Antikonvulsiva)		

## 37.1.5 α-Fetoprotein (AFP)

► **Indikation.** Diagnose, Differenzialdiagnose und Verlaufskontrolle von hepatzellulärem Karzinom und Keimzelltumoren (auch Früherkennung dieser Tumoren bei Risikogruppen), Pränataldiagnostik in der Schwangerschaft (Down-Syndrom, Neuralrohrdefekte).

► **Einfluss- und Störfaktoren.** In der Schwangerschaft deutlich höhere Konzentrationen (abhängig von der Schwangerschaftswoche; Interpretation als Teil von multifaktoriellen Algorithmen), Ikterie, Trübungen der Probe (z. B. Fibrin).

► **Bewertung.** ► Tab. 37.6.

### Normalwerte

- Männer und Nichtschwangere: < 13,1 µg/l

**Tab. 37.6** α-Fetoprotein erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
hepatozelluläres Karzinom	Bilirubin, GLDH, ALT, γ-GT	Kap. 13
Keimzelltumore:	β-HCG (obligatorisch)	
• Dottersacktumoren immer positiv • embryonale Karzinome teilweise positiv • Seminome, Dysgerminome, Teratome und Dermoidzysten immer negativ		
diverse Karzinome insbesondere des Magen-Darm-Traktes und der Lunge, insbesondere bei Vorliegen von Lebermetastasen		Kap. 5, Kap. 9, Kap. 10, Kap. 11, Kap. 12, Kap. 13
akute und chronische Hepatitiden	s. „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6)	Kap. 13
Leberzirrhose	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 13, Kap. 23

## 37.1.6 Aminotransferasen (Transaminasen: ALT/GPT und AST/GOT)

Die beiden diagnostisch wichtigsten Enzyme, die Alanin-aminotransferase (ALT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GPT) und die Asparaginaminotransferase (AST = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GOT) unterscheiden sich durch die Quantität ihrer Gewebsverteilung, die subzelluläre Lokalisation und die Plasmahalbwertszeit. Die Bildung von Aktivitätsquotienten kann deshalb bei der Differenzialdiagnostik und Stadieneinteilung helfen. Die AST ist besonders in quergestreifter Herz- und Skelettmuskelkultur exprimiert, ausschließlich im Zytosoma lokalisiert und hat eine Plasmahalbwertszeit von 17 h. Die ALT ist vor allem in Leber und Gallenwegen exprimiert, im Zytosoma und in Mitochondrien lokalisiert und hat eine Plasmahalbwertszeit von 48 h.

► **Indikation.** (Differenzial-)Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von Erkrankungen der Leber und Gallenwege (ALT/GPT) sowie der Herz- und Skelettmuskulatur (AST/GOT).

### Normalwerte

- Männer: < 50 U/l
- Frauen: < 35 U/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Hämolyse (ALT und AST), Makroenzyme (AST).

► **Bewertung.** ► Tab. 37.7.

Tab. 37.7 Aminotransferasen erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
<b>Leber- und Gallenwegserkrankungen (typischerweise ALT&gt;AST); typischerweise ALT&lt;500 U/l</b>		
nichtalkoholische Fettleber (NAFLD, Steatoxisis hepatis), Fettleberhepatitis (NASH)	Natrium, Kalium, Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, Lipidstatus, alkalische Phosphatase, γ-GT, CHE, Quick, Albumin, Carbohydrat-defizientes Transferrin	Kap. 13
alkoholische und andere toxische Hepatopathien	Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, Lipidstatus, γ-GT, CHE, Quick, Albumin, Carbohydrat-defizientes Transferrin, Ethylglucuronid, Medikamente (z. B. Aminophenazin), Gifte (z. B. Amanitin)	Kap. 13
Drogenikterus	s. „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13)	Kap. 13
Leberkarzinom und -metastasen	γ-GT (γ-GT/ALT>6), GLDH ([ALT+AST]/GLDH<20), AFP	Kap. 13
Leberzirrhose	γ-GT (γ-GT/ALT=1–6), s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 13, Kap. 23
intra- und extrahepatische Cholestase	GLDH ([ALT+AST]/GLDH=20–50), s. „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13) und „γ-GT“ (Kap. 37.1.34)	Kap. 13
Autoimmunhepatitis	γ-GT, Bilirubin, ANA, leberspezifische Autoantikörper (SMA, SLA, LKM, ASGPR), HLA-A1, -B8, -DR3, -DR4	Kap. 13
primär biliäre Zirrhose	AMA	Kap. 13
primär sklerosierende Cholangitis	s. „ANCA“ (Kap. 37.1.10)	Kap. 13
Schwangerschaft (Cholestase, HELLP, Eklampsie, Hyperemesis gravidarum)	Blutbild, Kreatinin, Glukose, Harnsäure, Gesamteiweiß, Albumin, AP, γ-GT, ALT, D-Dimer, Quick, Schwangerschaftstest, Urinstatus und -sediment, Gallensäuren	Kap. 13
Leberabszess	großes Blutbild, Bilirubin, γ-GT, GLDH, CRP, Albumin, Immunglobuline, Mikrobiologie (Blut- und Stuhlkulturen, Serologie), Parasitologie	Kap. 13
<b>Leber- und Gallenwegserkrankungen (typischerweise ALT&gt;AST); typischerweise ALT&gt;500 U/l</b>		
akute, chronisch aggressive und persistierende Virushepatitiden	direktes Bilirubin, γ-GT (γ-GT/ALT<1), GLDH ([ALT+AST]/GLDH>50), Hepatitisserologie (Suchtests mit anti-HAV, anti-HBc, anti-HCV)	Kap. 13
Begleithepatitis (z. B. Mononukleose)	großes Blutbild (Ausstrich), (direktes) Bilirubin, Serologie: EBV, CMV, etc.)	Kap. 13, Kap. 22,
hypoxische Hepatopathie, Leberstauung	s. „GLDH“ (Kap. 37.1.36) ([ALT+AST]/GLDH<20)	Kap. 13
<b>Herz- und Skelettmuskelerkrankungen (AST&gt;ALT)</b>		
Herzmuskelerkrankungen (Myokardinfarkt, Myokarditis)	s. „CK“ (Kap. 37.1.26) und „Troponine“ (Kap. 37.1.87)	Kap. 8, Kap. 32
Skelettmuskelerkrankungen (Myositis, Muskeldystrophie, Trauma, Rhabdomyolyse, körperliche Anstrengung, etc.)	s. „CK“ (Kap. 37.1.26)	Kap. 34
<b>andere Erkrankungen</b>		
maligne Hyperthermie	s. „CK“ (Kap. 37.1.26)	Kap. 22
Hypothyreose	s. Kap. 37.3	Kap. 37.3
Lungenarterienembolie (AST)	s. „D-Dimere“ (Kap. 37.1.27)	Kap. 5, Kap. 6, Kap. 32

## 37.1.7 Ammoniak

- **Indikation.** Verlaufskontrolle von Hepatopathien, Chemotherapien, Valproat-Therapie, v.a. angeborene Stoffwechselstörungen bei Neugeborenen und Kindern.

### Normalwerte

- 9–30 µmol/l (15–50 µg/100 ml)

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Anderes Probenmaterial als EDTA-Blut, zu lang dauernder, ungekühlter Probentransport, erhöhte γ-GT-Aktivität (bildet Ammoniak), Thrombozytose, Polyzythämie, Hämolyse (in allen Fällen falsch hohe Werte), Ikterie, Lipämie, Medikamente (Cefoxitin, Intralipid, Sulfasalazin, Sulfapyridin, Temozolomid).

► **Bewertung.** ► Tab. 37.8.

Tab. 37.8 Ammoniak erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
akute Leberdystrophie, terminale Leberzirrhose	s. „Quick“ (Kap. 37.1.75), „CHE“ (Kap. 37.1.22), „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 13
portokavale Anastomosen		Kap. 13
Reye-Syndrom	ALT, AST, Quick, Säure-Base-Status, Glukose, Ketonkörper	Kap. 13
multiples Myelom	s. „Immunglobuline“ (Kap. 37.1.46)	Kap. 25
Harnwegsinfekte	großes Blutbild, CRP, Urinstatus und -sediment, Urinkultur	Kap. 15
diverse angeborene Hyperammonämien (Harnstoffzyklusdefekte, Organoazidopathien, Störungen der Fettsäureoxidation und des Pyruvatstoffwechsels)	Glukose, Laktat, Ketonkörper, Säure-Base-Status, Chlorid, Natrium, Bikarbonat (Anionenlücke), Aminosäuren, organische Säuren im Urin	
hochdosierte Chemotherapie	Medikamentenspiegel	
Valproat-Therapie	Valproat-Spiegel	
Infusion von Ammoniumchlorid	Säure-Base-Status	Kap. 16

Tab. 37.9 Amylase/Pankreasamylase erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
akute Pankreatitis und akute Schübe einer chronischen Pankreatitis	großes Blutbild, Kalzium, Bilirubin, Glukose, Kreatinin, Säure-Base-Status, CRP, Lipase, γ-GT	Kap. 33
Pankreascangverschluss (Stein, Karzinom, Struktur)	γ-GT, AP, (direktes) Bilirubin, Lipase	Kap. 33
nach endoskopischer retrograder Pankreatografie	γ-GT, AP, (direktes) Bilirubin, Lipase, CRP	Kap. 13, Kap. 33
Begleitpankreatitis bei abdominalen Erkrankungen (Ulkusperforation, Ileus, Mesenterialinfarkt, Peritonitis, Salpingitis, Extrauteringravität)	großes Blutbild, Kalzium, Bilirubin, Glukose, Harnstoff, Kreatinin, Säure-Base-Status, CRP, Lipase, γ-GT, Schwangerschaftstest	Kap. 13, Kap. 33
Erkrankungen der Mundspeicheldrüsen (Parotitis, Speichelgangsteine etc.) (betrifft nur Amylase, nicht Pankreasamylase)	Amylase-Differenzierung durch Elektrophorese, Blutbild, CRP, Mumpsserologie	Kap. 4
Niereninsuffizienz	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14
maligne Tumoren (Bronchial-, Ovarial-, Schilddrüsen-, Kolon-, Prostatakarzinom)	Amylase-Differenzierung durch Elektrophorese	
Lebererkrankungen (Virushepatitis, Leberzirrhose)	Amylase-Differenzierung, s. „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6) und „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 13
Alkoholismus (akute Intoxikation)	s. „γ-GT“ (Kap. 37.1.34), „Osmolalität“ (Kap. 37.1.63), „Anionenlücke“ (Kap. 37.1.9) und „Säure-Base-Status“ (Kap. 37.1.79)	Kap. 16
diabetische Ketoazidose	s. Kap. 37.2	Kap. 37.2
Opiattherapie, -abusus	Opiatnachweis	

### 37.1.9 Anionenlücke

Die Anionenlücke entspricht der Differenz Natrium – Chlorid – Bikarbonat.

► **Indikation.** Differenzierung metabolischer Azidosen.

#### Normalwerte

- 8–16 mmol/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** s. „Natrium“ (Kap. 37.1.62), „Chlorid“ (Kap. 37.1.20) und „Säure-Base-Status“ (Kap. 37.1.79).

► **Bewertung.** ► Tab. 37.10.

### 37.1.10 Antineutrophile Zytosplasmaantikörper (ANCA)

VI

Die antineutrophilen Zytosplasmaantikörper (ANCA) richten sich gegen zytosplasmatische Enzyme. Man unterscheidet

in der Immunfluoreszenz zytoplasmatische ANCA (cANCA = classic oder cytoplasmic ANCA), die die Proteinase 3 als Antigen erkennen, und perinukleäre ANCA (pANCA), die vorwiegend die Myeloperoxidase als Antigen erkennen. Es werden auch Immunoassays und Blotverfahren eingesetzt, die direkt Antikörper gegen Proteinase 3 oder Myeloperoxidase nachweisen. Darüber hinaus gibt es atypische ANCA, deren Zielantigen nicht bekannt ist.

► **Indikation.** Verdacht auf Vaskulitis, primär sklerosierende Cholangitis.

#### Normalwerte

- negativ, nicht nachweisbar

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Methodenabhängig.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.11.

Tab. 37.10 Anionenlücke erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
diabetische Ketoazidose	Blutbild, Kalium, Osmolalität, Säure-Base-Status, Glukose, Urinstatus (Ketonkörper) (Kap. 37.2)	Kap. 16, Kap. 37.2
Laktatazidose	s. „Laktat“ (Kap. 37.1.53)	Kap. 16, Kap. 37.2
Urämie	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14, Kap. 16
Alkoholismus	Blutbild, Natrium, Osmolalität (osmotische Lücke), Säure-Base-Status, Alkohol, γ-GT, Carbohydrat-defizientes Transferrin, Ethylglucuronid, Urinstatus (Ketonkörper)	Kap. 16
Salicylat-Intoxikation	Kreatinin, Säure-Base-Status, Salicylat	Kap. 16
Intoxikation mit Methanol oder Ethylenglykol	Säure-Base-Status, Osmolalität (osmotische Lücke), Methanol, Ethylenglykol im Urin	Kap. 16

Tab. 37.11 Antineutrophile Zytosplasmaantikörper erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Vaskulitis großer Gefäße (Riesenzellarteriitis, Takayasu)	Blutbild, CRP, BSG, Komplementfaktoren	Kap. 22, Kap. 31
Vaskulitis mittelgroßer Gefäße (klassische Panarteriitis nodosa, Morbus Kawasaki) (pANCA)	Anti-Endothelzell-Antikörper, HBsAg, Blutbild, CRP, BSG, Komplementfaktoren	Kap. 22
Wegener-Granulomatose (cANCA)	Anti-Proteinase-3-Antikörper, Blutbild, CRP, BSG, Komplementfaktoren	Kap. 14, Kap. 22
Churg-Strauss-Syndrom (cANCA, pANCA)	Anti-Myeloperoxidase-Antikörper, Blutbild (Eosinophilie), CRP, BSG, Komplementfaktoren	Kap. 14, Kap. 22
mikroskopische Panarteriitis (cANCA, pANCA)	Anti-Proteinase-3-Antikörper, Anti-Myeloperoxidase-Antikörper, Blutbild, CRP, BSG, Komplementfaktoren	Kap. 14, Kap. 22
idiopathische Glomerulonephritis (pANCA)	Anti-Proteinase-3-Antikörper, Anti-Myeloperoxidase-Antikörper, Kreatinin, Urinstatus, Urinsediment, Blutbild, CRP, BSG, Komplementfaktoren	Kap. 14, Kap. 22
Purpura Schoenlein-Henoch	Blutbild, CRP, BSG, Komplementfaktoren	Kap. 22, Kap. 27
Kryoglobulinämieassoziierte Vaskulitis	Kryoglobuline, Serumweißelektrophorese, Blutbild, CRP, BSG, Komplementfaktoren, Hepatitis-C-Antigen	Kap. 14, Kap. 22, Kap. 25
primär sklerosierende Cholangitis (atypische ANCA)	(direktes) Bilirubin, ALT, γ-GT	Kap. 13
Autoimmunhepatitis (atypische ANCA)	s. „ANA“ (Kap. 37.1.11)	Kap. 13
primär biliäre Zirrhose (atypische ANCA)	s. „ANA“ (Kap. 37.1.11) und „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13)	Kap. 13
Morbus Crohn, Colitis ulcerosa (atypische ANCA)	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 11, Kap. 22
rheumatoide Arthritis (pANCA, atypische ANCA)	s. „Rheumafaktor“ (Kap. 37.1.77)	Kap. 22, Kap. 35
systemischer Lupus erythematodes (atypische ANCA)	s. „ANA“ (Kap. 37.1.11)	Kap. 14, Kap. 22, Kap. 28, Kap. 35

## 37.1.11 Antinukleäre Antikörper (ANA)

Antinukleäre Autoantikörper sollten in einer Stufendiagnostik abgeklärt werden, an deren Anfang die Immunfluoreszenz steht, gefolgt von der Bestätigung im ELISA und am Ende der Differenzierung der Antikörper gegen die einzelnen Kernantigene. Häufig (insbesondere bei Verdacht auf systemischen Lupus erythematoses) wird auch der Nachweis von Antikörpern gegen Doppelstrang-DNA versucht.

► **Indikation.** Verdacht auf Kollagenose (SLE, Sjögren-Syndrom, Dermatomyositis), Verdacht auf medikamenteninduzierten Lupus erythematoses, Verdacht auf Autoimmunhepatitis.

### Normalwerte

- positiv ab Titer 1 : 320

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Methodenabhängig.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.12.

## 37.1.12 Bikarbonat

Siehe „Säure-Base-Status“ (Kap. 37.1.79) und „Anionenlücke“ (Kap. 37.1.9).

**Tab. 37.12** Antinukleäre Antikörper erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
systemischer Lupus erythematoses (SLE)	Blutbild inkl. LE-Zellen, Quantifizierung und Differenzierung von Protein im Urin, Antikörper (AK) gegen Doppelstrang-DNA, ANA-Differenzierung (Sm-AK, SS-A-AK, Histon-AK), Anti-Phospholipid-AK	Kap. 14, Kap. 22, Kap. 28, Kap. 35
asymptomatische Verwandte von SLE-Patienten		
arzneimittelinduzierter LE	ANA-Differenzierung (Histon-AK)	Kap. 22, Kap. 28
diskoider LE		Kap. 22, Kap. 28
subakuter kutaner LE		Kap. 22, Kap. 28
Mixed connective Tissue Disease	ANA-Differenzierung (U1-RNP)	Kap. 22, Kap. 28
systemische Sklerose	ANA-Differenzierung (Scl 70, Zentromer)	Kap. 6, Kap. 10, Kap. 22, Kap. 28
Sjögren-Syndrom	ANA-Differenzierung (SS-A, SS-B)	Kap. 22, Kap. 28
Poly-/Dermatomyositis	ANA-Differenzierung (Jo1)	Kap. 22, Kap. 28, Kap. 34
rheumatoide Arthritis	s. „Rheumafaktor“ (Kap. 37.1.77)	Kap. 22, Kap. 28, Kap. 35
Felty-Syndrom	Blutbild, Kryoglobuline, HLA-DR-4	Kap. 35
juvenile chronische Arthritis	BSG, CRP, Blutbild	Kap. 35
Autoimmunhepatitis	γ-GT, Bilirubin, ANA, leberspezifische Autoantikörper (SMA, SLA, LKM, ASGPR), HLA-A1, -B8, -DR3, -DR4	Kap. 13
diverse nicht entzündliche Erkrankungen (Neoplasien, Sarkoidose) und Gesunde (vor allem im höheren Lebensalter)	Blutbild, BSG, CRP, Kalzium, Kreatinin, γ-GT, AST, ALT, Urinstatus	Kap. 5

## 37.1.13 Bilirubin

Der Serumspiegel wird bestimmt durch die Bildung des Bilirubins vorwiegend aus Hämoglobin, durch die Leistungsfähigkeit der Leber, Bilirubin zu konjugieren, und durch die Ausscheidung in ein freies Gallenwegssystem. Entsprechend werden ein prähepatischer (vermehrtes Bilirubinangebot: Erhöhung von indirektem bzw. unkonjugiertem Bilirubin), ein intrahepatischer (Störung der Bilirubinaufnahme in die Leber bzw. der Konjugation in der Leber: Erhöhung von direktem und indirektem Bilirubin) und ein cholestatischer Ikterus (gestörte Bilirubinausscheidung intra- oder posthepatisch: Erhöhung von direktem bzw. konjugiertem Bilirubin) unterschieden.

Gesamtbilirubin und direktes Bilirubin werden gemessen, das indirekte Bilirubin wird rechnerisch bestimmt (Gesamtbilirubin minus direktes Bilirubin). Bestimmte Methoden erlauben die direkte Bestimmung von konjugiertem und unkonjugiertem Bilirubin.

► **Indikation.** Diagnose und Differenzialdiagnose des Ikterus.

### Normalwerte

- totales Bilirubin: < 21 µmol/l (1,2 mg/100 ml)
- direktes konjugiertes Bilirubin: < 5 µmol/l (0,3 mg/100 ml)
- indirektes Bilirubin: totales minus direktes Bilirubin

## Pathologische Laborwerte

Tab. 37.13 Bilirubin erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
<b>erhöhtes „direktes“ bzw. „konjugiertes“ Bilirubin (Ratio direktes/indirektes Bilirubin &gt; 0,2)</b>		
<i>hepatozellulärer Ikterus (Ratio direktes/indirektes Bilirubin in der Regel 0,2–0,5)</i>		
Virushepatitiden und andere Hepatitiden	s. „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6)	Kap. 13
Leberzirrhose (posthepatitisch, alkoholisch)	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 13
primär biliäre Leberzirrhose	großes Blutbild, Lipidstatus, AMA, ANCA, s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 13
toxische Leberschädigung	s. „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6)	Kap. 13
hypoxische Hepatopathie, Leberstauung, Rechtsherzinsuffizienz	s. „GLDH“ (Kap. 37.1.36)	Kap. 13
angeborene Sekretionsstörungen des konjugierten Bilirubins (Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom, progressive familiäre intrahepatische Cholestase u. a.)	γ-GT, Koprotoporphyrine im Urin, Phenobarbitaltest, genetische Analysen (MRP2, BSEP, MDR3)	Kap. 13
Drogenikterus	γ-GT, AP, ALT, AST, Drug Abuse Screening, (Hepatitisserologie)	Kap. 13
Fettlebercholestase	s. „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6)	Kap. 13
Schwangerschaft (Cholestase, HELLP, Eklampsie, Hyperemesis gravidarum)	Blutbild, Kreatinin, Glukose, Harnsäure, Gesamteiweiß, Albumin, AP, γ-GT, ALT, D-Dimer, Quick, Schwangerschaftstest, Urinstatus und -sediment	Kap. 13
Leberzellkarzinom, Lebermetastasen	s. „AFP“ (Kap. 37.1.5)	Kap. 13
<i>extrahepatische Cholestase (Ratio direktes/indirektes Bilirubin in der Regel &gt; 0,5)</i>		
Verschlussikterus unterschiedlicher Genese (z. B. Gallengang- oder Pankreaskopfkarzinome, Cholelithiasis, Pankreatitis)	γ-GT, AP, ALT, s. „Amylase“ (Kap. 37.1.8)	Kap. 13, Kap. 33
Cholangitis	großes Blutbild, CRP, γ-GT, AP, ALT, Bakteriologie aus Blut und Gallensaft	Kap. 13, Kap. 22, Kap. 33
idiopathische rezidivierende Cholestase	γ-GT, AP	Kap. 13
<b>erhöhtes „indirektes“ bzw. „unkonjugiertes“ Bilirubin (hämolytischer Ikterus) (Ratio direktes/indirektes Bilirubin &lt; 0,2)</b>		
hämolytische Anämie und toxische Hämolyse	s. „Haptoglobin“ (Kap. 37.1.40)	Kap. 25.3
vermehrter Blutzerfall bei Lungeninfarkt, intestinaler Blutung und Hämatomresorption	LDH, CK, Haptoglobin	Kap. 25.3
Polyzythämie	Blutbild	Kap. 25
Shunt-Hyperbilirubinämie (= Zerfall von Erythrozytenvorstufen im Knochenmark)	Blutbild, Retikulozyten	Kap. 13, Kap. 25.3
Gilbert-Meulengracht-Syndrom	CHE, UGT-Gen-Polymorphismen	Kap. 13

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Licht, starke Hämolyse, Medikamente (Aminosalicylsäure, Levodopa, Methyldopa, Methotrexat, Nitrofurantoin, Propranolol, Phenylbutazon).

► **Bewertung.** ► Tab. 37.13.

### 37.1.14 Blutbild

Siehe Kap. 25 und Kap. 26.

### 37.1.15 B-Typ natriureisches Peptid (BNP); N-terminales pro B-Typ natriureisches Peptid (NT-proBNP)

► **Indikation.** Differenzialdiagnostik Dyspnoe (Auschluss der Herzinsuffizienz), ventrikuläre Dysfunktion nach Herzinfarkt (Prognosefaktor).

### Normalwerte

bei normaler Nierenfunktion, d. h. eGFR > 60 ml/min:

- Ausschluss einer Herzinsuffizienz:
  - BNP: < 100 ng/l
  - NT-proBNP: < 300 pg/ml
- Einschluss einer Herzinsuffizienz:
  - BNP: > 400 ng/l
  - NT-proBNP (< 50 Jahre): > 450 pg/ml
  - NT-proBNP (50–75 Jahre): > 900 pg/ml
  - NT-proBNP (> 75 Jahre): > 1800 pg/ml

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Körperlich belastende Untersuchungen, z. B. Ergometrie oder Stressechokardiografie.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.14.

**Tab. 37.14** BNP und NT-proBNP erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
<b>sehr stark (BNP &gt; 500 ng/l; NT-proBNP &gt; 1000 ng/l) oder mäßig erhöht</b>		
Herzinsuffizienz		Kap. 5, Kap. 6
Herzklappenfehler		Kap. 6
Herzinfarkt	Troponine, CK-MB, Myoglobin	Kap. 6, Kap. 32
pulmonale Hypertonie	Blutgase	Kap. 6, Kap. 7
<b>mäßig erhöht</b>		
Lungenembolie	D-Dimer, Blutgase	Kap. 5, Kap. 6, Kap. 7, Kap. 32
Tachykardie (z. B. Fieber, Hyperthyreose)	s. „TSH“ (Kap. 37.1.83) und „CRP“ (Kap. 37.1.25)	Kap. 8, Kap. 22, Kap. 37.3
Niereninsuffizienz (vor allem NT-proBNP)	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14
Sepsis	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25) und „Prokalzitonin“ (Kap. 37.1.70)	Kap. 22
Leberzirrhose	s. „Quick“ (Kap. 37.1.75), „CHE“ (Kap. 37.1.22), „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 13

**Tab. 37.15** CA 125 erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Ovarialkarzinom	HE4, CA 19–9, CA 72–4	Kap. 33
Pankreaskarzinom	CA 19–9 als primärer Tumormarker, s. „Amylase“ (Kap. 37.1.8)	Kap. 13, Kap. 33
andere Karzinome der weiblichen Genitale (Mamma, Zervix, Endometrium) und des Magen-Darm-Traktes	geeignetere primäre Tumormarker	Kap. 33
Adnexitis, Adnextumoren, Leiomyom	Blutbild, CRP	Kap. 33
Endometriose		Kap. 33
akute Pankreatitis	s. „Amylase“ (Kap. 37.1.8)	Kap. 33
Choleolithiasis, -zystitis	s. „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13) und „γ-GT“ (Kap. 37.1.34)	Kap. 13, Kap. 33
Lebererkrankungen	s. „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13), „Albumin“ (Kap. 37.1.2), „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6) und „γ-GT“ (Kap. 37.1.34)	Kap. 13
Niereninsuffizienz	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14

## 37.1.16 CA 125

► **Indikation.** Therapie und Verlaufskontrolle des Ovarialkarzinoms (Primärmarker) und Pankreaskarzinoms (Zweitmarker).

### Normalwerte

- <35 kU/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Wechsel von Assays.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.16.

## 37.1.18 CA 19–9

► **Indikation.** Therapie- und Verlaufskontrolle des Pankreaskarzinoms, hepatobiliären Karzinoms und Magenkarzinoms (Primärmarker) sowie des kolorektalen Karzinoms und Ovarialkarzinoms (Zweitmarker).

### Normalwerte

- <37 kU/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Wechsel von Assays.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.15.

## 37.1.17 CA 15–3

► **Indikation.** Therapie und Verlaufskontrolle des Mammarkarzinoms.

### Normalwerte

- <30 kU/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Kann nur bei Trägern des Lewis-Antigens nachgewiesen werden; cave Kontamination mit Sekreten; Wechsel von Assays.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.17.

## Pathologische Laborwerte

**Tab. 37.16 CA 15-3 erhöht.**

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Mammakarzinom	CEA	
Niereninsuffizienz	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14
Mastopathie, Fibroadenom der Mamma		
akute Pankreatitis	s. „Amylase“ (Kap. 37.1.8)	Kap. 33
Cholelithiasis, -zystitis	s. „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13) und „γ-GT“ (Kap. 37.1.34)	Kap. 13, Kap. 33
Leberzirrhose	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 13
Atemwegserkrankungen	s. „pO <sub>2</sub> “ (Kap. 37.1.78) und „Säure-Base-Status“ (Kap. 37.1.79)	Kap. 5, Kap. 6, Kap. 7
Autoimmunerkrankungen	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25), „ANA“ (Kap. 37.1.11), „Rheumafaktor“ (Kap. 37.1.77)	Kap. 22, Kap. 35

**Tab. 37.17 CA 19-9 erhöht.**

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Pankreaskarzinom	CEA als sekundärer Tumormarker, s. „Amylase“ (Kap. 37.1.8)	Kap. 9, Kap. 13, Kap. 33
primäres Leberzellkarzinom	s. „AFP“ (Kap. 37.1.5)	Kap. 13
Gallenwegskarzinom	s. „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13) und „γ-GT“ (Kap. 37.1.34)	Kap. 33
Magenkarzinom	CEA, CA 72-4	Kap. 9, Kap. 10, Kap. 33
Ovarialkarzinom	CA 125 als Primärmarker	Kap. 33
kolorektales Karzinom	CEA als Primärmarker	Kap. 11, Kap. 12
akute Pankreatitis	s. „Amylase“ (Kap. 37.1.8)	Kap. 33
Cholelithiasis, -zystitis	s. „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13), „γ-GT“ (Kap. 37.1.34) und „AP“ (Kap. 37.1.4)	Kap. 13, Kap. 33
Lebererkrankungen	s. „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13), „Albumin“ (Kap. 37.1.2), „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6) und „γ-GT“ (Kap. 37.1.34)	Kap. 13

### 37.1.19 Carcinoembryonales Antigen (CEA)

► **Indikation.** Therapie- und Verlaufskontrolle kolorektaler Karzinome.

#### Normalwerte

- Nichtraucher: < 5 µg/l
- Raucher: < 10 µg/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Raucher haben erhöhte Werte; Serum und Plasma können diskrepante Ergebnisse liefern.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.18.

### 37.1.20 Chlorid

Die Bewertung des Chloridspiegels erfordert häufig die Kenntnis der Anionenlücke und des Säure-Base-Haushaltes.

► **Indikation.** Störungen des Säure-Base-Haushaltes und der Natrium- und Wasserbilanz.

#### Normalwerte

- 98–107 mmol/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Bromide und Jodide, Volumenverdrängungseffekt bei Chylomikronämie und Hyperproteinämie.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.19 und ► Tab. 37.20.

### 37.1.21 Cholesterin

Siehe Kap. 37.4: Hyper- und Dyslipoproteinämie.

### 37.1.22 Cholinesterase (CHE)

Die ätiologische Zuordnung einer erniedrigten Cholinesteraseaktivität zu Lebererkrankungen und nicht hepatischen Erkrankungen wird durch die gleichzeitige Bestimmung von Albumin und ALT erleichtert.

**Tab. 37.18** CEA erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
kolorektales Karzinom	CA 19-9 als sekundärer Tumormarker	Kap. 11, Kap. 12, Kap. 25.3
Pankreaskarzinom	CA 19-9 als primärer Tumormarker, s. „Amylase“ (Kap. 37.1.8)	Kap. 33
Magenkarzinom	CA 19-9, CA 72-4 als primäre Tumormarker	Kap. 9, Kap. 10, Kap. 33
Mammakarzinom	CA 15-3 als primärer Tumormarker	
Ovarialkarzinom	CA 125 als primärer Tumormarker	Kap. 33
Zervixkarzinom	SCC als primärer Tumormarker	
kleinzelliges Bronchialkarzinom	NSE als primärer Tumormarker	Kap. 5
akute Pankreatitis	s. „Amylase“ (Kap. 37.1.8)	Kap. 33
Choleolithiasis, -zystitis	s. „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13) und „γ-GT“ (Kap. 37.1.34)	Kap. 13, Kap. 33
Lebererkrankungen	s. „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13), „Albumin“ (Kap. 37.1.2), „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6) und „γ-GT“ (Kap. 37.1.34)	Kap. 13
entzündliche Darmerkrankungen	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2) und „CRP“ (Kap. 37.1.25)	Kap. 11, Kap. 22, Kap. 33
entzündliche Lungenerkrankungen	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25) und „pO <sub>2</sub> “ (Kap. 37.1.78)	Kap. 5, Kap. 6, Kap. 7, Kap. 22

**Tab. 37.19** Chlorid erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Erbrechen	Säure-Base-Status, Kalium im Serum, Kalium und Chlorid im Urin	Kap. 9, Kap. 16
Hyperaldosteronismus, Hyperkortisolismus	s. „Aldosteron“ (Kap. 37.1.3) und „Cortisol“ (Kap. 37.1.23)	Kap. 16, Kap. 18
Milch-Alkali-Syndrom	Säure-Base-Status, Kalzium	Kap. 16
chronische Ateminsuffizienz (respiratorische Azidose)	s. „Säure-Base-Status“ (Kap. 37.1.79) und „pO <sub>2</sub> “ (Kap. 37.1.78)	Kap. 6, Kap. 7
Bartter-Syndrom	Kalium, Natrium, Kalzium, Magnesium, Säure-Base-Status, Harnsäure, Glukosetoleranztest, Aldosteron, Renin, Chlorid im Urin	Kap. 16
Diuretika	Chlorid und Natrium im Urin	Kap. 14, Kap. 16

**Tab. 37.20** Chlorid erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
renal-tubuläre Azidosen	Säure-Base-Status, Kalium, Natrium, Kalium und Chlorid im Urin, Urin-pH, alkalische Phosphatase	Kap. 14, Kap. 16
primärer Hyperparathyreoidismus	s. „PTH“ (Kap. 37.1.64)	Kap. 16, Kap. 34.4
Niereninsuffizienz	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14
Ureterosigmoidostomie	Bikarbonat, Anionenlücke	
Diarröh	Säure-Base-Status	Kap. 11, Kap. 16
chronische Hyperventilation	Säure-Base-Status, s. „pO <sub>2</sub> “ (Kap. 37.1.78)	Kap. 6
exogene Zufuhr von Chloridionen		Kap. 16
Therapie mit Carboanhydrasehemmer		

► **Indikation.** Erfassung der Synthesefunktion der Leber; Ausschluss oder Verdachtsabklärung Cholinesteraseman-gel (bei Gabe von Muskelrelaxanzien); Pestizidvergiftung.

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Hyperöstrogenismus (Schwangerschaft, orale Kontrazeption), Albumin > 70 g/l (falsch hoch), Citrat, Fluorid.

### Normalwerte

methodenabhängig (nachfolgend für Butyrylthiocholin-Methode):

- Frauen < 16 Jahre und > 40 Jahre sowie Männer: 5,3–12,9 kU/l
- Frauen 16–40 Jahre: 4,2–11,3 kU/l

► **Bewertung.** ► Tab. 37.21 und ► Tab. 37.22.

Tab. 37.21 Cholinesterase erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Leberfunktionsverlust bei Zirrhose, Hepatitis, Leberversagen, Hypoxie, Tumoren, Transplantation	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2), „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6), „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13)	Kap. 13
(septischer) Schock	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25)	Kap. 22
chronisch entzündliche Darmerkrankungen	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 11, Kap. 22, Kap. 33
Muskeldystrophie, Myotonie congenita Thomson	s. „CK“ (Kap. 37.1.26)	
hereditärer Mangel bzw. Varianten	Dibucain-Zahl	
Intoxikation mit Cholinesteraseinhibitoren (z. B. Pestizide, E605)		
Hyperöstrogenismus (Schwangerschaft, orale Kontrazeption)	Schwangerschaftstest, s. „HCG“ (Kap. 37.1.45)	

Tab. 37.22 Cholinesterase erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Diabetes mellitus	Glukose, HbA <sub>1c</sub>	Kap. 37.2
Hypertriglyceridämie	Triglyzeride	Kap. 37.4
Fettleber	s. „γ-GT“ (Kap. 37.1.34), „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6)	Kap. 13
exsudative Enteropathie	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 11
nephrotisches Syndrom	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 14
Morbus Gilbert-Meulengracht	s. „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13)	Kap. 13

### 37.1.23 Cortisol

Die gängigen Tests bestimmen die Gesamtcortisolkonzentration.

► **Indikation.** Diagnose des Hypo- und Hyperkortisolismus.

#### Normalwerte

- morgens: 171–536 nmol/l (62–194 µg/l)
- nachmittags: 64–327 nmol/l (23–118 µg/l)
- Mitternacht: < 138 nmol/l (< 50 µg/l)

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Zirkadiane Rhythmus, Nahrungsaufnahme.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.23 und ► Tab. 37.24.

### 37.1.24 C-Peptid und Insulin

► **Indikation.** Restsekretion von Insulin durch Betazellen, Differenzialdiagnostik Hypoglykämie.

#### Normalwerte

- C-Peptid: 0,9–7,1 µg/l (0,3–2,4 nmol/l)
- Insulin: < 29 mU/l (< 209 pmol/l)

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Kreuzreaktion einiger Insulintests mit Proinsulin, Hämolyse.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.25.

### 37.1.25 C-reaktives Protein (CRP)

► **Indikation.** Erkennung und Verlaufskontrolle entzündlicher Erkrankungen.

#### Normalwerte

- < 5 mg/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Carboxypenicillin (falsch niedrige Werte).

► **Bewertung.** ► Tab. 37.26.

### 37.1.26 Creatinkinase (CK)

Nach Einführung der kardialen Troponine für die Diagnostik des Herzinfarktes spielt die Bestimmung der Creatinkinase (CK) nur noch für die Diagnostik von Skelettmuskelerkrankungen eine Rolle. Die Bestimmung der CK-MB ist obsolet. Bei unklaren CK-Erhöhungen werden die Isoenzyme (CK-MM, CK-MB, CK-BB) elektrophoretisch analysiert.

► **Indikation.** Skelettmuskelerkrankungen.

**Tab. 37.23** Cortisol erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
primärer (Addison-Syndrom) oder sekundärer Hypokortisolismus	großes Blutbild, Natrium, Kalium, Kalzium, Säure-Base-Status, Kreatinin, Glukose, Harnstoff, ACTH, ACTH-Test, CRH-Test, Aldosteron, Renin	Kap. 16, Kap. 18

**Tab. 37.24** Cortisol erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
primärer oder sekundärer (Cushing-Syndrom) Hyperkortisolismus	Kalium, Glukose (oraler Glukosetoleranztest), Cortisol im Mitternachtspeichel oder 24-h-Urin (beste Screening-Tests), Dexamethason-Hemmtest, Cortisol-Tagesprofil, ACTH, CRH-Test	Kap. 24, Kap. 37.2
iatrogen (medikamentös)		Kap. 24
paraneoplastisch	ACTH	Kap. 5, Kap. 24
schwere akute und chronische Allgemeinerkrankungen		
Anorexia nervosa	Dexamethason-Hemmtest (oft nicht supprimierbares Cortisol), CRH-Test	Kap. 24
Adipositas	freies Cortisol im Urin oder Speichel (in der Regel normal), Glukose, Lipidstatus	Kap. 24
endogene Depression	Dexamethason-Hemmtest (in der Regel supprimierbares Cortisol)	Kap. 29, Kap. 30
chronischer Alkoholismus	Dexamethason-Hemmtest (oft nicht supprimierbares Cortisol); s. „γ-GT“ (Kap. 37.1.34)	Kap. 13
Hyperöstrogenismus (Schwangerschaft, orale Kontrazeption)	freies Cortisol im Urin oder Speichel, Estradiol, Schwangerschaftstest	

**Tab. 37.25** Insulin erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Insulinom	Glukose, Hungerversuch	Kap. 37.2
Hypoglycaemia factitia	Glukose, hohe Insulinspiegel bei supprimiertem C-Peptid	Kap. 37.2
autoimmune Insulinhypoglykämie	Glukose, hohe Insulinspiegel bei supprimiertem C-Peptid	Kap. 37.2

**Tab. 37.26** C-reaktives Protein erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Infektionen	Blutbild, Prokalzitonin, Urinstatus, Herd- und Erregersuche (Urinuntersuchung, Blutkultur, Stuhlkultur, Liquordiagnostik, Abstriche, Sputum etc.)	Kap. 22, Kap. 25, Kap. 26
akute Pankreatitis	s. „Amylase“ (Kap. 37.1.8)	Kap. 33
Nekrosen, Gewebeschädigungen (z. B. Trauma, Operationen, Herzinfarkt)	je nach Situation (CK, Troponine)	
rheumatische Erkrankungen	s. „Rheumafaktor“ (Kap. 37.1.77), „ANA“ (Kap. 37.1.11), „ANCA“ (Kap. 37.1.10)	Kap. 22, Kap. 25, Kap. 26, Kap. 35
maligne Tumoren	Tumorsuche	

### Normalwerte

Gesamt-CK:

- Männer: < 190 U/l
- Frauen: < 170 U/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Hämolyse, Makro-CK, mitochondriale CK, Anwesenheit von CK-BB bei Schädel-Hirn-Traumen, Uterustrauma, Geburt (betrifft nur CK-MB).

► **Bewertung.** ► Tab. 37.27.

Tab. 37.27 Creatinkinase erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
<b>Skelettmuskelerkrankungen</b>		
Traumen (Unfall, Injektionen, Operationen, intramuskuläre Injektionen etc.)	Myoglobin im Serum und Urin, Urinstatus	
Rhabdomyolyse	Myoglobin im Serum und Urin, Urinstatus	Kap. 14, Kap. 34
Myositis	Blutbild, CRP, s. „ANA“ (Kap. 37.1.11), Virusserologie, Bakteriologie	Kap. 35
körperliche Anstrengung (Sport, epileptischer Anfall, Wehen)		
Myasthenia gravis	Autoantikörper gegen Acetylcholinrezeptoren	Kap. 34.2
kongenitale Muskelerkrankungen (Muskeldystrophie Typ Duchenne, Typ Becker, Glykogenose McArdle, Muskelatrophie Kugelberg-Welander, Aran-Duchenne)	Genetik	Kap. 34.2
sekundäre Myopathien (Hyperthyreose, Hypothyreose, Hypokalämie, Phäochromozytom, Intoxikationen etc.)	s. „TSH“ (Kap. 37.1.83) und „Kalium“ (Kap. 37.1.48), Katecholamine und deren Metabolite im Urin	Kap. 16, Kap. 17, Kap. 37.3
maligne Hyperthermie	Natrium, Kalium, Chlorid, Säure-Basis-Status, Kreatinin, Harnstoff, Laktat, Myoglobin, AST	Kap. 22
<b>myokardiale Erkrankungen (CK-MB), Troponine</b>		
akuter Herzinfarkt	Troponine	Kap. 32
Myokarditis, Endokarditis, Perikarditis	Blutbild, CRP, Prokalzitonin, Blutkulturen, Viruserologie, s. „ANA“ (Kap. 37.1.11)	Kap. 6, Kap. 8, Kap. 32
diagnostische und therapeutische Eingriffe am Herzen (z.B. Operation, Defibrillation, Herzmassage)	Troponine	
<b>Erkrankungen anderer Organe</b>		
Lungenembolie	s. „D-Dimer“ (Kap. 37.1.27)	Kap. 6, Kap. 7, Kap. 32
Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes (insbesondere Mesenterialinfarkt, Lebernekrose, akute Pankreatitis)	s. „Amylase“ (Kap. 37.1.8), „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6), „γ-GT“ (Kap. 37.1.34) und „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13)	Kap. 13, Kap. 33
maligne Tumoren	s. „Amylase“ (Kap. 37.1.8), „LDH“ (Kap. 37.1.54), „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6), „γ-GT“ (Kap. 37.1.34), „GLDH“ (Kap. 37.1.36), „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13), „Proteinelektrophorese“ (Kap. 37.1.74)	
Hämolyse und myeloproliferatives Syndrom	s. „LDH“ (Kap. 37.1.54) und „Haptoglobin“ (Kap. 37.1.40)	
neurologische Erkrankungen mit Schädigung der Blut-Hirn-Schanke (Schädel-Hirn-Trauma, Subarachnoidalblutung, Schlaganfall, Hirntumor, Meningoenzephalitis)	S 100A1B/BB bei Schädel-Hirn-Trauma	Kap. 19, Kap. 20, Kap. 31

### 37.1.27 D-Dimere

D-Dimere sind fibrinolytische Spaltprodukte aus quervernetztem Fibrin, die sekundär nach einer vorangegangenen disseminierte intravasalen Gerinnung oder einer lokalen Gerinnungsaktivierung (Thrombose) freigesetzt werden. Davon zu differenzieren sind Fibrinogenspaltprodukte, die im Zuge einer primären Fibrinolyse, also ohne vorangegangene Gerinnungsaktivierung, entstehen.

► **Indikation.** Ausschluss einer venösen Thrombose oder Lungenembolie, Ausschluss akute Aortendissektion; Diagnose und Verlaufskontrolle einer disseminierte intravasalen Gerinnung, Monitoring einer fibrinolytischen Therapie.

#### Normalwerte

- methodenabhängig, Cut-off der meisten Tests: 0,5 mg/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Anderes Probenmaterial als Citratplasma, falsche Blutentnahmetechnik (s. „Quick“, Kap. 37.1.75), Thrombolysetherapie.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.28.

### 37.1.28 Eisen

Für die Diagnostik des Eisenmangels ist Eisen ein ungeeigneter Parameter. Hier ist neben dem Blutbild das Ferritin (s. Kap. 37.1.30) der wichtigste Parameter. Die Bestimmung des Eisens ist allenfalls gerechtfertigt zur Berechnung der Transferrinsättigung (s. Kap. 37.1.85) und damit zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der Eisenüberladung (Hämochromatose).

### 37.1.29 Erythrozyten

Siehe Kap. 25.3.

Tab. 37.28 D-Dimere erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
venöse Thrombose (tiefe Beinvenenthrombose)	(Suche nach thrombophilen Risikofaktoren: APC-Resistenz, Defizienzen von Protein C, Protein S und Antithrombin, Mutationen in Prothrombin- und Faktor-V-Genen, Homocystein, Lp(a))	Kap. 34.3
Lungenembolie	PO <sub>2</sub> , Säure-Base-Status, (Suche nach thrombophilen Risikofaktoren: APC-Resistenz, Defizienzen von Protein C, Protein S und Antithrombin, Mutationen in Prothrombin- und Faktor-V-Genen, Homocystein, Lp(a))	Kap. 6, Kap. 7, Kap. 32
akute Aortendissektion	Blutbild	Kap. 32
disseminierte intravasale Gerinnung	Thrombozyten, Fibrinogen, Antithrombin	Kap. 27
arterielle Thrombose (z. B. Herzinfarkt)	s. „Troponine“ (Kap. 37.1.87) und „CK“ (Kap. 37.1.26)	Kap. 32, Kap. 34.3
Karzinome	s. „Amylase“ (Kap. 37.1.8), „LDH“ (Kap. 37.1.54), „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6), „γ-GT“ (Kap. 37.1.34), „GLDH“ (Kap. 37.1.36), „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13), „Proteinelektrophorese“ (Kap. 37.1.74)	

### 37.1.30 Ferritin

► **Indikation.** Diagnostik der Eisenmangelanämie und des Speichereisenmangels, Differenzialdiagnostik Anämien, Eisenüberladung, Monitoring von Eisensubstitution und -mobilisierung.

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Stark alters- und geschlechtsabhängige Normalwerte; cave Konzentrationsanstieg bei Entzündung (Akute-Phase-Protein, gleichzeitige Bestimmung von CRP empfohlen).

#### Normalwerte

- Frauen 18–60 Jahre: 13–150 µg/l
- Frauen >60 Jahre: 13–300 µg/l
- Männer 18–60 Jahre: 30–400 µg/l
- Männer >60 Jahre: 21–400 µg/l

Tab. 37.29 Ferritin erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Eisenmangel (Speichereisenmangel, chronischer Blutverlust, Z. n. akutem Blutverlust, funktioneller Eisenmangel bei Erythropoetintherapie einer renalen Anämie, Hämodialyse, Eisenresorptionsstörung, Nahrungseisenmangel, Schwangerschaft)	Blutbild inkl. Bestimmung der Erythrozytenkoeffizienten und der relativen Verteilungsbreite, Anteil hypochromer Retikulozyten, löslicher Transferrinrezeptor	Kap. 25.3

Tab. 37.30 Ferritin erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Entzündungen (akute Phase)	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25)	Kap. 22
Anämien ohne Eisenmangel	Blutbild inkl. Bestimmung der Erythrozytenkoeffizienten und der relativen Verteilungsbreite, Anteil hypochromer Retikulozyten, löslicher Transferrinrezeptor, Retikulozyten, Bilirubin, Haptoglobin, Vitamin B <sub>12</sub> , Folsäure	Kap. 25.3
Anämien bei chronischen Krankheiten (Infekt- oder Tumoranämie), auch bei Infektionen, Tumoren oder chronischen Entzündungen ohne manifeste Anämie	Blutbild inkl. Bestimmung der Erythrozytenkoeffizienten und der relativen Verteilungsbreite, Anteil hypochromer Retikulozyten, löslicher Transferrinrezeptor, s. „CRP“ (Kap. 37.1.25), „Rheumafaktor“ (Kap. 37.1.77), „ANA“ (Kap. 37.1.11)	Kap. 22, Kap. 25.3
hereditäre Hämochromatose	HFE-Genotypisierung, Eisen in der Leber, Transferrinsättigung	Kap. 13
sekundäre Hämochromatose (Anämie bei ineffektiver Erythropoese, z. B. sideroblastische Anämie oder Thalassämien; Lebererkrankungen, z. B. Hepatitis)	Blutbild, ALT, γ-GT, Bilirubin (Knochenmarkuntersuchung, Hb-Elektrophorese, Hepatitisserologie)	Kap. 13, Kap. 25.3
Leberzirrhose	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2), „CHE“ (Kap. 37.1.22)	Kap. 13
Alkoholismus	s. „γ-GT“ (Kap. 37.1.34)	

## Pathologische Laborwerte

**Tab. 37.31** Fibrinogen erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Verbrauchs- oder Verlustkoagulopathie (z. B. bei Schock, Sepsis, Transfusionszwischenfall)	s. „D-Dimer“ (Kap. 37.1.27)	Kap. 27
Hyperfibrinolyse (z. B. nach großen Operationen, Leukosen)	s. „D-Dimer“ (Kap. 37.1.27)	Kap. 27
schwere Leberparenchymenschäden	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2), „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6)	Kap. 13
Kachexie	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 24
angeborene A-, Hypo- und Dysfibrinogenämien		Kap. 27
Medikamente (Fibrinolytika, Ancrod, Defibrase, Asparaginase)		

**Tab. 37.32** Fibrinogen erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Infektionen	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25) und „Prokalzitonin“ (Kap. 37.1.70)	Kap. 22, Kap. 27
entzündliche und rheumatische Erkrankungen	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25), „Rheumafaktor“ (Kap. 37.1.77), „ANA“ (Kap. 37.1.11), „Harnsäure“ (Kap. 37.1.41), „ANCA“ (Kap. 37.1.10)	Kap. 22, Kap. 27, Kap. 35
Nekrosen, Gewebeschädigungen (z. B. Trauma, Operationen, Herzinfarkt, Verbrennungen, Strahlentherapie)	je nach Situation: s. „CK“ (Kap. 37.1.26) und „LDH“ (Kap. 37.1.54)	
maligne Tumoren	s. „Amylase“ (Kap. 37.1.8), „LDH“ (Kap. 37.1.54), „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6), „γ-GT“ (Kap. 37.1.34), „GLDH“ (Kap. 37.1.36), „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13), „Proteinelektrophorese“ (Kap. 37.1.74)	
nephrotisches Syndrom	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 14

### 37.1.31 Fibrinogen

► **Indikation.** Angeborener oder erworbener Fibrinogenmangel, Monitoring fibrinolytischer Therapien, Verbrauchskoagulopathie.

#### Normalwerte

- im Plasma: > 4 µg/l (> 10 nmol/l) (WHO-Konsenswert)
- in Erythrozyten: 140–836 µg/l (317–1894 nmol/l)

#### Normalwerte

- 1,5–4,0 g/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Heparin und Fibrin(ogen)spaltprodukte führen zu falsch niedrigen Fibrinogenkonzentrationen; akute Phase (Entzündung) erhöht die Fibrinogenkonzentration.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.31 und ► Tab. 37.32.

### 37.1.32 Follikelstimulierendes Hormon (FSH)

Siehe „Gonadotropine“, Kap. 37.1.37.

### 37.1.33 Folsäure

► **Indikation.** Makrozytäre Anämie, periphere Neuropathie, Alkoholismus, Hyperhomocysteinämie, Malabsorptionssyndrom, alte Menschen mit eingeschränktem Ernährungszustand, bei bestimmten Medikationen, Schwangerschaftsplanung (Prävention Neuralrohrdefekte).

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Nicht nüchtern, Hämolyse, Medikamente (Methotrexat, Chloramphenicol, Tetrazyklin, Metformin, Triamteren und andere).

► **Bewertung.** ► Tab. 37.33.

### 37.1.34 Gamma-Glutamyltransferase (γ-GT)

► **Indikation.** Diagnose und Verlaufsbeurteilung von Leber- und Gallenwegserkrankungen.

#### Normalwerte

- Frauen: < 40 U/l
- Männer: < 60 U/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Hämolyse, Citrat, Oxalat.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.34.

Tab. 37.33 Folsäure erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
makrozytäre Anämie	Blutbild inkl. Bestimmung der Erythrozytenkoeffizienten, Vitamin B <sub>12</sub>	Kap. 25.3
Folatmalabsorption	Xylose-Test, s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 11
chronischer Alkoholismus	s. „γ-GT“ (Kap. 37.1.34), Carbohydrat-defizientes Transferrin	
Mangelernährung insbesondere im Alter	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2), „Homocystein“ (Kap. 37.1.44)	
Raucher		
Medikamente (Methotrexat, Trimethoprim, Antikonvulsiva)		
kongenitale Störungen des Folatmetabolismus	MTHFR-Genotypisierung	

Tab. 37.34 Gamma-Glutamyltransferase erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
akute, chronische aggressive und persistierende Virushepatitiden	s. „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6)	Kap. 13
Begleithepatitis (z. B. Mononukleose)	s. „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6)	Kap. 13, Kap. 22, Kap. 26
Leberabszess	s. „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13)	Kap. 13
Autoimmunhepatitiden	s. „ANA“ (Kap. 37.1.11), „ANCA“ (Kap. 37.1.10) und „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13)	Kap. 13
alkoholische und andere toxische Hepatopathien	s. „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6)	Kap. 13
Leberzirrhose	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 13
hypoxische Hepatopathie, Leberstauung	s. „GLDH“ (Kap. 37.1.36)	Kap. 13
Leberkarzinom und -metastasen	s. „AFP“ (Kap. 37.1.5)	Kap. 13
Fettleber (Alkohol, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie)	s. „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6)	Kap. 13, Kap. 37.2
intra- und extrahepatische Cholestase	s. „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13)	Kap. 13
Alkoholismus	Carbohydrat-defizientes Transferrin, Ethylglucuronid	
Pharmaka und Xenobiotika		
akute Pankreatitis	s. „Amylase“ (Kap. 37.1.8)	Kap. 33
Herzinfarkt	s. „CK“ (Kap. 37.1.26) und „Troponine“ (Kap. 37.1.87)	Kap. 32

### 37.1.35 Glukose

Siehe Kap. 37.2.

### 37.1.36 Glutamatdehydrogenase (GLDH)

Die Glutamatdehydrogenase (GLDH) zeigt mit relativ hoher Organspezifität, aber geringer diagnostischer Sensitivität eine Leberzellnekrose an. Die GLDH ist ausschließlich in den Mitochondrien lokalisiert, sodass nur schwere Leberzellschädigungen (vor allem akute toxische und hypoxische Leberschädigungen) zu einer Erhöhung im Plasma führen. Die GLDH ist nicht oder nur leicht erhöht bei akuten und chronischen Hepatitiden ohne intrahepatische Cholestase, Leberzirrhose und Fettleber. Sie ist demnach ungeeignet als Suchtest auf Lebererkrankungen, ihr praktischer Wert liegt in der Differenzialdiagnostik von Leberparenchymenschädigungen unter Zuhilfenahme des (ALT+AST)/GLDH-Quotienten. Die GLDH hat eine Plasmahalbwertszeit von etwa 18 h.

► **Indikation.** Beurteilung des Schweregrades und Differenzialdiagnostik einer Leberparenchymenschädigung.

#### Normalwerte

- Frauen: < 4,8 U/l
- Männer: < 6,4 U/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Hämolyse, Lipämie, aufgrund der Instabilität der GLDH lange Lagerung der Probe.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.35.

Tab. 37.35 Glutamatdehydrogenase erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
<b>(ALT + AST)/GLDH &lt; 20</b>		
akute toxische Leberschädigung	s. „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6)	Kap. 13
Leberkarzinom und -metastasen	s. „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6)	Kap. 13
hypoxische Hepatopathie, Leberstauung	Aminotransferasen, Bilirubin, γ-GT, Albumin, Quick, Kreatinin	Kap. 13
primär biliäre Zirrhose	AMA	Kap. 13
Verschlussikterus	s. „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13) und „γ-GT“ (Kap. 37.1.34)	Kap. 13
<b>(ALT + AST)/GLDH 20–50</b>		
chronisch aggressive und persistierende Virus-hepatitiden	s. „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6)	Kap. 13
intra- und extrahepatische Cholestase	s. „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13) und „γ-GT“ (Kap. 37.1.34)	Kap. 13
<b>(ALT + AST)/GLDH &gt; 50</b>		
akute alkoholische Hepatitis	s. „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6)	Kap. 13
akute Virushepatitiden	s. „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6)	Kap. 13

### 37.1.37 Gonadotropine

► **Indikation.** Bei der Frau: Zyklusstörungen, Fertilitätsdiagnostik; beim Mann: Hypogonadismus, Fertilitätsdiagnostik.

Männer:

- LH: 1,7–8,6 U/l
- FSH: 1,5–12,4 U/l

#### Normalwerte

Frauen:

- LH Follikelphase: 2,4–12,6 U/l
- LH periovulatorisch: 14,0–95,6 U/l
- LH Lutealphase: 1,0–11,4 U/l
- LH Postmenopause: 7,7–58,5 U/l
- FSH Follikelphase: 3,5–12,5 U/l
- FSH periovulatorisch: 4,7–21,5 U/l
- FSH Lutealphase: 1,7–7,7 U/l
- FSH Postmenopause: 25,8–134,8 U/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Mangelhafte Standardisierung der Assays führt zu methodenabhängigen Messwerten.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.36 und ► Tab. 37.37.

### 37.1.38 Hämatokrit

Siehe Kap. 25.3.

Tab. 37.36 Gonadotropine erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Hyperprolaktinämie	s. „Prolaktin“ (Kap. 37.1.71)	
Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (Tumor, Trauma, Nekrose, Empty Sella)	Prolaktin, TSH, GH, IGF-I, IGFBP-3, ACTH, Cortisol, Cortisol im 24-h-Urin oder Mitternachtsspeichel, Releasing-Hormone-Tests (globaler Hypophysenstimulationstest)	Kap. 16, Kap. 18, Kap. 19, Kap. 21, Kap. 37.3
Anorexia nervosa		Kap. 24
Kallmann-Syndrom	bei Männern Testosteron, bei Frauen Estradiol	
Suppression unter exogenen Sexualsteroiden und androgenen Anabolika		

Tab. 37.37 Gonadotropine erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Menopause	Estradiol	
Klimakterium praecox	Estradiol	
Hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz, polyzystisches Ovarsyndrom (LH-FSH-Quotient > 2)	Testosteron, SHBG, DHEAS, Androstendion, (Lipidstatus, Glukose)	
Resistant Ovary Syndrome	Estradiol	
Geschlechtschromosomenanomalien (Turner-Syndrom, Swyer-Syndrom, Klinefelter-Syndrom)	Karyogramm	

### 37.1.39 Hämoglobin

Siehe Kap. 25.3.

### 37.1.40 Haptoglobin

► **Indikation.** Diagnose und Verlauf hämolytischer Anämien.

#### Normalwerte

- 0,3–2,0 g/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Entzündungen (akute Phase), In-vitro Hämolysen.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.38 und ► Tab. 37.39.

**Tab. 37.38** Haptoglobin erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
hämolytische Anämie	Blutbild, Retikulozyten, (indirektes) Bilirubin, LDH, Urinstatus, (Untersuchungen zur Ätiologie der hämolytischen Anämie: direkte und indirekte Coombs-Tests, Erythrozytenmorphologie, osmotische Resistenz, Zuckerwassertest, Hb-Elektrophorese, Erythrozytenenzyme, CD59)	Kap. 25.3.1
akute und chronische Lebererkrankungen	s. „ALT“ (Kap. 37.1.6), „γ-GT“ (Kap. 37.1.34), „(direktes) Bilirubin“ (Kap. 37.1.13), „CHE“ (Kap. 37.1.22), „Quick“ (Kap. 37.1.75), „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 13
Malabsorptionssyndrom	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 11
angeborener Haptoglobinhypomangel	Haptoglobinelektrophorese oder Genotypisierung	

**Tab. 37.39** Haptoglobin erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
akute Phase (akute und chronische Entzündungen, Nekrosen, Tumoren)	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25)	Kap. 22
Cholestase	s. „ALT“ (Kap. 37.1.6), „(direktes) Bilirubin“ (Kap. 37.1.13), „γ-GT“ (Kap. 37.1.34)	Kap. 13
Eisenmangelanämie	s. „Ferritin“ (Kap. 37.1.30)	Kap. 25.3.1
Plasmozytom, Amyloidose	s. „Immunglobuline“ (Kap. 37.1.46)	Kap. 22, Kap. 26.3
nephrotisches Syndrom	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 14

**Tab. 37.40** Harnsäure erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Xanthinurie	Harnsäure im Urin	Kap. 14
schwere Leberparenchymenschäden	s. „ALT“ (Kap. 37.1.6), „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13), „CHE“ (Kap. 37.1.22), „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 13
tubuläre Nierenerkrankungen (renale tubuläre Azidose/ Fanconi-Syndrom, Syndrom der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon [ADH])	Säure-Base-Status, Kalium, Natrium im Serum, Kalium und Chlorid im Urin, Urin-pH, alkalische Phosphatase, ADH	Kap. 14, Kap. 16
Malignome	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25)	
AIDS	großes Blutbild, Aminotransferasen, Protein, Proteinelektrophorese, LDH, CRP, BSG; HIV-Serologie, HIV-Last, Lymphozytensubpopulationen (CD4, CD8)	Kap. 22
Morbus Wilson	s. „Kupfer“ (Kap. 37.1.52)	Kap. 13
Schwermetallintoxikationen	Blei, Kupfer, Cadmium	
Übermedikation mit Allopurinol oder Urikosurika		
andere Medikamente (Salicylate, Röntgenkontrastmittel, Phenylbutazon, Östrogene)		

Tab. 37.41 Harnsäure erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
primäre Hyperurikämie (akute Gicht, Nephrolithiasis, Uratnephropathie)	Blutbild, Kreatinin, Harnstoff, CRP, BSG, Harnsäurekristalle im Gelenkpunktat, Urinsediment (Kristalle), Harnsäure im Urin	Kap. 14, Kap. 28, Kap. 35
Niereninsuffizienz	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14
maligne Tumoren, Leukämien, Polycythaemia vera	Blutbild, s. „CRP“ (Kap. 37.1.25), Tumorsuche	Kap. 25.3, Kap. 25.4
Psoriasis		Kap. 28
nach großen Muskelschäden (Trauma, Operation, Grand-Mal-Anfall)	s. „CK“ (Kap. 37.1.26)	
Hungerzustände	Kreatinin, Harnstoff, Ketonkörper im Urin, s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	
chronischer Alkoholkonsum	CDT, Ethylglucuronid	
Chemo- und Strahlentherapie von Tumoren		
Tubulusgifte	Harnsäure im Urin, Blei, Cadmium, Beryllium, Urinstatus und -sediment	
Medikamente (Diuretika, Cyclosporin A, Zytostatika)		
Lesh-Nyhan-Syndrom	Blutbild, Gendiagnostik	

### 37.1.42 Harnstoff

Zur Differenzierung von prärenaler und postrenaler Azotämie sollte der Harnstoff-Kreatinin-Quotient berechnet werden.

► **Indikation.** Differenzierung prä- und postrenaler Azotämie, Verlaufs- und Therapiekontrolle der Niereninsuffizienz.

#### Normalwerte

- <60 Jahre: 2,1–7,1 mmol/l (13–43 mg/dl)
- >60 Jahre: 2,9–8,2 mmol/l (17–49 mg/dl)

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Postprandiale Probenentnahme.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.42.

### 37.1.43 HDL-Cholesterin

Siehe Kap. 37.4.

### 37.1.44 Homocystein

► **Indikation.** Abklärung des kardiovaskulären und thrombophilen Risikos, insbesondere bei Hochrisikopatienten; Globaltest zur Orientierung über Versorgung mit Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure (insbesondere bei Senioren).

#### Normalwerte

- Risiko-Cut-off: <10 µmol/l
- Verdacht auf Vitaminmangel: >12 µmol/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Methioninreiche Nahrung (Meidung tierischer Nahrungsmittel 24 h vor Blutgewinnung), längere Probenlagerung (Erythrozytenstoffwechsel, falsch hohe Werte), nicht nüchtern; Kaffee, Alkohol,

Tab. 37.42 Harnstoff erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
akutes Nierenversagen	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14
chronische Niereninsuffizienz	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14
prärenale Azotämie (vermindertes Extrazellulärvolumen durch Blutung, Erbrechen, Diarrhö, Verbrennung, mangelnde Flüssigkeitszufuhr)	fraktionelle Harnstoffexkretion (<35 %), Elektrolyte im Serum und Urin, Osmolalität Serum und Urin, Säure-Base-Status, Protein im Urin, Urinsediment	Kap. 9, Kap. 11, Kap. 25.3
postrenale Azotämie (Verschluss der äußeren Harnwege durch Steine, Tumoren, Prostataerkrankungen)	fraktionelle Harnstoffexkretion (>35 %), Urinstatus und -sediment, Elektrolyte im Serum und Urin, Osmolalität Serum und Urin, Protein im Urin, CRP, Blutbild, PSA	Kap. 14, Kap. 15, Kap. 33
ausgeprägte Eiweißzufuhr, insbesondere bei Kombination mit Flüssigkeitsmangel	Elektrolyte, Osmolalität	

**Tab. 37.43** Homocystein erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Mangel an bestimmten B-Vitaminen	Folsäure, Vitamine B <sub>6</sub> und B <sub>12</sub> , Methylmalonsäure, Holotranscobalamin	Kap. 25.3
Niereninsuffizienz	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14
Hypothyreose	s. „TSH“ (Kap. 37.1.83)	Kap. 37.3
Homocystinurie	molekulare Diagnostik (Cystathion-Beta-Synthase)	
Medikamente (Methotrexat, Sulfonamide, Antikonvulsiva, Fibrate)		

**Tab. 37.44** Humanes Choriongonadotropin erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Schwangerschaft		
Extrauterin gravidität		
Keimzelltumoren: Seminome, Teratome teilweise positiv, Dermoidzyste, Dottersacktumor immer negativ	AFP (obligatorisch)	
terminale Niereninsuffizienz	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14

Rauchen, Medikamente (Methotrexat, Carbamazepin, Phenytoin, Antikonvulsiva).

► **Bewertung.** ► Tab. 37.43.

### 37.1.45 Humanes Choriongonadotropin (HCG)

HCG ist aus 2 Peptidketten aufgebaut ( $\beta$ - und  $\alpha$ -Kette). Je nach Indikation werden unterschiedliche Testformate eingesetzt. Der Schwangerschaftstest erfasst das intakte HCG, der Tumormarkertest das intakte HCG und die freie  $\beta$ -Kette und der Test für die Pränataldiagnostik nur die freie  $\beta$ -Kette.

► **Indikation.** Schwangerschaftstest (inkl. Extrauterin gravidität); Diagnose, Differenzialdiagnose und Verlaufskontrolle von Keimzelltumoren (auch Früherkennung dieser Tumoren bei Risikogruppen); Pränataldiagnostik in der Schwangerschaft (Down-Syndrom, Neuralrohrdefekte).

#### Normalwerte

HCG ( $\beta$ -HCG und freies  $\beta$ -HCG):

- prämenopausale Frauen und Männer: < 1 U/l
- postmenopausale Frauen: < 7 U/l
- Männer: < 2 U/l

freies  $\beta$ -HCG:

- < 0,2 µg/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Nicked-HCG-Formen bei einigen Trophoblasttumoren, die nicht von allen Immunoassays erkannt werden; High-Dose-Hook-Effekt bei sehr hohen HCG-Konzentrationen (falsch niedrig).

► **Bewertung.** ► Tab. 37.44.

### 37.1.46 Immunglobuline A, G und M

► **Indikation.** Diagnostik und Verlaufskontrolle bei Antikörpermangel; Differenzialdiagnostik mono- und polyklonaler Gammopathien.

#### Normalwerte

- IgA: 0,7–4 g/l
- IgG: 7–16 g/l
- IgM:
  - Frauen: 0,4–2,8 g/l
  - Männer: 0,4–2,3 g/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Hypertriglyceridämie, Ikerie, Trübungen der Probe.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.45 und ► Tab. 37.46.

## Pathologische Laborwerte

VI

**Tab. 37.45** Immunglobuline A, G und M erniedrigt (alle oder selektiv).

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
<b>primäre Immunmangelzustände</b>		
B-Zell-Defekte (z. B. Agammaglobulinämie Typ Bruton, selektive Mangelzustände von IgA, IgG oder IgM; Leicht- oder Schwerkettensmangel)	großes Blutbild, Lymphozytensubklassen (CD3, CD4, CD8, CD20), CRP, BSG, Komplementfaktoren, Provokationstests (Protein-Bakterien-Antigene)	Kap. 22, Kap. 26
T-Zell-Defekte (z. B. DiGeorge-Syndrom, mukokutane Candidiasis)		Kap. 22, Kap. 26
kombinierte Immundefekte (z. B. Nezelof-Syndrom, Wiskott-Aldrich-Syndrom)	Blutbild	Kap. 22
<b>sekundäre Immunmangelzustände</b>		
maligne Tumoren (alle Ig)	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25)	
lymphatische Leukämien, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome (bevorzugt IgA und IgM)	großes Blutbild, genetische und immunologische Charakterisierung	Kap. 26
maligne monoklonale Gammopathien (vor allem Suppression der nicht betroffenen Ig und Verlust der betroffenen Ig)	Serum- und Urineweißelektrophorese; Immunfixationselektrophorese Serum und Urin, freie Leichtketten (großes Blutbild, Kalzium, Phosphat, Kreatinin, alkalische Phosphatase)	Kap. 22, Kap. 26
nephrotisches Syndrom (vorwiegend IgG)	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 14
exsudative Enteropathie (alle Ig)	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 11
Verbrennungen (alle Ig)	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	
Virusinfektionen (z. B. Masern, Röteln, EBV)	Blutbild, Virusserologie	Kap. 22
Medikamente (Immunsuppressiva, Glukokortikide, Zytostatika)		

**Tab. 37.46** Immunglobuline A, G und M erhöht (alle oder selektiv).

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
maligne monoklonale Gammopathien (multiples Myelom/Plasmozytom, Morbus Waldenström, Kryoglobulinämie, Amyloidose [IgA, IgG oder IgM])	Serum- und Urineweißelektrophorese; Immunfixationselektrophorese Serum und Urin, freie Leichtketten (großes Blutbild, Kalzium, Phosphat, Kreatinin, alkalische Phosphatase)	Kap. 22, Kap. 26
benigne monoklonale Gammopathien oder monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (IgA, IgG oder IgM)	Serum- und Urineweißelektrophorese; Immunfixationselektrophorese Serum und Urin, freie Leichtketten (großes Blutbild, Kalzium, Phosphat, Kreatinin, alkalische Phosphatase)	Kap. 22, Kap. 26
akute Hepatitis (erst IgM, dann IgG)	s. „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6)	Kap. 13
chronisch persistierende Hepatitis (IgM und IgG)	s. „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6)	Kap. 13
primär biliäre Zirrhose (IgM)	s. „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13)	Kap. 13
Leberzirrhose (IgA, IgG und IgM)	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2), CHE	Kap. 13
Infektionen (Viren, Parasiten; erst IgM, dann IgG)	Blutbild, s. „CRP“ (Kap. 37.1.25), ggf. Serologie	Kap. 22
rheumatische Erkrankungen, Kollagenosen (IgM und IgG)	s. „Rheumafaktor“ (Kap. 37.1.77), „ANA“ (Kap. 37.1.11), „ANCA“ (Kap. 37.1.10)	Kap. 14, Kap. 22, Kap. 35

### 37.1.47 Immunglobulin E

► **Indikation.** Allergie.

#### Normalwerte

- < 100 kU/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Rauchen.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.47.

### 37.1.48 Kalium

► **Indikation.** Bluthochdruck, Herzrhythmusstörungen, Niereninsuffizienz, Durchfälle, Erbrechen, Störungen des Elektolyt- oder Säure-Base-Haushaltes, Überwachung intensivmedizinischer Patienten.

#### Normalwerte

- 3,3–4,5 mmol/l

Tab. 37.47 Immunglobulin E erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Allergie, atopische Dermatitis	Blutbild (Eosinophile), spezifische IgE	Kap. 6, Kap. 11, Kap. 22, Kap. 26, Kap. 28
Parasitose	Blutbild (Eosinophile)	Kap. 11, Kap. 22, Kap. 26
angeborene und erworbene T-Zell-Funktions-Erkrankungen (Wiskott-Aldrich-, Nezelof-Syndrom, AIDS, Non-Hodgkin-Lymphome)	s. „Immunglobuline“ (Kap. 37.1.46)	Kap. 22, Kap. 26
maligne Tumoren	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25)	
Hyper-IgE-Syndrom		

Tab. 37.48 Kalium erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
<b>Verlust durch den Magen-Darm-Trakt</b>		
Diarröh, villöse Adenome, Sekretverlust durch entrale Fisteln, Laxanzienabusus, Therapie mit Kationenaustauschern	Natrium, Chlorid, Osmolalität, Säure-Base-Status, Kalium im Urin	Kap. 11, Kap. 16
Erbrechen, Absaugen von Magensaft (Pseudo-Bartter)	Kalium, Natrium, Chlorid, Kalzium, Magnesium, Säure-Base-Status, Harnsäure, Glukosetoleranztest, Aldosteron, Renin, Chlorid im Urin	Kap. 9, Kap. 16
<b>Verlust durch die Niere</b>		
renal-tubuläre Azidose Typ I oder Typ II	Natrium, Chlorid, Osmolalität, Säure-Base-Status, Kalium im Urin	Kap. 14, Kap. 16
Bartter-Syndrom	Natrium, Chlorid, Osmolalität, Magnesium, Säure-Base-Status, Kalium und Chlorid im Urin, ADH	Kap. 14, Kap. 16
Liddle-Syndrom	Natrium, Chlorid, Osmolalität, Magnesium, Säure-Base-Status, Kalium im Urin, 11-Desoxycortisol	Kap. 14, Kap. 16, Kap. 17
Polyurie nach akutem Nierenversagen	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14, Kap. 16
primärer und sekundärer Hyperaldosteronismus	s. „Aldosteron“ (Kap. 37.1.3)	Kap. 14, Kap. 16, Kap. 17
primärer und sekundärer Hyperkortisolismus	s. „Cortisol“ (Kap. 37.1.23)	Kap. 16, Kap. 24, Kap. 37.2
Hypomagnesiämie	s. „Magnesium“ (Kap. 37.1.60)	Kap. 16
Medikamente (Diuretika, Penizilline, Steroide, Aminoglykoside, Cisplatin, Glycyrrhizinsäure)	Kalium im Urin	
<b>Verlust durch die Haut</b>		
Verbrennungen, extremes Schwitzen	Natrium, Chlorid, Osmolalität, Säure-Base-Status, Kalium im Urin	
<b>mangelhafte Kaliumzufuhr</b>		
Anorexie und Unterernährung, kaliumfreie parenterale Ernährung	Natrium, Chlorid, Osmolalität, Säure-Base-Status, Kalium im Urin	Kap. 16, Kap. 24
<b>interne Bilanzstörungen</b>		
metabolische Alkalose	s. „Säure-Base-Status“ (Kap. 37.1.79)	Kap. 16
familiäre hypokaliämische periodische Lähmung		Kap. 34.2
Insulintherapie	s. Kap. 37.2	Kap. 37.2
intensive Therapie von Vitamin-B <sub>12</sub> - und Folsäure-mangel	s. „Folsäure“ (Kap. 37.1.33), „Vitamin B <sub>12</sub> “ (Kap. 37.1.89)	
β-Stimulation		

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Hämolyse, instabile Leukozyten bei Mononukleose und Leukämien, Thrombozytose, zu lange Stauung (falsch hoch), extreme Leukozytose bei Leukämien, Hypertriglyceridämie oder Hyperprotein-

ämie (Pseudohypokaliämie), Probenmaterial (niedrigere Werte im Plasma).

► **Bewertung.** ► Tab. 37.48 und ► Tab. 37.49.

Tab. 37.49 Kalium erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
<b>verminderte renale Ausscheidung</b>		
akute und chronische Niereninsuffizienz	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14, Kap. 16
Addison-Krise	s. „Cortisol“ (Kap. 37.1.23), „Aldosteron“ (Kap. 37.1.3)	Kap. 16, Kap. 18
Aldosteronmangel (adrenogenitales Syndrom, hyporeninämischer Hypoaldosteronismus)	s. „Cortisol“ (Kap. 37.1.23), „Aldosteron“ (Kap. 37.1.3)	Kap. 16, Kap. 18
renal-tubuläre Azidose Typ IV	Natrium, Chlorid, Osmolalität, Säure-Base-Status, Glukose, Kalium und Ketonkörper im Urin	Kap. 14, Kap. 16
Medikamente (Spironolacton, Sulfonamide, Cyclosporin A, Lithium, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmer, NSAID)	Kalium und Natrium im Serum und Urin, Medikamentenspiegel	
<b>vermehrte Zufuhr</b>		
übermäßige Zufuhr durch Nahrung oder Infusionen		
<b>interne Bilanzstörungen</b>		
massiver Zelluntergang (Rhabdomyolyse, Trauma, Tumorzelltumor, Hämolyse)	s. „CK“ (Kap. 37.1.26), „LDH“ (Kap. 37.1.54), „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6)	Kap. 25, Kap. 34.3
diabetische und alkoholische Ketoazidose	„Säure-Base-Status“ (Kap. 37.1.79), s. Kap. 37.2	Kap. 37.2
periodische hyperkaliämische Lähmung		Kap. 34.2
Medikamente (Beta-Blocker, alphaadrenerge Agonisten, Digoxin, Digitoxin, Succinylcholin, Somatostatin, Diazoxid)		

### 37.1.49 Kalzium

Bei Störungen des Kalziumstoffwechsels sollten immer weitere orientierende Untersuchungen durchgeführt werden: Kalzium im Urin, Phosphat im Serum und Urin, Gesamteiweiß, Albumin, Kreatinin, alkalische Phosphatase, Chlorid, Natrium, Kalium, Magnesium. In ► Tab. 37.50 und ► Tab. 37.51 sind nur spezielle Zusatzuntersuchungen genannt.

► **Indikation.** Tetanie, Erkrankungen des Knochens, der Niere, des Magen-Darm-Traktes, der Lunge (Morbus Boeck),

Schilddrüse etc., Tumoren, bei Einnahme bestimmter Medikamente.

#### Normalwerte

- Gesamtkalzium:
  - < 60 Jahre: 2,09–2,54 mmol/l
  - 60–90 Jahre: 2,19–2,54 mmol/l
  - > 90 Jahre: 2,04–2,39 mmol/l
- ionisiertes Kalzium: 1,10–1,30 mmol/l

Tab. 37.50 Kalzium erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Vitamin-D-Mangel	25-OH-Vitamin D <sub>3</sub> , PTH, (1,25-(OH) <sub>2</sub> -Vitamin D <sub>3</sub> )	Kap. 16, Kap. 34.4
Hypoparathyreoidismus und Pseudohypoparathyreoidismus	s. „PTH“ (Kap. 37.1.64)	Kap. 14, Kap. 16, Kap. 34.4
Niereninsuffizienz	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14
nephrotisches Syndrom	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 14
Leberzirrhose	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 13
Malassimilationssyndrom	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 11
Tumoren und Karzinome (z. B. Mamma, Bronchien, Prostata, Schilddrüse)	s. „PSA“ (Kap. 37.1.72), „CEA“ (Kap. 37.1.19), „CA 15–3“ (Kap. 37.1.17), „CA 125“ (Kap. 37.1.16), „CA 19–9“ (Kap. 37.1.18), NSE	
akute Pankreatitis	s. „Amylase“ (Kap. 37.1.8)	Kap. 33
Hyperkortisolismus	s. „Cortisol“ (Kap. 37.1.23)	Kap. 16, Kap. 24, Kap. 37.2
Magnesiummangel	s. „Magnesium“ (Kap. 37.1.60)	Kap. 16
diverse Medikamente (Schleifendiurektika, Antikonvulsiva, Glukokortikoide, Zytostatika, Citrat)		

Tab. 37.51 Kalzium erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Malignome (z. B. Mamma, Bronchien, Niere, Pankreas, Prostata, multiples Myelom)	s. „Alkalische Knochenphosphatase“ (Kap. 37.1.4)	
Sarkoidose und andere Granulomatosen (Wegener, Tuberkulose, Berylliose etc.)	ACE, 1,25-(OH) <sub>2</sub> -Vitamin D <sub>3</sub> , (Erregernachweis)	Kap. 5, Kap. 6
akutes Nierenversagen	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14
primärer Hyperparathyreoidismus	s. „PTH“ (Kap. 37.1.64)	Kap. 16, Kap. 34.4
Hyperthyreose	s. „TSH“ (Kap. 37.1.83)	Kap. 37.3
Akromegalie	GH (basal und im oralen Glukosetoleranztest), IGF-1	Kap. 24
Phäochromozytom	Katecholamine und Metanephrine	Kap. 17
Morbus Addison	s. „Cortisol“ (Kap. 37.1.23)	Kap. 16, Kap. 18
familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie	PTH, Kalzium und Magnesium im Urin, Magnesium im Serum	Kap. 16
Immobilisation		
Morbus Paget	Phosphat, PTH, 25-OH-Vitamin D <sub>3</sub> , alkalische (Knochen) phosphatase, Pyridinium-Cross-Links	Kap. 34.4
Vitamin-D- und Vitamin-A-Überdosierungen	25-OH-Vitamin D <sub>3</sub> , Vitamin A	
Thiaziddiuretika, Lithium, Theophyllin-Intoxikation, Milch-Alkali-Syndrom	Medikamentenspiegel, Chlorid, Säure-Basis-Status	

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Aufrechte Körperlage und körperliche Aktivität erhöhen den Kalziumspiegel, Nahrungsauaufnahme senkt ihn. Pseudohypokalzämie bei Proteinmangel (betrifft Gesamtkalzium), lang dauernder Proteintransport (ionisiertes Kalzium), EDTA, Citrat, Oxalat, zirkadiane Rhythmisik, Azidose/Alkalose, Gadolinium-haltige Kontrastmittel.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.50 und ► Tab. 37.51.

## 37.1.50 Komplementfaktoren C3 und C4

► **Indikation.** Verdachts- und Verlaufsabklärung von Immunkomplexerkrankungen (SLE, Vaskulitis, Glomerulonephritis, Kryoglobulinämie), Verdacht auf Komplementdefekt (z. B. bei rezidivierenden Infektionen).

### Normalwerte

- C3: 0,57–1,16 g/l
- C4: 0,11–0,40 g/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Zur Vermeidung der In-vitro-Aktivierung soll EDTA-Plasma verwendet werden; akute-Phase-bedingte Erhöhungen von C3 und C4, die den Verbrauch bei Immunkomplexerkrankungen kaschieren (CRP mitbestimmen).

► **Bewertung.** ► Tab. 37.52.

## 37.1.51 Kreatinin

Kreatinin ist der wichtigste Parameter zur Abschätzung der Nierenfunktion. Eine optimale Nierenfunktionsdiagnostik erfordert die Bestimmung oder Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR). Medizinische Laboratorien sollen aus der Kreatinkonzentration mithilfe der CKD-EPI-Formel oder BIS-Formel (Alter  $\geq 70$  Jahre) die eGFR abschätzen und mitteilen.

► **Indikation.** Erfassen der Nierenfunktion, z. B. bei Erstuntersuchungen, akuten und chronischen Nierenerkrankungen, pathologischen Urinbefunden, Hypertonie, akuten Krankheiten jeder Art, Stoffwechselerkrankungen, Schwangerschaft, Therapie mit renal ausgeschiedenen Medikamenten.

### Normalwerte

- Frauen: 44–80 µmol/l (0,5–0,9 mg/dl)
- Männer: 62–106 µmol/l (0,7–1,2 mg/dl)

### ► Stadien der Niereninsuffizienz

1. Nierenschaden mit normaler oder erhöhter GFR:  $> 90 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$
2. Nierenschaden mit leicht erniedrigter GFR:  $60\text{--}89 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$
3. mittelschwere Niereninsuffizienz:  $30\text{--}59 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$
4. schwere Niereninsuffizienz:  $15\text{--}29 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$
5. terminale Niereninsuffizienz (Urämie):  $< 15 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$  (oder Nierenersatztherapie)

## Pathologische Laborwerte

VI

**Tab. 37.52** Komplementfaktoren C3 und C4 erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
<b>Immunkomplexerkrankungen</b>		
systemischer Lupus erythematoses (SLE) (C3 und C4)	s. „ANA“ (Kap. 37.1.11)	Kap. 14, Kap. 22, Kap. 35
membranoproliferative Glomerulonephritis (C3, selten C4)	Kreatinin, Elektrolyte, Urinproteine, Urinsediment, C3-Nephritisfaktor	Kap. 14
postinfektiöse Glomerulonephritis (C3, selten C4)	Kreatinin, Elektrolyte, Urinproteine, Urinsediment, Infektionsnachweis (ASL etc.)	Kap. 14
Kryoglobulinämie (C3 und C4)	Nachweis der Kryoglobuline	Kap. 14
hereditärer Immunglobulin-A-Mangel (C4)	IgA	Kap. 22
(Autoimmun-)Thyreoiditis Basedow (C3 und C4)	BSG, CRP, Blutbild, TSH, TSH-Rezeptor-Antikörper	Kap. 37.3
AIDS (C3 und C4)	großes Blutbild, Aminotransferasen, Protein, Proteinelektrophorese, LDH, CRP, BSG; HIV-Serologie, HIV-Last, Lymphozytensubpopulationen (CD4, CD8)	Kap. 22
multiples Myelom (C4)	s. „Immunglobuline“ (Kap. 37.1.46)	Kap. 22, Kap. 26.3
<b>Erkrankungen ohne Immunkomplexbildung</b>		
Embolisation (spontan und iatrogen) (C3)	s. „D-Dimer“ (Kap. 37.1.27)	Kap. 6, Kap. 34.3
hämolytisch-urämisches Syndrom und thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (C3, selten C4)	Kreatinin, großes Blutbild inkl. Fragmentozyten, s. „Haptoglobin“ (Kap. 37.1.40), Blutkultur, Quick, PTT, Fibrinogen, D-Dimer	Kap. 14, Kap. 25, Kap. 27
Sepsis (C3 und C4)	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25), „Prokalzitonin“ (Kap. 37.1.70)	Kap. 22
akute Pankreatitis (C3 und C4)	s. „Amylase“ (Kap. 37.1.8)	Kap. 33
Leberversagen (C3 und C4)	s. „CHE“ (Kap. 37.1.22), „Albumin“ (Kap. 37.1.2), „Ammoniak“ (Kap. 37.1.7)	Kap. 13
Mangelernährung (C3)	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 11, Kap. 23
ausgedehnte Verbrennungen (C3 und C4)	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	
Malaria (C3 und C4)	Blutbild, Blutausstrich, dicker Tropfen, Kalium, Natrium, Blutgase, Säure-Base-Status, Glukose, Laktat, Kreatinin, Quick, PTT, Fibrinogen, D-Dimer	Kap. 22, Kap. 25
erythropoetische Porphyrie (C3)	Proto- und Uroporphyrinogen im Stuhl, (Gesamtporphyrine im Urin)	Kap. 33
hereditärer Komplementmangel (je nach Defekt C3 und/oder C4)	CH50, C 1-Esterase-Inhibitor, C2, Faktor B	Kap. 22, Kap. 23

**Tab. 37.53** Kreatinin erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
akutes Nierenversagen	Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin (NGAL), fraktionelle Harnstoffextraktion, Urinstatus, Urinsediment (Erythrozytenmorphologie), Proteinurie-Differenzierung	Kap. 14
chronische Niereninsuffizienz	Urinstatus und -sediment, Quantifizierung und Differenzierung der Proteinurie (Cystatin C, stadienabhängig auch Lipidstatus, Kalzium, Phosphat, PTH, alkalische Phosphatase, Blutbild, Erythropoetin, Kalzium, Säure-Base-Status, Harnstoff)	Kap. 14

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Jaffé-Methode wird vielfältig gestört, z. B. durch Bilirubin, Ketonkörper, Glukose und diverse Medikamente; Kreatinin und Kreatinin-Clearance werden durch Muskelmasse beeinflusst (cave Alter, Kachexie, muskulöse Personen); erhöhte glomeruläre Filtrationsrate in der Schwangerschaft (deswegen niedrigere Cut-offs) und Frühstadium eines Diabetes mellitus.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.53.

## 37.1.52 Kupfer

► **Indikation.** Verdacht auf Morbus Wilson oder Menkes-Syndrom, unklare eisenrefraktäre Anämie, bei längerer parenteraler Ernährung.

**Tab. 37.54** Kupfer erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Morbus Wilson	Coeruloplasmin, CRP, Kupfer im 24-h-Urin, Kupfer im Lebergewebe, s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2), „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6)	Kap. 13, Kap. 21
Menkes-Syndrom	Coeruloplasmin, CRP, Kupfer im 24-h-Urin, Kupfer im Lebergewebe, s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2), „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6), Kupfereinbau in Fibroblasten	Kap. 13, Kap. 21
nutritiver Kupfermangel, intestinale Malabsorption	Blutbild, Kupfer im 24-h-Urin, s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 11
Zinküberdosierung	Blutbild, Kupfer im 24-h-Urin	

**Tab. 37.55** Kupfer erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Leberzirrhose	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 13
Hämochromatose	s. „Transferrinsättigung“ (Kap. 37.1.85)	Kap. 13
Verschlussikterus	s. „(direktes) Bilirubin“ (Kap. 37.1.13)	Kap. 13
akute und chronische Infektionen	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25)	Kap. 22
Leukämien, Lymphome und andere Malignome	großes Blutbild	Kap. 25, Kap. 26
Östrogeneinfluss (Schwangerschaft, orale Kontrazeption)	Schwangerschaftstest	

### Normalwerte

- 11–24 µmol/l (70–152 µg/dl)

► Einfluss- und Störfaktoren. Zu lange Stauung.

► Bewertung. ► Tab. 37.54 und ► Tab. 37.55.

### 37.1.53 Laktat

► Indikation. Prognose- und Verlaufsbeurteilung bei Schock und Intoxikationen, Abklärung metabolischer Azidosen, Erkennung von Gewebehypoxien bei normalem pO<sub>2</sub>.

### Normalwerte

- arteriell: < 1,8 mmol/l (< 16 mg/dl)
- venös: 0,5–2,2 mmol/l (4,5–20 mg/dl)

► Einfluss- und Störfaktoren. Arterielle Proben bevorzugen, venöse ohne Stauung gewinnen; Zellstoffwechsel bei langem Probentransport oder langer Probenlagerung (verminderter Effekt bei Zusatz von Kaliumoxalat oder Natriumfluorid).

► Bewertung. ► Tab. 37.56.

### 37.1.54 Laktatdehydrogenase (LDH)

► Indikation. Verdacht auf hämolytische Anämie, Differenzierung Ikterus, Diagnostik von Organschäden (Isoenzyme), Verlaufsbeurteilung von hämatologischen und onkologischen Erkrankungen.

### Normalwerte

- 150–420 U/l

► Einfluss- und Störfaktoren. Hämolyse, instabil bei Kälte, Induktion durch diverse Medikamente, Oxalat oder Fluorid.

► Bewertung. ► Tab. 37.57.

### 37.1.55 LDL-Cholesterin

Siehe Kap. 37.4.

### 37.1.56 Leukozyten

Siehe Kap. 25.4.

## Pathologische Laborwerte

VI

**Tab. 37.56** Laktat erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
<b>ohne Azidose</b>		
Hyperventilation	s. „Säure-Base-Status“ (Kap. 37.1.79)	Kap. 16
Muskelarbeit (Sport, Grand-Mal-Anfall)	s. „CK“ (Kap. 37.1.26)	
Infusionen von Natriumbikarbonat, Pyruvat, Laktat, Glukose, Fruktose, Sorbit, Xylit		
hoch dosierte Insulintherapie	Glukose, C-Peptid	
Gabe von Katecholaminen oder katecholaminergen Substanzen (Theophyllin, Kokain, Äther)		
Postoperativ	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25)	
<b>mit Azidose</b>		
Schock, Herz-Kreislauf-Versagen	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51), „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6), „D-Dimer“ (Kap. 37.1.27), B-Typ natriuretische Peptide, Troponin	Kap. 32
Sepsis	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25), Prokalzitonin	Kap. 22
Infektionen (HIV, Malaria)	s. „Komplementfaktoren“ (Kap. 37.1.50)	Kap. 22
Überwucherung des Dünndarms mit anaeroben Keimen	Mikrobiologie	Kap. 11
akutes Leberversagen	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2), „CHE“ (Kap. 37.1.22), „Ammoniak“ (Kap. 37.1.7)	Kap. 13
Leukämien und Lymphome	Differenzialblutbild	Kap. 25, Kap. 26
biguanidinduzierte Laktatazidose	Glukose, Säure-Base-Status, Ketonkörper, Kreatinin	Kap. 37.2
diabetische oder alkoholische Ketoazidose	s. Kap. 37.2, Säure-Base-Status, Ketonkörper, osmotische Lücke, Alkohol	Kap. 37.2
Alkohol-, Methanol-, Salicylat-, Azetaminophen-Vergiftungen	s. „Osmotische Lücke“ (Kap. 37.1.63), Nachweis der Intoxikation	Kap. 13, Kap. 21
CO-Vergiftung	Blutgase, CO-Hämoglobin	Kap. 6
Thiaminmangel (Alkoholiker, Beriberi, Intensivpatienten)	Vitamin B <sub>1</sub>	
Therapie mit Isoniazid, Nikotinsäure, Lactulose, L. acidophilus		
angeborene Laktatazidosen (mitochondriale Myopathien, Glykogenspeichererkrankung, Enzymdefekte im Glukoseabbau, Fruktoseintoleranz)	Pyruvat, CK, Myoglobin im Urin, Ammoniak, McArdle-Test	

**Tab. 37.57** Laktatdehydrogenase erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Schock	Blutbild, Kalium, Natrium, Chlorid, Osmolalität, Blutgase, Säure-Base-Status, Glukose, Laktat, Bilirubin, Quick, PTT, Fibrinogen, D-Dimer, CRP	Kap. 32
Herzmuskelschäden (Herzinfarkt, Myokarditis, Trauma, Operation)	s. „CK“ (Kap. 37.1.26), Troponine	Kap. 32
Skelettmuskelerkrankungen (Trauma, Myositis, starke körperliche Anstrengung)	s. „CK“ (Kap. 37.1.26)	Kap. 34
Lungenembolie	s. „D-Dimer“ (Kap. 37.1.27)	Kap. 6, Kap. 32
Leberparenchymsschäden (z. B. Hepatitis, Tumoren, Abszess)	s. „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6), „γ-GT“ (Kap. 37.1.34), „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13)	Kap. 13
hämolytische Anämie	s. „Haptoglobin“ (Kap. 37.1.40)	Kap. 25
megaloblastäre Anämie	s. „Vitamin B <sub>12</sub> “ (Kap. 37.1.89)	Kap. 25
thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	s. „Haptoglobin“ (Kap. 37.1.40), „Komplementfaktoren“ (Kap. 37.1.50)	Kap. 25, Kap. 27
Mononukleose	s. „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6)	Kap. 13, Kap. 22, Kap. 26
akute Leukämie, chronisch myeloische Leukämie	großes Blutbild, Aminotransferasen, genetische und immunologische Charakterisierung, EBV-Serologie	Kap. 25
Malignome (z. B. Lebermetastasen, Non-Hodgkin-Lymphom)	CRP, Aminotransferasen, GLDH, Tumorsuche	

### 37.1.57 Lipase

► **Indikation.** Diagnose akute Pankreatitis, akute Schübe einer chronischen Pankreatitis; Nachweis einer Pankreasbeteiligung bei abdominalen Erkrankungen.

#### Normalwerte

- stark methodenabhängig

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Heparin i.v., Makrolipase.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.58.

### 37.1.58 Lipidstatus

Siehe Kap. 37.4.

### 37.1.59 Luteinisierendes Hormon (LH)

Siehe „Gonadotropine“, Kap. 37.1.37.

### 37.1.60 Magnesium

► **Indikation.** Abklärung neuromuskulärer und kardialer Erregungsstörungen sowie gastrointestinaler Beschwerden; Therapiekontrolle bei Diuretika und nephrotoxischen Medikamenten, intestinalen Resorptionsstörungen, Alkoholentzug, parenteraler Ernährung, Niereninsuffizienz; Magnesiumintoxikation.

#### Normalwerte

- 0,65–1,05 mmol/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Hämolyse, Probenmaterial (Serum > Plasma).

► **Bewertung.** ► Tab. 37.59 und ► Tab. 37.60.

**Tab. 37.58** Lipase erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
akute Pankreatitis und akute Schübe einer chronischen Pankreatitis	s. „Amylase“ (Kap. 37.1.8)	Kap. 33
Pankreasgangverschluss (Stein, Karzinom, Striktur)	s. „Amylase“ (Kap. 37.1.8)	Kap. 33
nach endoskopischer retrograder Pankreatografie	s. „Amylase“ (Kap. 37.1.8)	Kap. 13, Kap. 33
Begleitpankreatitis bei abdominalen Erkrankungen (Ulkusperforation, Ileus, Mesenterialinfarkt, Peritonitis, Salpingitis, Extrauteringravität)	s. „Amylase“ (Kap. 37.1.8)	Kap. 13, Kap. 33
Niereninsuffizienz	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14

**Tab. 37.59** Magnesium erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
mangelhafte Zufuhr (Alkoholismus, Malassimilation)	s. „γ-GT“ (Kap. 37.1.34), „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 11, Kap. 16
gastrointestinale Verluste (Erbrechen und Absaugen von Magensaft, Diarrhoe, Steatorrhö, entzündliche Darmerkrankungen, Laxanzienabusus, villöse Adenome, Zöliakie, Kurzdarmsyndrom)	Kalium, Natrium, Chlorid, Osmolalität, Säure-Base-Status, Kalium im Urin	Kap. 9, Kap. 11, Kap. 16
familiäre tubuläre Resorptionsdefekte	s. „Kalium“ (Kap. 37.1.48) und „Säure-Base-Status“ (Kap. 37.1.79)	Kap. 14, Kap. 16
Bartter-Syndrom	s. „Kalium“ (Kap. 37.1.48)	Kap. 14, Kap. 16
primärer und sekundärer Hyperaldosteronismus	s. „Aldosteron“ (Kap. 37.1.3)	Kap. 16, Kap. 17
Liddle-Syndrom	s. „Kalium“ Kap. 37.1.48	Kap. 16, Kap. 17
diabetische und alkoholische Ketoazidose	s. Kap. 37.2, „Säure-Base-Status“ (Kap. 37.1.79)	Kap. 37.2
primärer Hyperparathyreoidismus	s. „PTH“ (Kap. 37.1.64)	Kap. 16, Kap. 34.4
Osteolysen bei Knochenmetastasen oder Plasmazytom	s. „alkalische Phosphatase“ (Kap. 37.1.4), „Immunoglobuline“ (Kap. 37.1.46)	Kap. 25, Kap. 26, Kap. 34.4
Hyperthyreose	s. „TSH“ (Kap. 37.1.83)	Kap. 37.3
familiäre Hypomagnesiämie	Kalium, Natrium, Chlorid, Osmolalität, Säure-Base-Status, Kalium im Urin	Kap. 16
Medikamente (Diuretika, Penizilline, Aminoglykoside, Cisplatin, Methotrexat etc.)	Kalium im Serum und Urin	

Tab. 37.60 Magnesium erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
akute und chronische Niereninsuffizienz	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14, Kap. 16
Milch-Alkali-Syndrom	s. „Kalium“ (Kap. 37.1.48)	Kap. 16
Tumolyse	s. „LDH“ (Kap. 37.1.54)	
magnesiumhaltige Medikamente (Antazida, magnesiumhaltige Einläufe), Theophyllin, Lithium		

### 37.1.61 Myoglobin

► **Indikation.** Frühdiagnose Herzinfarkt (nach Einführung sensitiver Troponin-Tests nicht mehr zur Herzinfarktdiagnostik empfohlen), Verlaufsbeurteilung von Skelettmuskelerkrankungen.

#### Normalwerte

- Frauen: 25–58 µg/l
- Männer: 28–72 µg/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Cave intramuskuläre Injektionen.

► **Bewertung.** s. „Creatinkinase“, Kap. 37.1.26.

### 37.1.62 Natrium

Bei hospitalisierten Patienten sind Hypo- und Hypernaträmien zumeist iatrogen bedingt. Die ätiologische Abklärung einer unklaren Störung des Natriumhaushaltes erfordert zumeist die Bestimmung der Osmolalität zur Bewertung der Tonizität (Beurteilung der Wasserverteilung zwischen Extrazellulär- und Intrazellulärraum).

► **Indikation.** Störungen des Wasser-, Elektrolyt- oder Säure-Base-Haushaltes, Polyurie und Nierenerkrankungen, Bluthochdruck, Überwachung intensivmedizinischer Patienten.

#### Normalwerte

- 136–145 mmol/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Hypertriglyceridämie, Hyperlipoproteinämie (Pseudohyponatriämie).

► **Bewertung.** ► Tab. 37.61 und ► Tab. 37.62.

### 37.1.63 Osmolalität und osmotische Lücke

Die Osmolalität kann analytisch bestimmt und berechnet werden. Die Berechnung ist hilfreich zur Bestimmung der osmotischen Lücke bei Verdacht auf Intoxikation mit nicht ionischen niedermolekularen Substanzen (z. B. Methanol oder Ethanol):

$$\text{mosmol/kg H}_2\text{O} = 1,86 \times \text{Natrium[mmol/l]} \\ + \text{Glukose[mmol/l]} + \text{Harnstoff[mmol/l]} \\ + 9$$

oder

$$\text{mosmol/kg H}_2\text{O} = 1,86 \times \text{Natrium[mmol/l]} \\ + \frac{\text{Glukose}}{18} [\text{mg/dl}] + \frac{\text{Harnstoff}}{6} [\text{mg/dl}] \\ + 9$$

► **Indikation.** Störungen des Wasser- und Natriumhaushaltes, Verdacht auf Intoxikation mit nicht ionischen niedermolekularen Substanzen, Erkennung einer Pseudohyponatriämie.

#### Normalwerte

- Osmolalität: 280–300 mosmol/kg H<sub>2</sub>O
- osmotische Lücke: < 6 mmol/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Lang dauernde Probenlagerung oder lang dauernder Transport.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.63; Osmolalität s. „Natrium“, Kap. 37.1.62.

**Tab. 37.61** Natrium erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
<b>hypoosmolare Dehydratation</b>		
Salzverlustnephritis	Kreatinin, Natrium im Urin, Kalium im Urin und Serum	Kap. 14, Kap. 16
renal-tubuläre Azidose	s. „Kalium“ (Kap. 37.1.48)	Kap. 14, Kap. 16
Polyurie bei akutem Nierenversagen	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51), Natrium im Urin, Kalium im Urin und Serum	Kap. 14, Kap. 16
Hypoaldosteronismus, Hypokortisolismus	s. „Aldosteron“ (Kap. 37.1.3), „Cortisol“ (Kap. 37.1.23)	Kap. 16, Kap. 18
Diuretika		Kap. 16, Kap. 17, Kap. 23
kochsalzarme Ernährung	Natrium im Urin, Kalium im Urin und Serum	Kap. 16
Erbrechen (Pseudo-Bartter)	Kalium, Natrium, Kalzium, Magnesium, Säure-Base-Status, Harnsäure, Glukosetoleranztest, Aldosteron, Renin, Chlorid im Urin	Kap. 9, Kap. 16
Diarröhö, Steatorrhö	Säure-Base-Status, Kalium, Fett im Stuhl	Kap. 11, Kap. 16
Flüssigkeitsverlust in den dritten Raum (z. B. Pankreatitis, Peritonitis, Ileus)		Kap. 16
<b>hypoosmolare Hyperhydratation (geringfügig ausgeprägt)</b>		
inadäquate ADH-Sekretion	s. „Kalium“ (Kap. 37.1.48)	Kap. 16
exzessives Trinken von Wasser	Kalium, Natrium, Osmolalität im Urin	Kap. 15, Kap. 16
postoperativ	Kalium, Natrium, Osmolalität im Urin	Kap. 16
Medikamente (Nikotin, Isoproterenol, Morphin, Carbamazepin, Chlorpropamid, Antidepressiva, Indometacin, Trimethoprim)		Kap. 16
<b>hypoosmolare Hyperhydratation (stark ausgeprägt)</b>		
generalisierte Ödeme (nephrotisches Syndrom, Herzinsuffizienz, Leberzirrhose)	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2), Natrium im Urin	Kap. 6, Kap. 13, Kap. 14, Kap. 16, Kap. 23
chronische Niereninsuffizienz und oligurische Phase des akuten Nierenversagens	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14, Kap. 16

**Tab. 37.62** Natrium erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
<b>hyperosmolare Hyperhydratation</b>		
kochsalzreiche Ernährung, Trinken von Meerwasser, Infusion hyperosmolarer NaCl	Kreatinin, Natrium im Urin, Kalium im Urin und Serum	Kap. 16
Hyperaldosteronismus	s. „Aldosteron“ (Kap. 37.1.3)	Kap. 16, Kap. 17
akutes Nierenversagen	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14, Kap. 16
<b>hyperosmolare Dehydratation</b>		
Diabetes insipidus	Urinvolumen, Osmolalität im Urin, Dichte des Urins, Durstversuch, ADH (Copeptin)	Kap. 14, Kap. 16
osmotische Diurese (z. B. Diabetiker mit Glukosurie oder Ketonurie, Harnstoffdiurese)	Glukose im Serum und Urin, Urinstatus, Osmolalität im Urin	Kap. 14, Kap. 16, Kap. 37.2
Schwitzen (körperliche Arbeit, Fieber), Verbrennungen		Kap. 16
zu geringe Flüssigkeitszufuhr (Dursten)	Urinvolumen, Osmolalität im Urin, Dichte des Urins	Kap. 16

**Tab. 37.63** Vergrößerte osmotische Lücke.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Vergiftungen mit nicht ionischen niedermolekularen Substanzen (Ethanol, Methanol)	Ethanol, Methanol	Kap. 16, Kap. 21
Laktatazidose, Ketoazidose	s. „Säure-Base-Status“ (Kap. 37.1.79), „Laktat“ (Kap. 37.1.53) und Kap. 37.2	Kap. 16, Kap. 37.2
hämorrhagischer Schock	Blutbild, Elektrolyte, Blutgase, Säure-Basen-Status, Laktat	Kap. 16, Kap. 27
Pseudohyponatriämie (Hyperlipidämie, Hyperproteinämie)	Bestimmung von Natrium mit direkter ionenselektiver Elektrode, Protein, Lipidstatus	Kap. 16

### 37.1.64 Parathormon (PTH) (intaktes PTH, iPTH)

► **Indikation.** Abklärung eines Verdachts auf Hyperparathyreoidismus (HPT); Differenzialdiagnostik von Hypo- und Hyperkalzämien; Osteopathie; Niereninsuffizienz, Nephrolithiasis und Nephrokalzinose; Malabsorptionssyndrom; Adenomlokalisation beim primären HPT.

#### Normalwerte

- 15–65 ng/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Geringfügige Pulsatilität des PTH, weshalb die Blutentnahme morgens erfolgen sollte.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.64 und ► Tab. 37.65.

VI

### 37.1.65 (Aktivierte) partielle Thromboplastinzeit (PTT, aPTT)

► **Indikation.** Suchtest bei Verdacht auf hämorrhagische Diathese (z. B. Hämophilie) oder Abklärung eines Blutungsrisikos; Steuerung der Heparintherapie; Abklärung eines Verdachts auf Hemmkörper (z. B. Lupusantikoagulans).

#### Normalwerte

- 24–36 s

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Falsche Blutentnahme (z. B. falsches Material, zu langes Stauen, unvollständiges Füllen des Probenröhrchens); Medikamente (Valproat, Penizillin), Heparin.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.66.

### 37.1.66 pCO<sub>2</sub>

Siehe Blutgase und Säure-Base-Status, Kap. 37.1.78 und Kap. 37.1.79.

**Tab. 37.64** Parathormon erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
(autoimmuner) Hypoparathyreoidismus	Kalzium und Phosphat im Serum und Urin, Autoantikörper gegen Nebenschilddrüse	Kap. 16
nicht parathyreogene Hyperkalzämien (Vitamin-D- und AT 10-Überdosierung, Milch-Alkali-Syndrom, Morbus Boeck, Hyperthyreose, Tumorhyperkalzämie)	Kalzium und Phosphat im Serum und Urin, 25-OH-Vitamin D <sub>3</sub> , PTH-related Peptide, TSH	Kap. 5, Kap. 16, Kap. 37.3

**Tab. 37.65** Parathormon erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
primärer Hyperparathyreoidismus	Kalzium und Phosphat im Serum und Urin	Kap. 14, Kap. 16, Kap. 33, Kap. 34.4
sekundärer Hyperparathyreoidismus	Kalzium und Phosphat im Serum und Urin, Kreatinin	Kap. 14, Kap. 16
Pseudohypoparathyreoidismus	Kalzium, Phosphat im Serum und Urin; cAMP im Urin	Kap. 14, Kap. 16
Malabsorptionssyndrom	Kalzium, Phosphat, 25-OH-Vitamin D <sub>3</sub> , Fett im Stuhl, s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 11, Kap. 16, Kap. 34.4

**Tab. 37.66** Partielle Thromboplastinzeit erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Therapie mit unfractioniertem Heparin		Kap. 27
angeborener Mangel der Faktoren I, II, VIII (Hämophilie A oder von-Willebrand-Syndrom), IX (Hämophilie B), X, XI, XII, Präkallikrein, hochmolekulares Kininogen	Einzelfaktorenanalyse	Kap. 27
Inhibitoren der o. g. Gerinnungsfaktoren		Kap. 27
Lupusantikoagulans	Phospholipantikörper	Kap. 27
disseminierte intravasale Gerinnung, Verbrauchskoagulopathie	D-Dimer, Antithrombin, Fibrinogen, Thrombozyten	Kap. 27

## 37.1.67 pH

Siehe Säure-Base-Status, Kap. 37.1.79.

### Normalwerte

- 0,87–1,45 mmol/l (2,7–4,5 mg/dl)

## 37.1.68 pO<sub>2</sub>

Siehe Sauerstoff, Kap. 37.1.78.

## 37.1.69 Phosphat

► **Indikation.** Erkrankungen des Knochens, der Nieren (insbesondere Insuffizienz, Dialyse und Steine), der Nebenschilddrüse; Verdacht auf Vitamin-D-Mangel; Alkoholismus; nach Schilddrüsenoperation; Intensivmedizin.

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Nahrungsaufnahme, zirkadiane Rhythmus, Probenmaterial (Serum > Plasma), Freisetzung aus Blutzellen (cave Probentransport und -lagerung; Hämolyse), Pseudohyperphosphatämie bei monoklonaler Gammopathie, zu lange Stauung.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.67 und ► Tab. 37.68.

**Tab. 37.67** Phosphat erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
<b>gastrointestinale Ursachen</b>		
gastrointestinale Verluste (Erbrechen und Absaugen von Magensaft, Diarrhoe, Steatorrhö, entzündliche Darmerkrankungen, Laxanzienabusus, villöse Adenome, Zöliakie, Kurzdarmsyndrom)	Kalium, Natrium, Chlorid, Osmolalität, Säure-Base-Status, Kalium im Urin	Kap. 9, Kap. 11, Kap. 16
intestinale Malabsorption	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2) und „PTH“ (Kap. 37.1.64)	Kap. 11, Kap. 16
Alkoholismus	Carbohydrat-defizientes Transferrin, Ethylglucuronid	Kap. 21
Antazidatherapie		
Vitamin-D-Mangel (Rachitis)	Kalzium, 25-OH-Vitamin D <sub>3</sub> , PTH, (1,25-(OH) <sub>2</sub> -Vitamin D <sub>3</sub> )	Kap. 34.4
<b>renale Ursachen</b>		
primärer Hyperparathyreoidismus	s. „PTH“ (Kap. 37.1.64)	Kap. 14, Kap. 16, Kap. 33, Kap. 34.4
renal-tubuläre Defekte	Natrium, Kalium, Säure-Base-Status	Kap. 14
Azidose	s. „Säure-Base-Status“ (Kap. 37.1.79)	Kap. 16
Diuretika		Kap. 14, Kap. 16
<b>Verteilungsstörungen</b>		
Hyperalimentation; insbesondere kohlenhydratreiche Ernährung nach langem Fasten		
onkogene Osteopathie	Kalzium, alkalische Phosphatase, 25-OH-Vitamin D <sub>3</sub> , PTH, Phosphat-Clearance	Kap. 34.4
postoperativ	Blutbild, Kalium, Natrium, Osmolalität, CRP	Kap. 16
schwere Verbrennungen	Kalium, Natrium, Osmolalität, s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 16
Sepsis	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25)	Kap. 22
Leistungssport	CK, Laktat	
respiratorische Alkalose	s. „Säure-Base-Status“ (Kap. 37.1.79)	Kap. 6, Kap. 16
Insulintherapie einer diabetischen Ketoazidose	s. „Säure-Base-Status“ (Kap. 37.1.79) und Kap. 37.2	Kap. 37.2
familiäre Hypophosphatämie	Phosphat-Clearance	Kap. 16

Tab. 37.68 Phosphat erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
<b>renale Ursachen</b>		
Niereninsuffizienz	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14, Kap. 16
Hypoparathyreoidismus	s. „PTH“ (Kap. 37.1.64)	Kap. 16
Pseudohypoparathyreoidismus	s. „PTH“ (Kap. 37.1.64)	Kap. 14, Kap. 16
<b>vermehrte Freisetzung von intrazellulärem Phosphat</b>		
Tumorzelluntergang (Chemotherapie, Radiotherapie)	s. „Harnsäure“ (Kap. 37.1.41), „LDH“ (Kap. 37.1.54)	
massiver Muskelzelluntergang (Trauma, Crush-Syndrom, Hämolyse, Rhabdomyolyse)	s. „CK“ (Kap. 37.1.26), „LDH“ (Kap. 37.1.54), „Haptoglobin“ (Kap. 37.1.40)	Kap. 16
Katabolismus	s. „Harnstoff“ (Kap. 37.1.42)	
<b>Verteilungsstörungen</b>		
akute metabolische Azidose	s. „Säure-Base-Status“ (Kap. 37.1.79)	Kap. 16
Akromegalie	GH (basal und nach oralem oGTT), IGF-I, IGFBP3	Kap. 24
vermehrte Phosphatzufuhr (z. B. Laxanzien, Infusionen)	Natrium, Kalium, Osmolalität	Kap. 16
Vitamin-D-Zufuhr	25-OH-Vitamin D <sub>3</sub>	Kap. 16

### 37.1.70 Prokalzitonin

► **Indikation.** Differenzierung bakterieller und nicht bakterieller Infektionen, Verlaufsparameter von Patienten mit bakterieller Infektion (z. B. Sepsis, SIRS, Peritonitis) oder erhöhtem Risiko für bakterielle Infektionen (z. B. Intensivmedizin, postoperativ, polytraumatisch).

#### Normalwerte

- < 0,5 µg/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Ikterie, Hämolyse.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.69.

### 37.1.71 Prolaktin

► **Indikation.** Bei beiden Geschlechtern: Galaktorrhö; bei Frauen: Zyklusstörungen, Infertilität, Virilisierung, Mastodynies, Mastopathie; bei Männern: Hypogonadismus, Gynäkomastie, Libido- und Potenzstörungen.

#### Normalwerte

- Frauen: 4,8–23,3 µg/l (72–494 mIU/l)
- Männer: 4,0–15,2 µg/l (85–322 mIU/l)

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Stress (cave Blutentnahme, vorangegangene körperliche Untersuchung), zirkadiane Rhythmus, Makroprolaktinämie.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.70.

Tab. 37.69 Prokalzitonin erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
bakterielle Infektionen (Sepsis, SIRS, Meningitis, Peritonitis, Pneumonie etc.)	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25), Erregersuche	Kap. 5, Kap. 6, Kap. 22
Pilzinfection (Candida, Aspergillose)	Blutbild, CRP, Urinstatus, -sediment, Erregersuche	Kap. 5, Kap. 6, Kap. 22
Protozoeninfektion (Malaria)	Erregersuche	Kap. 22, Kap. 25.3
C-Zell-Karzinom, paraneoplastisch bei kleinzelligem Bronchialkarzinom	Kalzitonin, NSE	Kap. 5

Tab. 37.70 Prolaktin erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Prolaktinom mit und ohne Hypophysentumor	Prolaktin-Stimulationstest	Kap. 21
gestörter Transport des Dopamins (Prolaktin-inhibierender Faktor) (Hypophysentumoren, supraselläre Tumoren, Hirnhautsarkoidose, Hypophysenstieldurchtrennung)	Prolaktin-Stimulationstest	
Hypothyreose	(Kap. 37.1.83)	Kap. 37.3
Niereninsuffizienz	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14
Medikamente (diverse Neuroleptika, Metoclopramid, α-Methyl-dopa, Reserpine, Cimetidin, hoch dosierte Östrogene)		

## 37.1.72 Prostataspezifisches Antigen (totales und freies) (PSA)

► **Indikation.** Prostatakarzinom: Screening, Staging und Verlaufskontrolle.

### Normalwerte

- Gesamt-PSA: <2,5 µg/l
- bei Gesamt-PSA im Graubereich (2,5–10 µg/l): freies/Gesamt-Ratio × 100 %: > 19 %

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Vor der Blutentnahme durchgeführte Reizung oder Manipulation der Prostata (Prostatamassage, digitale rektale Untersuchung, Geschlechtsverkehr, Biopsie, Fahrradfahren); Testosterongabe; Methodenwechsel.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.71.

## 37.1.73 Protein (gesamt)

► **Indikation.** Differenzialdiagnose Ödeme; Verlaufsbeurteilung akuter Lebererkrankungen und der Leberzirrhose, des nephrotischen Syndroms; Index des Ernährungsstatus, Schock, Verbrennungen, Intensivpatienten.

### Normalwerte

- 66–87 g/l

Tab. 37.71 Prostataspezifisches Antigen erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Prostatakarzinom	freies PSA	
Prostatahypertrophie	freies PSA	Kap. 15
Prostatitis	freies PSA, CRP, Blutbild	
Testosteron-, Androgenbehandlung	freies PSA, Testosteron, LH, Hämatokrit	

Tab. 37.72 Konstellationen von Erhöhungen und Erniedrigungen.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
<b>α<sub>1</sub>-Globuline und α<sub>2</sub>-Globuline erhöht (evtl. auch β-Globuline erhöht), Albumin erniedrigt</b>		
akute Entzündung (z. B. Pneumonie, Harnwegsinfekte)	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25)	Kap. 6, Kap. 15, Kap. 22
maligner Tumor	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25), „LDH“ (Kap. 37.1.54)	
Verschlussikterus	s. „(direktes) Bilirubin“ (Kap. 37.1.13)	Kap. 13
<b>α<sub>2</sub>-Globuline und β-Globuline erhöht, Albumin und γ-Globuline erniedrigt</b>		
nephrotisches Syndrom	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 14, Kap. 23
<b>α<sub>2</sub>-Globuline und γ-Globuline erhöht, Albumin erniedrigt</b>		
chronische Entzündung (z. B. rheumatoide Arthritis)	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25), „Rheumafaktor“ (Kap. 37.1.77), „ANA“ (Kap. 37.1.11), „ANCA“ (Kap. 37.1.10)	Kap. 35
<b>γ-Globuline erhöht, Albumin erniedrigt</b>		
monoklonale Gammopathie/M-Gradient (multiples Myelom, Morbus Waldenström, Kryoglobulinämie)	s. „Immunglobuline“ (Kap. 37.1.46)	Kap. 25, Kap. 26, Kap. 27, Kap. 34.4
polyklonale Gammopathie (Leberzirrhose, Hepatitis)	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2), „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6)	Kap. 13

## 37.1.75 Prothrombinzeit (PTZ, Quick, Thromboplastinzeit, International normalized Ratio = INR)

► **Indikation.** Suchtest bei Verdacht auf hämorrhagische Diathese oder Abklärung eines Blutungsrisikos; Steuerung der Cumarin- oder Warfarintherapie; Verlaufskontrolle bei Vitamin-K-Mangel (z. B. Leberzirrhose).

### Normalwerte

- PTZ, Quick: 70–120 %
- INR: 2,0–3,5 (indikationsabhängig)

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Falsche Blutentnahme (z. B. falsches Material, zu geringes Mischen, unvollständiges Füllen des Probenröhrcchens, aus Infusionskatheter mit hypertoner NaCl); Hämolyse, ungenügende Zentrifugation, Medikamente (Heparin, Penizillin).

► **Bewertung.** ► Tab. 37.73.

## 37.1.76 Renin

Zur Beurteilung des Renin-Angiotensin-Systems, insbesondere der Differenzierung von primären und sekundären Formen des Hyperaldosteronismus, ist die Kenntnis der Natrium- und Kaliumbilanz (Serum-/Plasmakonzentration und Urinausscheidung) sowie der Reninkonzentration oder -aktivität bedeutsam.

► **Indikation.** Differenzialdiagnostik des Hyperaldosteronismus, Nachweis eines reninbildenden Tumors, Diagnose maligne Hypertonie, Diagnose Mineralokortikoidmangel.

### Normalwerte

- morgens liegend: 2,8–39,8 mU/l
- morgens, nach 30 min Stehen: 4,4–46,1 mU/l

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Medikamente (Kontrazeptiva, Kortikosteroide, Diuretika, Antihypertensiva, Spironolacton), Körperlage, Tageszeit, Natrium- und Kaliumbilanz.

Tab. 37.73 Erhöhte INR.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Therapie mit Warfarin oder Cumarinen		Kap. 28
Lebersyndrome (Leberzirrhose)	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2), „CHE“ (Kap. 37.1.22)	Kap. 13, Kap. 23, Kap. 27
Vitamin-K-Mangel	Vitamin K	Kap. 27
angeborener Mangel an den Faktoren I, II, V	Einzelfaktoranalyse	Kap. 27
Inhibitoren der o. g. Gerinnungsfaktoren		Kap. 27
Lupusantikoagulans	Phospholipidantikörper	Kap. 27
disseminierte intravasale Gerinnung, Verbrauchskoagulopathie	D-Dimer, Antithrombin, Fibrinogen, Thrombozyten	Kap. 27

► **Bewertung.** Ohne Kenntnis der Aldosteronkonzentration wenig aussagekräftig: s. Aldosteron, Kap. 37.1.3.

## 37.1.77 Rheumafaktor (RF)

► **Indikation.** Abklärung eines Verdachts auf rheumatoide Arthritis; Kryoglobulinämie.

### Normalwerte

- methodenabhängig

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Endogene IgG, Prozessorenphänomene bei sehr hohem Titer (falsch negativ); RF ist selbst ein Störfaktor für viele Tests.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.74.

## 37.1.78 Sauerstoff (Sauerstoffpartialdruck = $pO_2$ ; Sauerstoffsättigung = $sO_2$ ; Anteil des oxygenierten Hämoglobins = $fHbO_2$ ; Sauerstoffkonzentration = $ctO_2$ )

► **Indikation.** Ventilationsstörungen, Erkrankungen des Lungenparenchyms und der Lungenperfusion.

### Normalwerte

#### Arterielles Blut:

- $pO_2$  in kPa (mmHg): 9,5–13,9 (71–104)
- $sO_2$  in %: 95–98,5
- $fHbO_2$  in %: 94–98
- $ctO_2$  in ml/l: 180–230

#### Gemischt venöses Blut:

- $pO_2$  in kPa (mmHg): 4,8–5,9 (36–44)
- $sO_2$  in %: 70–80
- $fHbO_2$  in %: 70–80
- $ctO_2$  in ml/l: 130–180

Tab. 37.74 Rheumafaktor erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Kryoglobulinämie Typ II	IgM-RF, Kryoglobuline, Immunfixationselektrophorese	
rheumatoide Arthritis	Ig-Klassifizierung des RF, CRP, BSG, Blutbild	Kap. 35
Kollagenosen (Sjögren-Syndrom, Mixed connective Tissue Disease, SLE)	s. „ANA“ (Kap. 37.1.11)	Kap. 5, Kap. 10, Kap. 14, Kap. 22, Kap. 28, Kap. 35
Vaskulitiden (Wegener-Granulomatose, Panarteriitis nodosa)	s. „ANCA“ (Kap. 37.1.10)	Kap. 5, Kap. 14, Kap. 22
chronische Lebererkrankungen (z. B. chronische Hepatitis, primär biliäre Zirrhose)	s. „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13), „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6), „γ-GT“ (Kap. 37.1.34)	Kap. 13
chronische Lungenerkrankungen (z. B. Fibrose, Silikose, Asbestose)	Blutgase	Kap. 5, Kap. 6
bakterielle Infektionen (z. B. Mykobakterien, Spirochäten, Bruzzellen, Salmonellen)	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25)	Kap. 22
Parasiteninfektionen (z. B. Trypanosomen, Plasmodien)	s. „IgE“ (Kap. 37.1.47)	Kap. 22
virale Infektionen (z. B. EBV, CMV, HIV)	Blutbild, Serologie, s. „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6), „Komplementfaktor“ (Kap. 37.1.50)	Kap. 22

Tab. 37.75 Sauerstoff erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
restriktive Ventilationsstörung (Lungenteilresektion, Kompression durch Pleuraerguss oder Tumor, Pneumothorax)	Säure-Base-Status ( $\text{pCO}_2$ meist normal)	Kap. 6, Kap. 7
Diffusionsstörung (frühe ARDS-Stadien, Sarkoidose, pulmonale Hämosiderose)	Säure-Base-Status ( $\text{pCO}_2$ meist normal oder erniedrigt)	Kap. 5, Kap. 6, Kap. 7
Distributionsstörung (Asthma bronchiale, Emphysem, Pneumonie, Ateletase, Tumor, Thoraxdeformierung etc.)	Säure-Base-Status ( $\text{pCO}_2$ meist normal oder erniedrigt), s. „CRP“ (Kap. 37.1.25), s. „IgE“ (Kap. 37.1.47)	Kap. 5, Kap. 6, Kap. 7
Perfusionsstörung (Rechts-links-Shunt, Lungenödem)	Säure-Base-Status ( $\text{pCO}_2$ meist normal oder erniedrigt), BNP oder NT-proBNP	Kap. 5, Kap. 6, Kap. 7
alveolare Hypoventilation bei chronisch obstruktiven bronchopulmonalen und restriktiv pulmonalen Erkrankungen, bei mechanischen Atembehinderungen (neuromuskulär, ossär, Zwerchfellhochstand, Pleuraergüsse, Hämato- und Pneumothorax) oder zentraler Atemlähmung (Medikamente, ZNS-Erkrankungen)	Säure-Base-Status	Kap. 5, Kap. 6, Kap. 7, Kap. 21
verminderter Luftdruck (Höhenatmung, zu geringe Sauerstoffzufuhr bei künstlicher Beatmung)	Säure-Base-Status	Kap. 6, Kap. 7

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Sehr fehlerträchtige Untersuchung durch falsches Untersuchungsmaterial (Vene statt Arterie, Drücken bei kapillärer Blutgewinnung, Luftkontakt, Heparinüberschuss, Zellstoffwechsel, Gerinnselbildung, mangelnde Resuspendierung); Körpertemperatur des Patienten.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.75.

### 37.1.79 Säure-Base-Status

► **Indikation.** Ventilationsstörungen, Erkrankungen des Lungenparenchyms und der Lungenperfusion, Kreislauftinsuffizienz, Schock, Hypovolämie; Niereninsuffizienz, Nierenversagen, tubuläre Nierenerkrankungen; dekomprimierter Diabetes mellitus, Intoxikationen, Koma; Er-

brechen, Durchfall, Pankreas- und Gallenfisteln; Hypo- und Hyperkaliämie, Hypo- und Hyperchlorämie; Nebennierenrindenfunktionsstörungen; bei jeder Form intensivtherapeutischer Maßnahmen (z. B. Infusionen, künstliche Beatmung, Dialyse, Massentransfusion).

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Sehr fehlerträchtige Untersuchung durch falsches Untersuchungsmaterial (Vene statt Arterie, Drücken bei kapillärer Blutgewinnung, Luftkontakt, Heparinüberschuss, Zellstoffwechsel, Gerinnselbildung, mangelnde Resuspendierung); Körpertemperatur des Patienten.

## Normalwerte

### Arterielles Blut:

- pH: 7,37–7,45
- $\text{pCO}_2$  in kPa (mmHg):
  - Männer: 4,7–6,1 (35–46)
  - Frauen: 4,3–5,7 (32–43)
- Standardbikarbonat: 21–26 mmol/l
- Gesamt- $\text{CO}_2$ : 23–28 mmol
- Base Excess: –2 bis 3 mmol/l

### Gemischt venöses Blut:

- pH: 7,35–7,43
- $\text{pCO}_2$  in kPa (mmHg): 4,9–6,7 (37–50)
- Standardbikarbonat: 21–26 mmol/l
- Gesamt- $\text{CO}_2$ : 22–29 mmol
- Base Excess: –2 bis 3 mmol/l

### Plasma, Serum:

- Standardbikarbonat: 21–26 mmol/l
- Gesamt- $\text{CO}_2$ : 22–29 mmol

► **Bewertung.** ► Tab. 37.76, ► Tab. 37.77, ► Tab. 37.78 und ► Tab. 37.79.

## 37.1.80 Selen

► **Indikation.** Verdacht auf Selenmangel (vor allem bei parenteraler Ernährung) oder Selenintoxikation.

## Normalwerte

- 0,8–1,1 µmol/l (63–87 µg/l)

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Alter, Geschlecht, Ernährung, Alkohol, Rauchen.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.80 und ► Tab. 37.81.

**Tab. 37.76** Metabolische Azidose (Basenabweichung und Standardbikarbonat erniedrigt, pH erniedrigt oder normal [wenn kompensiert],  $\text{pCO}_2$  normal oder erniedrigt [wenn kompensiert]).

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
<b>mit vergrößerter Anionenlücke</b>		
Ketoazidose (diabetisches Koma, Hunger, hohes Fieber, Thyreotoxikose)	s. Kap. 37.2, s. „Anionenlücke“ (Kap. 37.1.9), Natrium, Chlorid, Osmolalität, Kalium, Ketonkörper im Urin, s. „CRP“ (Kap. 37.1.25), s. „TSH“ (Kap. 37.1.83)	Kap. 16, Kap. 21, Kap. 37.2, Kap. 37.3
Laktatazidose (Ursachen s. „Laktat“, Kap. 37.1.53)	s. „Laktat“ (Kap. 37.1.53)	Kap. 16, Kap. 21, Kap. 37.2
Intoxikationen (Salicylat, Methanol, Paraldehyd, Ethylenglykol)	s. „Anionenlücke“ (Kap. 37.1.9)	Kap. 16, Kap. 21
akutes und chronisches Nierenversagen	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14
<b>mit normaler Anionenlücke</b>		
Bikarbonatverlust (Pankreas- und Gallenfisteln, Diarröh, reaktiv nach Hyperventilation)	s. „Kalium“ (Kap. 37.1.48)	Kap. 6, Kap. 11, Kap. 16
erhöhte Chloridaufnahme (Infusionen, Ammonium-chlorid, Ureteroenterostomie etc.)		Kap. 16
renal tubuläre Azidosen, proximal, Typ II: hereditär (Fanconi) oder symptomatisch bei diversen hereditären Stoffwechseldefekten, bei Plasmozytom, Amyloidose, nephrotischem Syndrom, Kollagenosen, Kalziumstoffwechselstörungen oder bestimmten Medikamenten	s. „Kalium“ (Kap. 37.1.48), „Kalzium“ (Kap. 37.1.49), „Phosphat“ (Kap. 37.1.69), „Albumin“ (Kap. 37.1.2), „Immunglobuline“ (Kap. 37.1.46), Urin-pH (in der Regel 5,3), Phosphat im Urin (erhöht)	Kap. 14, Kap. 16
renal-tubuläre Azidosen, distal, Typ I: hereditär oder symptomatisch bei diversen hereditären Stoffwechseldefekten, bei Plasmozytom, Amyloidose, nephrotischem Syndrom, Kollagenosen, Nephrokalzinosen oder bestimmten Medikamenten	s. „Kalium“ (Kap. 37.1.48), „Kalzium“ (Kap. 37.1.49), „Phosphat“ (Kap. 37.1.69), „Albumin“ (Kap. 37.1.2), „Immunglobuline“ (Kap. 37.1.46), „PTH“ (Kap. 37.1.64), Vitamin D, Urin-pH (in der Regel 6), Phosphat im Urin (normal)	Kap. 14, Kap. 16
renal-tubuläre Azidosen bei gestörter Aldosteronwirkung	s. „Kalium“ (Kap. 37.1.48), „Aldosteron“ (Kap. 37.1.3)	Kap. 14, Kap. 16, Kap. 18

**Tab. 37.77** Metabolische Alkalose (Basenabweichung und Standardbikarbonat erhöht, pH erhöht oder normal [wenn kompensiert], pCO<sub>2</sub> normal oder erhöht [wenn kompensiert]).

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Chloridverlust (Erbrechen, Absaugen von Magensaft)	s. „Chlorid“ (Kap. 37.1.20), „Anionenlücke“ (Kap. 37.1.9)	Kap. 9, Kap. 16
vermehrte Alkalizufuhr (Natriumbikarbonatinfusion, Antazida, Citrat, Laktat), Milch-Alkali-Syndrom, Diuretika	s. „Chlorid“ (Kap. 37.1.20)	Kap. 16
Zustand nach Hypoventilation	s. „pO <sub>2</sub> “ (Kap. 37.1.78)	Kap. 6, Kap. 7, Kap. 16
Hypokaliämie	s. „Kalium“ (Kap. 37.1.48)	Kap. 16
primärer und sekundärer Hyperaldosteronismus	s. „Aldosteron“ (Kap. 37.1.3)	Kap. 14, Kap. 16, Kap. 17
Hyperkortisolismus (Cushing, Kortikoidtherapie, paraneoplastisch)	s. „Cortisol“ (Kap. 37.1.23)	Kap. 16, Kap. 24

**Tab. 37.78** Respiratorische Azidose (pCO<sub>2</sub> erhöht, pH erniedrigt oder normal [wenn kompensiert], Basenabweichung und Standardbikarbonat normal oder erhöht [wenn kompensiert]).

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
alveolare Hypoventilation bei chronisch obstruktiven bronchopulmonalen und restriktiven pulmonalen Erkrankungen, bei mechanischen Atembehinderungen (neuromuskulär, ossär, Zwerchfellhochstand, Pleuraergüsse, Hämato- und Pneumothorax) oder zentraler Atemlähmung (Medikamente, ZNS-Erkrankungen)	s. „pO <sub>2</sub> “ (Kap. 37.1.78)	Kap. 6, Kap. 7, Kap. 16

**Tab. 37.79** Respiratorische Alkalose (pCO<sub>2</sub> erniedrigt, pH erhöht oder normal [wenn kompensiert], Basenabweichung und Standardbikarbonat normal oder erniedrigt [wenn kompensiert]).

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Hyperventilation (Angst, Erregung, Fieber, ZNS-Erkrankungen, Schwangerschaft, Thyreotoxikose, Leberzirrhose, Medikamente, fehlerhafte mechanische Beatmung)	pO <sub>2</sub> , s. „CRP“ (Kap. 37.1.25), „Albumin“ (Kap. 37.1.2), „TSH“ (Kap. 37.1.83)	Kap. 6, Kap. 16
reflektorisch stimulierte Atmung bei Störungen der Diffusion, Distribution und Perfusion (s. „pO <sub>2</sub> “, Kap. 37.1.78)	s. „pO <sub>2</sub> “ (Kap. 37.1.78)	Kap. 6, Kap. 16

**Tab. 37.80** Selen erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
nutritiver Mangel (parenterale Ernährung, Keshan- und Kashin-Beck-Krankheit)	Glutathionperoxidase-Aktivität der Erythrozyten, Vitamin E, Albumin	
Niereninsuffizienz, Hämodialyse	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14
Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, Arrhythmie	s. „B-Typ natriuretisches Peptid“ (Kap. 37.1.15), „TSH“ (Kap. 37.1.83)	Kap. 6, Kap. 8, Kap. 23
Leberzirrhose	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 13
Karzinome	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25), „LDH“ (Kap. 37.1.54), „Aminotransferasen“ (Kap. 37.1.6)	
rheumatoide Arthritis	s. „Rheumafaktor“ (Kap. 37.1.77)	Kap. 35

**Tab. 37.81** Selen erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Intoxikation (berufsbedingt, überdosierte Selbstmedikation, Antiseborrhoika)	Chlorid	

### 37.1.81 Testosteron

► **Indikation.** Frauen: Virilisierung, polyzystisches Ovar-Syndrom; Männer: Hypogonadismus, Abklärung von Androgenmangelsymptomen.

#### Normalwerte

Frauen:

- 20–49 Jahre: <0,29–1,67 nmol/l (0,08–0,48 µg/l)
- >50 Jahre: <0,10–1,42 nmol/l (0,03–0,41 µg/l)

Männer:

- 20–49 Jahre: 8,64–29,0 nmol/l (2,49–8,35 µg/l)
- >50 Jahre: 6,68–25,7 nmol/l (1,92–7,4 µg/l)

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Tagesrhythmus, längfristige körperliche Anstrengung; Medikamente und Drogen, (z. B. Ketokonazol, Heroin, Methadon); cave Pseudo-hypoandrogenämie und Pseudohyperandrogenämie, insbesondere bei Adipösen durch niedrige bzw. hohe SHBG-Konzentration (Bestimmung des freien Testosterons oder Berechnung des Testosteron-Index), Hämolyse.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.82 und ► Tab. 37.83.

### 37.1.82 Thrombozyten

Siehe Kap. 25.5 und Kap. 27.

Tab. 37.82 Testosteron erniedrigt (Männer).

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
primäre Störungen der GnRH-Sekretion (Kallmann-, Prader-Willi-, Pasqualini-Syndrom; idiopathischer hypogonadotroper Hypogonadismus)	LH, FSH, GnRH-Test, HCG-Test, SHBG	
sekundäre Störungen der GnRH-Sekretion (Hyperprolaktinämie, Hypopituitarismus wegen/nach Tumor, Operation, Trauma etc.)	LH, FSH, GnRH-Test, Prolaktin, ACTH, TSH, GH	
angeborene oder erworbene Anorchie (Operation, Trauma, Torsion, Tumor, Infektion), Gonadendysgenesie	LH, FSH, GnRH-Test, HCG-Test, SHBG	
genetische Störungen der Hodenfunktion (Klinefelter-Syndrom, Leydig-Zell-Hypoplasie, Hermaphroditismus, Steroidsynthesedefekte (Pseudohermaphroditismus))	LH, FSH, GnRH-Test, HCG-Test, SHBG, Karyogramm	
Hodentumoren	LH, FSH, GnRH-Test, HCG-Test, SHBG, Plazentaalkalische-Phosphatase	
exogen (Medikamente, Strahlen, Gifte) oder durch Allgemeinkrankheiten („Andropause“, Adipositas, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Herzinsuffizienz, Tumorpatienten, AIDS) verursachter Androgenmangel	LH, FSH, GnRH-Test, HCG-Test, SHBG, s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51), s. „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13), s. „B-Typ natriuretisches Peptid“ (Kap. 37.1.15)	

Tab. 37.83 Testosteron erhöht (Frauen).

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
polyzystisches Ovarsyndrom	LH, FSH, DHEAS, Androstendion, (Anti-Müller-Hormon)	
Hyperthekosis ovarii	LH, FSH, DHEAS, Androstendion, Glukose, (Insulinresistenz-Indizes)	
adrenogenitales Syndrom (Late Onset)	Aldosteron, 17-OH-Progesteron (basal und ACTH-Test), Cortisol, DHEAS, Desoxycorticosteroide, 17-HSD-Genanalyse	Kap. 16
androgenproduzierende Tumoren des Ovars oder der Nebennierenrinde	DHEAS	
ACTH- oder HCG-Bildung durch Hypophysenadenome oder paraneoplastisch	DHEAS, ACTH, HCG, GH, IGF-I, Prolaktin, Testosteron im Dexamethason-Hemmtest	
iatrogen (Androgene, Anabolika, Gestagene [Nortestosteron-Derivate], Glukokortikoide, Diuretika, Antirheumatika)		

### 37.1.83 Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), Thyroxin, Tetrajodthyronin (totales und freies; T<sub>4</sub>, fT<sub>4</sub>), Trijodthyronin (totales und freies; T<sub>3</sub>, fT<sub>3</sub>)

Siehe Kap. 37.3.

### 37.1.84 Transaminasen

Siehe „Aminotransferasen“, Kap. 37.1.6.

### 37.1.85 Transferrinsättigung

Die Transferrinsättigung wird aus den Serumkonzentrationen von Eisen und Transferrin berechnet:

$$\text{Transferrinsättigung}[\%] = \frac{\text{Eisen}[\mu\text{mol/l}]}{\text{Transferrin}[\text{mg/dl}]} \times 398$$

oder

$$\text{Transferrinsättigung}[\%] = \frac{\text{Eisen}[\mu\text{g/dl}]}{\text{Transferrin}[\text{mg/dl}]} \times 70,9$$

► **Indikation.** Diagnose und Verlaufskontrolle der Eisenüberladung.

#### Normalwerte

- Frauen: 15–50 %
- Männer: 20–55 %

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Starke Tagesrhythmus der Eisenkonzentration, erhöhte Transferrinkonzentrationen bei Entzündungen (Akute-Phase-Protein) und Leberparenchymenschäden, starke Hämolyse.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.84 und ► Tab. 37.85.

Tab. 37.84 Transferrinsättigung erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Eisenmangel	s. „Ferritin“ (Kap. 37.1.30)	Kap. 25.3
Anämie bei chronischen Erkrankungen	s. „Ferritin“ (Kap. 37.1.30)	Kap. 25.3
renale Anämie	Kreatinin, Ferritin, Blutbild inkl. Bestimmung der Erythrozytenkoeffizienten und der relativen Verteilungsbreite, Erythropoetin	Kap. 14, Kap. 25.3

Tab. 37.85 Transferrinsättigung erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
hereditäre Hämochromatose	Ferritin, HFE-Genotypisierung	Kap. 13
symptomatische Hämochromatose (Anämie bei ineffektiver Erythropoese, z. B. sideroblastische Anämie; Lebererkrankungen, z. B. Hepatitis)	Ferritin, Blutbild, Hämoglobin-Elektrophorese, Knochenmarkuntersuchung	Kap. 13, Kap. 25.3

### 37.1.86 Triglyzeride

Siehe Kap. 37.4.

### 37.1.87 Troponin I und Troponin T

► **Indikation.** Diagnose und Verlauf des akuten Herzinfarktes, Prognose der instabilen Angina pectoris.

#### Normalwerte

- Troponin I: methodenabhängig (< 99. Perzentile)
- Troponin T: < 14 ng/l (< 99. Perzentile)

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Hämolyse, Ikterie.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.86.

### 37.1.88 Urinstatus und Urinsediment

Siehe Kap. 15.

37

### 37.1.89 Vitamin B<sub>12</sub>

► **Indikation.** Verdacht auf Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel bei chronisch atrofischer Gastritis, Erkrankungen des terminalen Ileums, peripherer Neuropathie, makrozytärer Anämie, langjähriger veganer Ernährung oder Einnahme von Protonenpumpenhemmern, Alkoholismus, AIDS, alten Menschen.

#### Normalwerte

- 132–672 pmol/l (180–914 ng/l)

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Hämolyse, Ikterie.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.87.

## Pathologische Laborwerte

VI

**Tab. 37.86** Troponine erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
<b>gering bis stark erhöht</b>		
akuter Herzinfarkt		Kap. 32
Myokarditis, Endokarditis, Perikarditis	Blutbild, CRP, Prokalzitonin, Blutkulturen, Virusserologie, Autoantikörper	Kap. 6, Kap. 32, Kap. 22
Kardiomyopathie Tako-Tsubo		Kap. 32
diagnostische und therapeutische Eingriffe am Herzen (z. B. Operation, Defibrillation, Herzmassage)		
Lungenembolie	s. „D-Dimere“ (Kap. 37.1.27)	Kap. 6, Kap. 7, Kap. 32
<b>gering erhöht</b>		
koronare Herzkrankheit		Kap. 32
hypertrophe Kardiomyopathie		Kap. 6
Herzinsuffizienz	s. „B-Typ natriuretisches Peptid“ (Kap. 37.1.15)	Kap. 6, Kap. 23
Tachykardie	s. „TSH“ (Kap. 37.1.83) und „CRP“ (Kap. 37.1.25)	Kap. 8
hypertensive Krise	Katecholamine und Metanephrine in Plasma oder Urin; Aldosteron, Renin, Cortisol in Speichel oder Urin, Dexamethason-Hemmtest	Kap. 17
pulmonale Hypertonie		Kap. 6, Kap. 7
Niereninsuffizienz (vor allem Troponin T)	s. „Kreatinin“ (Kap. 37.1.51)	Kap. 14
starke körperliche Anstrengung (z. B. Marathonlauf)		

**Tab. 37.87** Vitamin B<sub>12</sub> erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Mangel an Intrinsic Factor (perniziöse Anämie, Neuropathie, Autoimmungastritis)	Blutbild, Antikörper gegen Intrinsic Factor und Parietalzellen	Kap. 9, Kap. 25.3, Kap. 33, Kap. 34.2
Achlorhydrie (z. B. im Alter, AIDS)		
intestinale Malabsorption	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 11
vegane Ernährung		

## 37.1.90 Zink

► **Indikation.** Wundheilungsstörungen, entzündliche Hauterkrankungen, Infektanfälligkeit, Hypogonadismus.

► **Einfluss- und Störfaktoren.** Hospitalisation, Schwesternschaft, Kontaminationen, parenterale Ernährung, Hämodialyse.

► **Bewertung.** ► Tab. 37.88 und ► Tab. 37.89.

### Normalwerte

- Serum, Plasma: 9–21 µmol/l (0,6–1,4 mg/l)
- Vollblut: 60–115 µmol/l (4,0–7,5 mg/l)

**Tab. 37.88** Zink erniedrigt.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
Mangelernährung	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	
Akrodermatitis enteropathica		
Malassimilation (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Zöliakie)	s. „Albumin“ (Kap. 37.1.2), „Vitamin B <sub>12</sub> “ (Kap. 37.1.89)	Kap. 11
nephrotisches Syndrom	Urinstatus, Protein im Urin	Kap. 14
Alkoholismus	CDT, Ethylglucuronid	
Diabetes mellitus	s. Kap. 37.2	Kap. 37.2
rheumatische Erkrankungen	s. „Rheumafaktor“ (Kap. 37.1.77), „ANA“ (Kap. 37.1.11)	Kap. 35
Infektionen	s. „CRP“ (Kap. 37.1.25)	Kap. 22
chronische Lebererkrankungen	s. „Bilirubin“ (Kap. 37.1.13), „Albumin“ (Kap. 37.1.2)	Kap. 13

Tab. 37.89 Zink erhöht.

Differenzialdiagnosen	ergänzende, weiterführende Laboruntersuchungen	siehe Kapitel
exzessive Zufuhr		

## Literatur

### ► Weiterführende Literatur

- [1] Hofmann W, Aufenanger J, Hoffmann G, Hrsg. Klinikhandbuch – Labordiagnostische Pfade. 2. Aufl. Berlin: de Gruyter; 2014
- [2] Thomas L, Hrsg. Labor und Diagnose. 8. Aufl. Frankfurt: TH Books; 2012

### ► Websites

- [3] <http://www.laborlexikon.de>; Stand: 04.05.2016
- [4] <http://www.labtestsonline.de>; Stand: 04.05.2016

## 37.2 Diabetes mellitus

J. Krützfeldt, G. A. Spinas

### 37.2.1 Überblick und Einteilung

#### Kernpunkte



- Ein Typ-2-Diabetes wird am häufigsten bei einem asymptomatischen Patienten bei einer Routinekontrolle im Rahmen eines Check-ups oder eines Incidental Screenings gefunden.
- Die Diagnose erfolgt durch Messung erhöhter Glukose- oder  $\text{HbA}_{1c}$ -Werte.
- Leitsymptome einer schwereren Hyperglykämie sind vermehrter Durst und Polyurie. Eine Prüfung der Glukosewerte empfiehlt sich bei Vorliegen von klinischen Risikofaktoren für Typ-2-Diabetes wie Adipositas, Hypertonie, Dyslipidämie oder bei positiver Familienanamnese mit einem Verwandten 1. Grades mit der Erkrankung.
- Der Typ-2-Diabetes ist eine komplexe Erkrankung mit verminderter Insulinwirkung und ungenügender Insulinskretion (relativer Insulinmangel), während sich der Typ-1-Diabetes durch eine selektive Zerstörung der pankreatischen B-Zellen und einen absoluten Insulinmangel auszeichnet.
- Die Klassifizierung in Typ-2- oder Typ-1-Diabetes ist oft bereits durch Familienanamnese und klinische Befunde möglich, hilfreich für die Diagnose eines Typ-1-Diabetes ist die Messung von Autoantikörpern gegen die pankreatische B-Zelle.
- Der Diabetes mellitus ist die häufigste endokrinologische Erkrankung und betrifft 4–7 % der Bevölkerung, 90 % der Patienten haben einen Typ-2-Diabetes.
- Diabetes mellitus ist die häufigste Ursache von Nierenversagen, Amputationen der unteren Gliedmaßen und Blindheit in der industrialisierten Welt.

► **Screening.** Es ist unklar, ob eine Früherkennung des Diabetes mellitus Typ 2 durch Screening-Untersuchungen einen Nutzen bringt. Bislang konnte in keiner Studie ein Benefit eines Glukose-Screenings hinsichtlich der 10-Jahres-Überlebensrate gezeigt werden. Ein routinemäßig durchgeführtes Screening mittels Bestimmung der Nüchternglukose,  $\text{HbA}_{1c}$ -Bestimmung oder eines oralen Glukosetoleranztests wird bei asymptomatischen jüngeren Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren nicht empfohlen. Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit wie Dyslipidämie oder Hypertonie soll das Diabetes-Screening Teil einer integrierten Bestandsaufnahme zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos sein und wird hier demnach empfohlen.

#### Definitionen

##### Diabetes mellitus

Von einem Diabetes mellitus spricht man,

- wenn die Plasmaglukose nüchtern (d. h. nach 8 h Fassten)  $\geq 7 \text{ mmol/l} (\geq 126 \text{ mg/dl})$  beträgt,
- wenn die Plasmaglukose 2 h nach oraler Gabe von 75 g Glukose  $\geq 11,1 \text{ mmol/l} (\geq 200 \text{ mg/dl})$  beträgt,
- wenn die Plasmaglukose zu einem beliebigen Zeitpunkt  $\geq 11,1 \text{ mmol/l} (\geq 200 \text{ mg/dl})$  beträgt und typische Symptome eines Diabetes mellitus bestehen oder
- wenn der  $\text{HbA}_{1c}$ -Wert  $\geq 6,5\%$  beträgt.

##### Verminderte Glukosetoleranz

Eine verminderte Glukosetoleranz liegt dann vor, wenn der Nüchternblutzucker  $< 7 \text{ mmol/l} (< 126 \text{ mg/dl})$  beträgt und 2 h nach oraler Gabe von 75 g Glukose auf  $> 7,8 \text{ mmol/l} (> 140 \text{ mg/dl})$ , aber  $< 11,1 \text{ mmol/l} (< 200 \text{ mg/dl})$  ansteigt.

##### „Erhöhte“ Nüchternglukose

Heute setzt sich immer mehr die Tendenz durch, den Begriff der verminderten Glukosetoleranz durch den Begriff der „erhöhten“ Nüchternglukose (Impaired fasting Glucose) zu ersetzen (Nüchternplasmaglukose 5,6–6,9 mmol/l bzw. 100–125 mg/dl).

Personen mit einer erhöhten Nüchternglukose bzw. einer gestörten Glukosetoleranz haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Dies gilt auch für  $\text{HbA}_{1c}$ -Werte zwischen 5,7 und 6,4 %. Der orale Glukosetoleranztest (oGTT) wird heute außer für die Diagnose des Schwangerschaftsdiabetes, für den eigene Grenzwerte gelten, nur noch sehr selten bei ganz spezifischen Indikationen (unklare Glukosurien, unklare Neuropathien, epidemiologische Untersuchungen) durchgeführt, wobei genau standardisierte Testbedingungen einzuhalten sind.



► **Symptomatik und Ätiologie.** Der Diabetes mellitus ist mit einer Prävalenz von 4–7 % die häufigste endokrinologische Erkrankung und umfasst eine Gruppe von metabolischen Störungen, die durch eine Hyperglykämie charakterisiert ist.



### Merke

Das Leitsymptom des Diabetes mellitus ist Polydipsie und Polyurie infolge osmotischer Diurese.

Die Differenzialdiagnose der Polyurie und die unterschiedlichen Formen des Diabetes mellitus sind in ► Tab. 37.90 dargestellt. ► Tab. 37.91 zeigt die häufigsten und seltene, aber folgenreiche Ursachen der Polyurie. Es können auch uncharakteristische Symptome wie Gewichtsabnahme, Leistungsminderung, Müdigkeit, Sehstörungen, Pruritus vulvae, Balanitis etc. auf einen Diabetes mellitus hinweisen. In der überwiegenden Zahl aller Fälle wird ein Diabetes mellitus bei asymptomatischen Patienten durch Case Finding entdeckt.

Genetisch bedingte Defekte der Insulinwirkung (Insulinresistenz) und/oder der Insulinkrektion führen zusammen mit präzipitierenden Umwelteinflüssen zu Störungen des Glukose-, Lipid- und Aminosäurestoffwechsels.

## 37.2.2 Differenzialdiagnostisches Management

► **Polyurie.** ► Abb. 37.1 fasst als Synopse die Differenzialdiagnose der Polyurie mit der entsprechenden Diagnostik und den wegweisenden Konstellationen zusammen.

► **Initiale Behandlung einer Hyperglykämie.** Die initiale Behandlung und die Behandlungsumgebung richten sich nach Beschwerden und Höhe der Blutzuckerwerte. Zu beachten ist auch die Suche nach auslösenden Faktoren (► Tab. 37.92 und ► Abb. 37.2).

**Tab. 37.90** Differenzialdiagnose der Polyurie (Urinausscheidung > 3 l pro Tag).

Erkrankungen	Subtypen/Ursachen
Diabetes mellitus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Typ-1-Diabetes           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ autoimmun (Betazellzerstörung)</li> <li>◦ idiopathisch (ohne Hinweise für Autoimmunität, selten)</li> </ul> </li> <li>• Typ-2-Diabetes</li> <li>• spezifische Typen           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ genetischer Defekt der Betazellfunktion, (MODY 1–6)</li> <li>◦ genetischer Defekt in der Insulinwirkung (Typ-A-Insulinresistenz)</li> <li>◦ Erkrankungen des exokrinen Pankreas (Pankreatitis, Neoplasmen, zystische Fibrose, Hämochromatose)</li> <li>◦ Endokrinopathien (Akromegalie, Morbus Cushing, Phäochromozytom)</li> <li>◦ medikamenteninduziert (Steroide, Sympathomimetika, Protease-Inhibitoren, Pentamidin, Nikotinsäure, Thiazide)</li> <li>◦ Infektionen (kongenitale Röteln, Zytomegalievirus)</li> <li>◦ seltene Formen von immunogenem Diabetes (Stiff-Man-Syndrom)</li> <li>◦ andere genetische Syndrome mit Diabetes assoziiert (Klinefelter, Turner)</li> </ul> </li> <li>• Gestationsdiabetes</li> </ul>
Diabetes insipidus centralis (neurogen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trauma, OP</li> <li>• Kraniopharyngeom, Zysten, Hypophysenadenome</li> <li>• primäre Hypophysitis (autoimmun)</li> <li>• sekundäre Hypophysitis (infiltrative Erkrankungen wie Sarkoidose, Histiozytose)</li> <li>• familiär</li> </ul>
Diabetes insipidus renalis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• angeboren</li> <li>• Lithium</li> <li>• Hyperkalzämie, Hypokaliämie</li> <li>• chronische Nierenerkrankungen</li> </ul>
primäre Polydipsie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• psychogen</li> <li>• medikamentös</li> <li>• organische Störungen des Durstzentrums (selten)</li> </ul>

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

**Tab. 37.91** Häufigste und seltene, folgenreiche Ursachen der Polyurie.

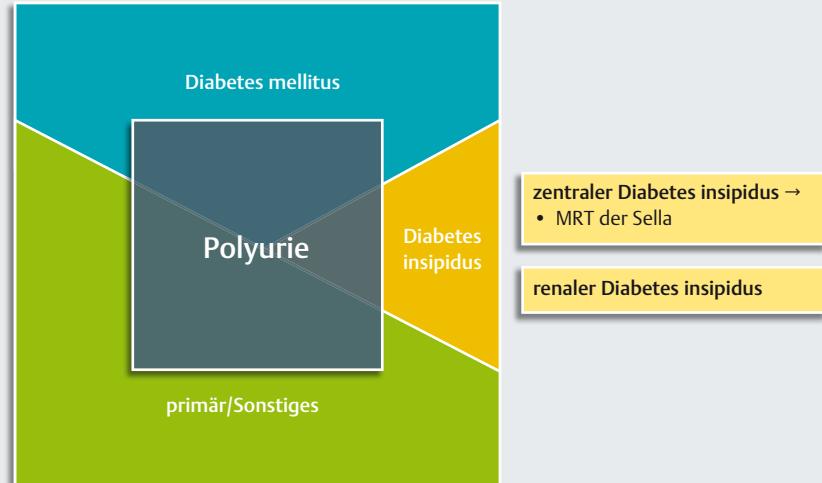
häufige Ursachen	seltene, folgenreiche Ursachen (Probleme)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus Typ 2</li> <li>• psychogene Polydipsie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus Typ 1 (Ketoazidose)</li> <li>• Hypophysitis, Kraniopharyngeom (Optikuskompression, Kortisolmangel mit Möglichkeit einer Addison-Krise)</li> </ul>

**Diabetes mellitus Typ 1 →**

- Anamnese:
  - Gewichtsverlust
  - Verschwommensehen
  - Neigung zu Infektionen
  - Pruritus
  - negative Familienanamnese für Diabetes mellitus
- Labor:
  - Glukose
  - HbA1c
  - Lipide
  - Inselzell-Autoantikörper

**Diabetes mellitus Typ 2 →**

- Anamnese:
  - Übergewicht
  - positive Familienanamnese für Typ-2-Diabetes
  - Bluthochdruck
  - Gefäßerkrankungen
- Labor:
  - Glukose
  - HbA1c
  - Lipide

**primäre Polydipsie →**

- Anamnese:
  - Beginn der Polyurie?
  - seit Geburt
  - plötzlich (Diabetes insipidus centralis)
  - graduell (primäre Polydipsie)
  - Medikamente?
  - Trauma?
  - Operation?
- Nüchtern-Labor:
  - Glukose
  - Kalium
  - Kalzium
  - TSH
  - fT<sub>4</sub>
  - Cortisol
  - Kreatinin
  - Plasma-Natrium mit Plasma- und Urinosmolalität
  - ggf. Copeptin
  - ggf. Durstversuch

**spezifische Diabetesformen →**

- Anamnese:
  - MODY: - positive Familienanamnese für frühe Manifestation eines insulinunabhängigen Diabetes mellitus ohne Adipositas
- Medikamente
- chronische Pankreatitis:
  - Bauchschmerzen
  - Steatorrhö
- Labor:
  - Glukose
  - HbA1c
  - Lipide
  - pankreatische Elastase im Stuhl
  - Inselzell-Autoantikörper
  - ggf. oGTT
  - ggf. genetische Beratung

**Abb. 37.1 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Polyurie.** Gestationsdiabetes ist in der Darstellung nicht berücksichtigt. fT<sub>4</sub>: freies Thyroxin, MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young, MRT: Magnetresonanztomografie, oGTT: oraler Glukosetoleranztest, TSH: thyreoideastimulierendes Hormon.



Tab. 37.92 Triage bei Diabetes.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiel)
intensivpflichtig	<ul style="list-style-type: none"> <li>massiv beeinträchtigter Patient mit Gefährdung der Vitalfunktion</li> <li>Schock, Oligurie, Exsikkose, Elektrolytentgleisung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coma diabeticum</li> <li>diabetische Ketoazidose</li> <li>diabetisches hyperosmolares Koma</li> </ul>
Hospitalisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>stark beeinträchtigter Patient ohne Gefährdung der Vitalfunktion</li> <li>Komorbiditäten</li> <li>Malcompliance für Insulinapplikation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bauchschmerzen</li> <li>Erbrechen</li> <li>Dehydratation</li> <li>neurologische Auffälligkeiten</li> <li>Myokardinfarkt</li> <li>Infektion/Sepsis</li> <li>Pankreatitis</li> <li>Gastroenteritis</li> </ul>
ambulante Klärung	<ul style="list-style-type: none"> <li>gering beeinträchtigter Patient</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gewichtsverlust</li> <li>Polyurie</li> </ul>

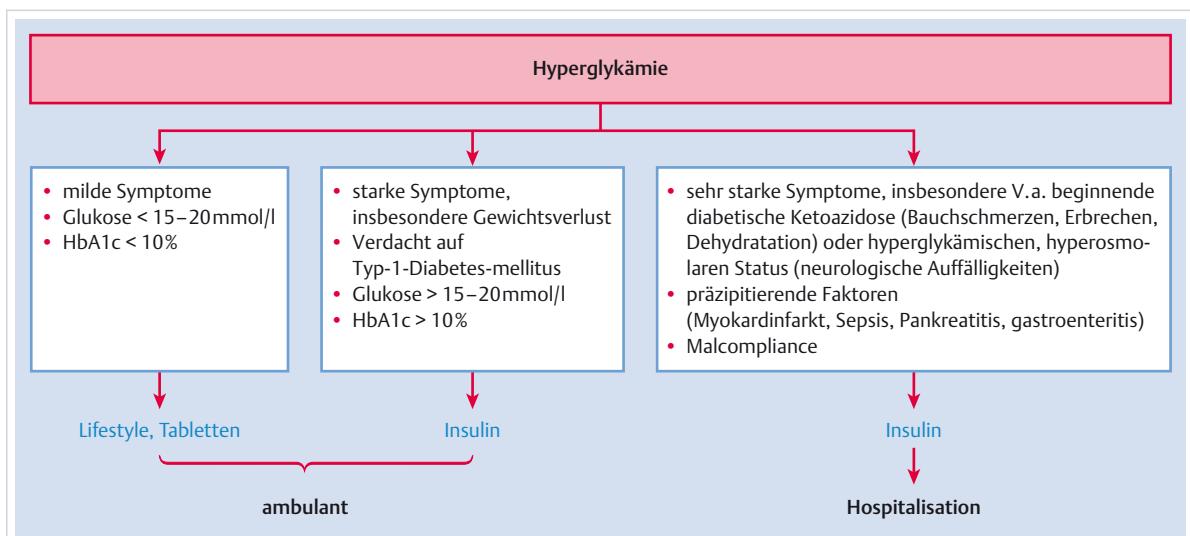


Abb. 37.2 Vorgehen bei Hyperglykämie – Clinical Pathway.

### 37.2.3 Typ-1-Diabetes

► **Pathophysiologie.** Der Typ-1-Diabetes wird durch eine selektive autoimmune Zerstörung der pankreatischen Betazellen durch zytotoxische T-Lymphozyten hervorgerufen (► Abb. 37.3). Die autoimmune Genese äußert sich in einer starken Assoziation mit bestimmten HLA-Klasse-II-Merkmalen. Daneben finden sich auch schwächere Assoziationen in nicht HLA-Allelen wie z. B. im Promotor des Insulingens oder der Tyrosinphosphatase PTPN22, die spezifisch in Immunzellen exprimiert wird. 85–90% der Typ-1-Diabetiker weisen einen oder mehrere Autoantikörper gegen Pankreasinselzellen (Inselzellantikörper, ICA) bzw. gegen betazellspezifische Antigene (Glutaminsäuredecarboxylase: GAD-Antikörper; Tyrosinphosphatase: IA-2-Antikörper; Zinktransporter: ZnT8-Antikörper) auf. Die Bestimmung von Autoantikörpern kann insbesondere bei diagnostisch unklaren Fällen (z. B. ältere Patienten mit Typ-2-Diabetes-ähnlichem klinischem Verlauf, Familienuntersuchungen etc.) hilfreich sein. Die Au-

toantikörper sind nicht direkt für die Betazellzerstörung verantwortlich, sondern lediglich Ausdruck des gegen die Betazellen gerichteten Autoimmungeschehens.

► **Epidemiologie und Klinik.** Der Typ-1-Diabetes tritt vorwiegend – aber nicht nur – bei jüngeren Personen (50% der Fälle vor dem 20. Lebensjahr) auf. Im Gegensatz zu anderen Autoimmunerkrankungen ist nicht vermehrt das weibliche Geschlecht betroffen. Es wird sogar von einem leicht gehäuften Auftreten bei Männern ausgegangen. Die Patienten klagen – häufig im Anschluss an einen grippalen Infekt – über Polyurie und Polydipsie, Müdigkeit, Gewichtsverlust von mehreren Kilogramm innerhalb weniger Wochen, Sehstörungen (bedingt durch osmotische Einlagerung von Glukose und Wasser in der Linse und Veränderung des Brechungsindexes), sind schlank, exsikkotisch und neigen zu Ketoazidose. Die Familienanamnese ist typischerweise negativ. Die Konkordanz bei monozygoten Zwillingen liegt bei bis zu 60%.

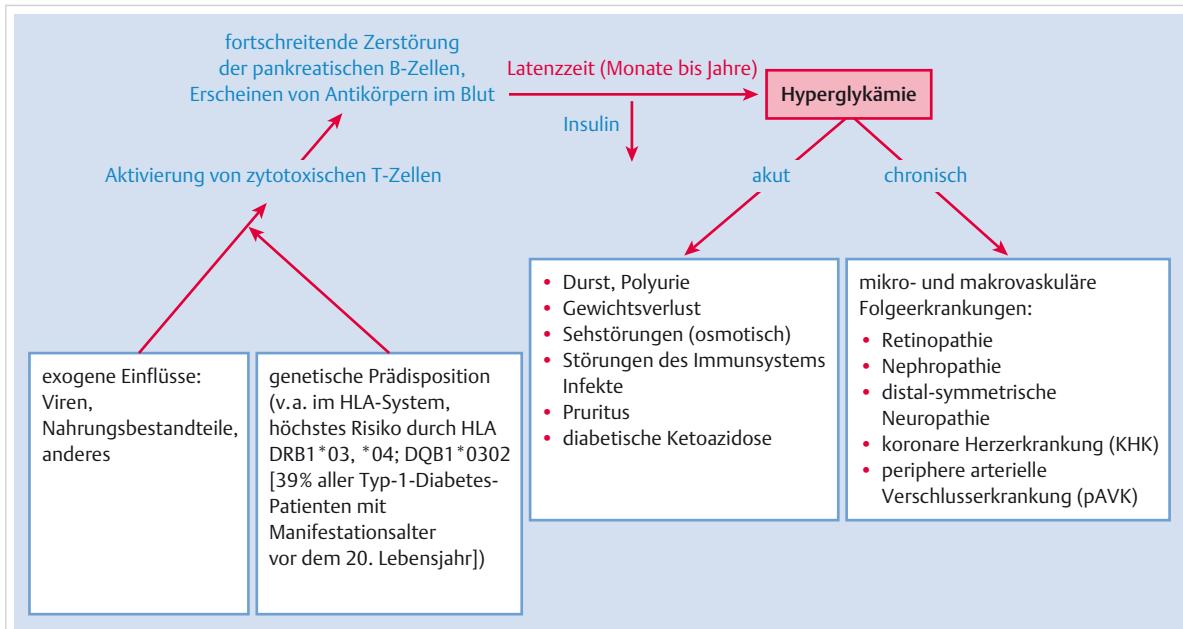


Abb. 37.3 Pathogenese und Klinik des Diabetes mellitus Typ 1.

### 37.2.4 Typ-2-Diabetes

► **Pathogenese und Epidemiologie.** Der Typ-2-Diabetes, an dem ca. 90% der Patienten mit Diabetes mellitus leiden, ist ein heterogenes Krankheitsbild. Der primäre Defekt ist eine Insulinresistenz aufgrund eines nicht genauer bekannten „Postrezeptordefektes“ (intrazellulärer Glukosetransport, Insulinsignaltransduktion etc.). Neben der peripheren Insulinresistenz weisen Patienten mit Typ-2-Diabetes auch eine Insulinsekretionsstörung auf, die sich in einer verminderten oder fehlenden ersten Phase (First Phase) der Insu-

linsekretion äußert und oft viele Jahre vor der klinischen Diabetesmanifestation schon nachweisbar ist.

Der Typ-2-Diabetes tritt familiär gehäuft auf. Die Konkordanz bei monozygoten Zwillingen liegt bei 90%. Bei Vorhandensein eines Verwandten 1. Grades mit der Erkrankung besteht ein bis zu 5-fach erhöhtes Risiko, Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln. Zunehmendes Alter, Gewichtszunahme und Bewegungsarmut verstärken die Insulinresistenz und führen bei prädisponierten Personen zur Krankheitsmanifestation (► Abb. 37.4). Es sind mittlerweile über 80 Loci bekannt, die für die Entwicklung

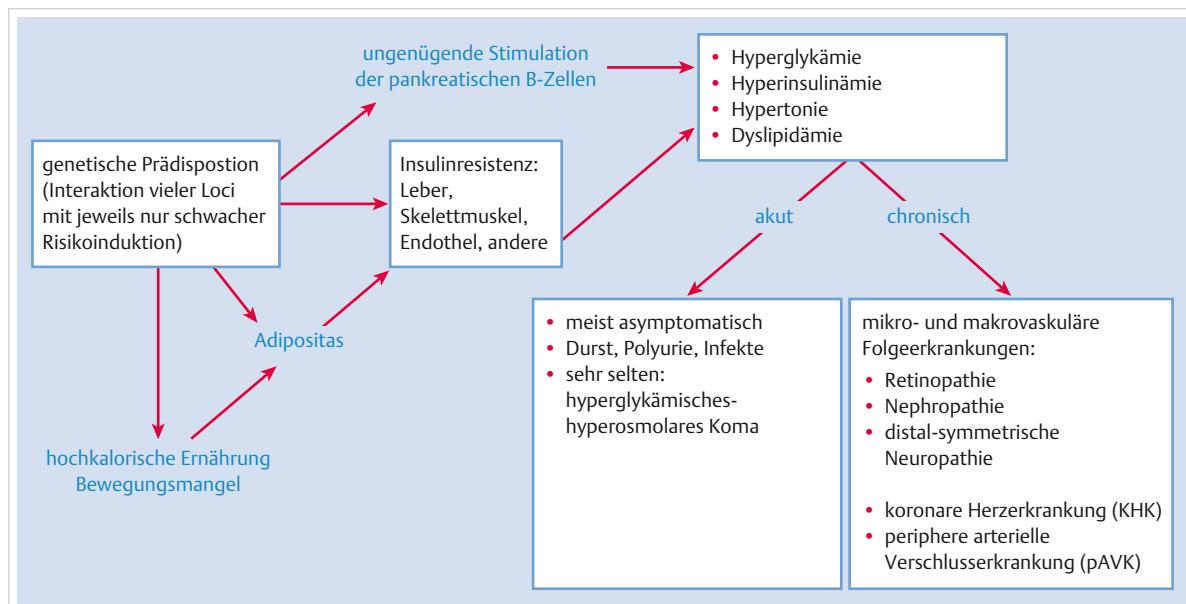


Abb. 37.4 Pathogenese und Klinik des Diabetes mellitus Typ 2.

eines Typ-2-Diabetes prädisponieren, wobei ein einziger Genort das Risiko, einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln, nur schwach erhöht (maximal 5–10%). Die bekannten Polymorphismen betreffen die Regulation der Betazellmasse (z.B. TCF7L2, CDKAL 1, CDKN2A, CDKN2B), Betazellfunktion (z.B. TCF7L2, KCNJ11), Regulation des Körperfetts (FTO) und periphere Insulinwirkung (IRS 1, PPARG).

► **Klinik.** Neben der Polyurie und Polydipsie können Müdigkeit, rezidivierende Hautinfekte, Pruritus vulvae, Balanitis, Furunkulose etc. auf das Vorliegen eines Diabetes hinweisen. Die Klinik ist jedoch wenig verlässlich. Über 50% der Patienten weisen bei Diabetesmanifestation keine Symptome auf. Häufig wird die Diagnose erst anhand von Folgeerkrankungen wie Neuropathie, Nephropathie und koronare Herzkrankheit gestellt.

### M!

#### Merke

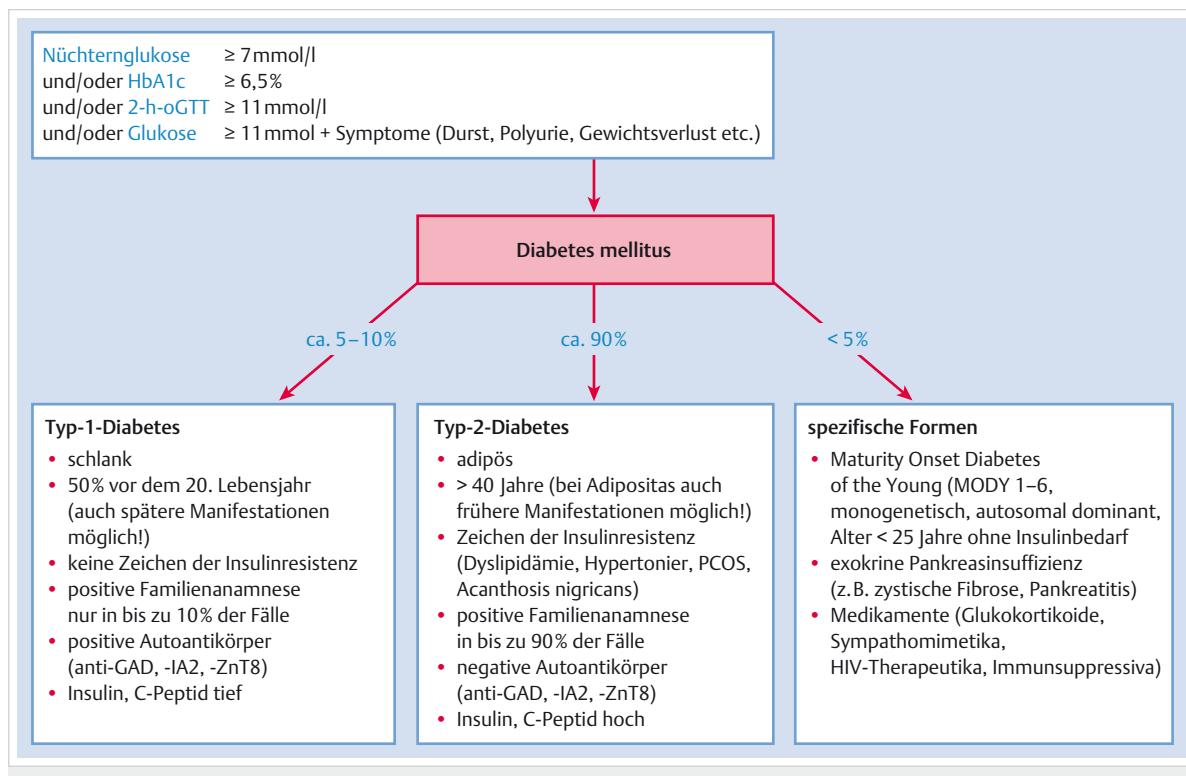
Der Typ-2-Diabetes ist in den meisten Fällen assoziiert mit zentraler Adipositas, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie (erhöhte Triglyzeridkonzentrationen und erniedrigtes HDL-Cholesterin) im Rahmen eines metabolischen Syndroms (Insulinresistenzsyndrom), das mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht.

## 37.2.5 Spezifische Diabetesformen

Alle Diabetesformen, bei denen spezifische genetische Defekte bekannt sind (< 5 % der Diabetiker) oder die sich sekundär infolge von Pankreaserkrankungen, Endokrinopathien oder im Rahmen von Syndromen manifestieren, werden nach der WHO-Nomenklatur (WHO 1998) als spezifische Diabetestypen bezeichnet. Die Differenzialdiagnose ergibt sich in den meisten Fällen aus Anamnese, Klinik und bei Verdacht auf Typ-1-Diabetes dem Messen von Autoantikörpern (► Abb. 37.5).

► **Genetischer Defekt der Betazellfunktion, MODY.** Bis-her wurden 6 MODY-Formen (Maturity Onset Diabetes of the Young) identifiziert, bei denen genau charakterisierte molekulare Defekte der Glucokinase (MODY 2) oder von Transkriptionsfaktoren (Hepatic nuclear Factor, HNF; Insulin promoting Factor 1, IPF-1) vorliegen. MODY wird autosomal-dominant vererbt und tritt häufig vor dem 25. Lebensjahr auf. MODY 2 zeigt einen milden Verlauf, die anderen Formen können zu schweren Komplikationen führen und erfordern in der Regel eine Insulintherapie.

► **Punktmutationen des Insulinrezeptors.** Verschiedene Punktmutationen des Insulinrezeptors (z.B. Typ-A-Insulinresistenz) sind bekannt. Diese Diabetesform ist in der Regel vergesellschaftet mit Acanthosis nigricans, und die Patienten weisen stark erhöhte Insulinkonzentrationen im Blut auf.



► „**Sekundäre**“ **Diabetesformen**. Eine diabetische Stoffwechselstörung kann bei verschiedenen Endokrinopathien oder infolge von Pankreaserkrankungen auftreten oder durch Medikamente (z. B. Protease-Inhibitoren bei HIV-Erkrankung) induziert werden.

### 37.2.6 Gestationsdiabetes

Als Gestationsdiabetes wird das erstmalige Auftreten einer diabetischen Stoffwechselstörung im Verlauf der Schwangerschaft bezeichnet. Risikofaktoren sind Übergewicht, familiäre Belastung mit Diabetes, Alter über 30 Jahre, Geburt eines makrosomaten Kindes (über 4000 g) in früherer Schwangerschaft. Mittlerweile wird bei Schwangeren als Screening-Test ein oGTT mit 75 g Glukose in der 24.–28. Schwangerschaftswoche empfohlen. Ein Gestationsdiabetes liegt vor, wenn eines von 3 Kriterien erfüllt ist:

- Nüchternnglukose  $\geq 5,1 \text{ mmol/l}$
- 1-h-Wert  $\geq 10,0 \text{ mmol/l}$  oder
- 2-h-Wert  $\geq 8,5 \text{ mmol/l}$

### 37.2.7 Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus

Eine chronische Hyperglykämie kann über verschiedene Mechanismen wie nicht enzymatische Glykosylierung von Proteinen, Aktivierung des Sorbitolstoffwechselwegs, Bildung von Hexosaminen, Produktion von freien Radikalen und Aktivierung der Proteinkinase C in den Zellen zu typischen diabetischen Spätkomplikationen führen. Man unterscheidet zwischen

- *mikrovaskulären* Folgeerkrankungen (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie) und
- *makrovaskulären* Folgeerkrankungen (arteriosklerotische Veränderungen an Koronararterien [KHK], zerebralen und peripheren Gefäßen [pAVK]).

Es ist erwiesen, dass eine möglichst normoglykämische Diabeteseinstellung die Entstehung mikrovaskulärer Komplikationen verhindern bzw. deren Progression verzögern kann. Zur Verhinderung makrovaskulärer Folgeerkrankungen ist jedoch neben der Blutzuckereinstellung vor allem eine strikte Kontrolle des Blutdrucks ( $< 140/90 \text{ mmHg}$ ) und eine Korrektur der Dyslipidämie erforderlich.

#### Merke

Patienten mit Diabetes müssen regelmäßig auf das Vorhandensein diabetischer Folgeerkrankungen untersucht werden. Die Langzeitüberwachung der Blutzuckereinstellung erfolgt mittels Bestimmung des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c), das über die Qualität der Blutzuckereinstellung im Verlauf der letzten 2–3 Monate Auskunft gibt.

## Literatur

- [1] American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38 (Suppl.): S 8–S 16
- [2] American Diabetes Association. 8. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care* 2015; 38 (Suppl.): S 49–S 57
- [3] Claussnitzer M, Dankel SN, Kim KH et al. FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans. *N Engl J Med* 2015; 373: 895–907
- [4] Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010; 107: 1058–1070
- [5] Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 2014; 383: 1068–1083
- [6] Lehmann R, Troendle A, Brandle M; Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie. [New insights into diagnosis and management of gestational diabetes mellitus: recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetes]. *Ther Umsch* 2009; 66: 695–706
- [7] Ziegler AG, Nepom GT. Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. *Immunity* 2010; 32: 468–478

## 37.3 Erkrankungen der Schilddrüse

J. Krützfeldt, G. A. Spinas; unter früherer Mitarbeit von P. Ott

### 37.3.1 Überblick und Einteilung

#### Kernpunkte

- Schilddrüsenfunktionsstörungen werden oft bei einer Screening-Untersuchung entdeckt. Zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion steht mit dem TSH-Wert ein sehr präziser und sensibler Laborwert zur Verfügung. Leichte TSH-Veränderungen können auch durch extrathyroidale Einflüsse verursacht werden und ein TSH-Screening wird nicht empfohlen.
- Bei Schilddrüsenerkrankungen sind Veränderungen der Struktur von Störungen der Funktion zu unterscheiden. Schilddrüsenknoten sind auch ohne Jodmangel häufig und für die Träger selten klinisch relevant. Bei der Abklärung von Schilddrüsenknoten ist der Ultraschall ausschlaggebend und in ausgewählten Fällen eine Feinnadelpunktion
- Schilddrüsenerkrankungen treten bei Frauen 5- bis 10-mal häufiger auf als bei Männern.
- Autoimmunthyreoiditiden sind häufig und sind für die meisten Formen der Hyper- und Hypothyreosen verantwortlich. Eine chronische Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto) ist für 90 % aller Hypothyreosen ursächlich.
- Bei der Abklärung von Schilddrüsenerkrankungen spielt die Medikamentenanamnese eine wichtige Rolle



**Tab. 37.93** Einteilungen der Schilddrüsenpathologien.

Form	Funktion
Knotenstruma	Hyperthyreose
• euthyreot	• Morbus Basedow
• hyperthyreot (toxisches Adenom)	• toxisches Adenom/toxische multinoduläre Struma
Diffuse Struma	• hyperthyreote Phase einer stummen Thyreoiditis, Post-partum-Thyreoiditis oder subakutem Thyreoiditis (de Quervain)
• euthyreot	• medikamentös (Amiodaron, jodhaltiges Kontrastmittel, monoklonale Antikörper und Signaltransduktionsinhibitoren der Hämatologe)
• hypothyreot (chronische Autoimmunthyreoiditis [Hashimoto])	• seltene Formen: TSH-sezernierendes HVL-Adenom, $T_3/T_4$ -Resistenz des HVL, metastasierendes Schilddrüsenkarzinom, Struma ovarii, hydatidiforme Mole, Thyreotoxicosis factitia
• hyperthyreot (Morbus Basedow)	Hypothyreose
	• chronische Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto)
	• medikamentös (Amiodaron, jodhaltiges Kontrastmittel, monoklonale Antikörper und Signaltransduktionsinhibitoren der Hämatologe, Lithium)

HVL: Hypophysenvorderlappen,  $T_3$ : Trijodthyronin,  $T_4$ : Thyroxin, TSH: thyreoideastimulierendes Hormon

**Tab. 37.94** Leitsymptome von Schilddrüsenerkrankungen, die die Patienten zum Arzt führen.

Symptome	mögliche Schilddrüsenerkrankung
Halsschwellung	euthyreote oder hyperthyreote Struma, Thyreoiditis, Neoplasie
Tachykardien	Hyperthyreose
Müdigkeit	Hypothyreose
Gewichtsveränderungen	Hypo- oder Hyperthyreose

## Einteilungen

Erkrankungen der Schilddrüse äußern sich entweder als diffuse oder noduläre Vergrößerungen oder als Störungen der Funktion (► Tab. 37.93). Die Abklärung von Schilddrüsenerkrankungen erfordert daher sowohl eine *morphologische* als auch eine *funktionelle* Diagnostik.

### 37.3.2 Differenzialdiagnostisches Management

#### Klinik und Diagnostik

► **Symptomatik.** ► Tab. 37.94 fasst die Leitsymptome von Schilddrüsenerkrankungen zusammen, mit denen sich Patienten beim Arzt vorstellen und diesen dazu veranlassen müssen, eine Abklärung einzuleiten.

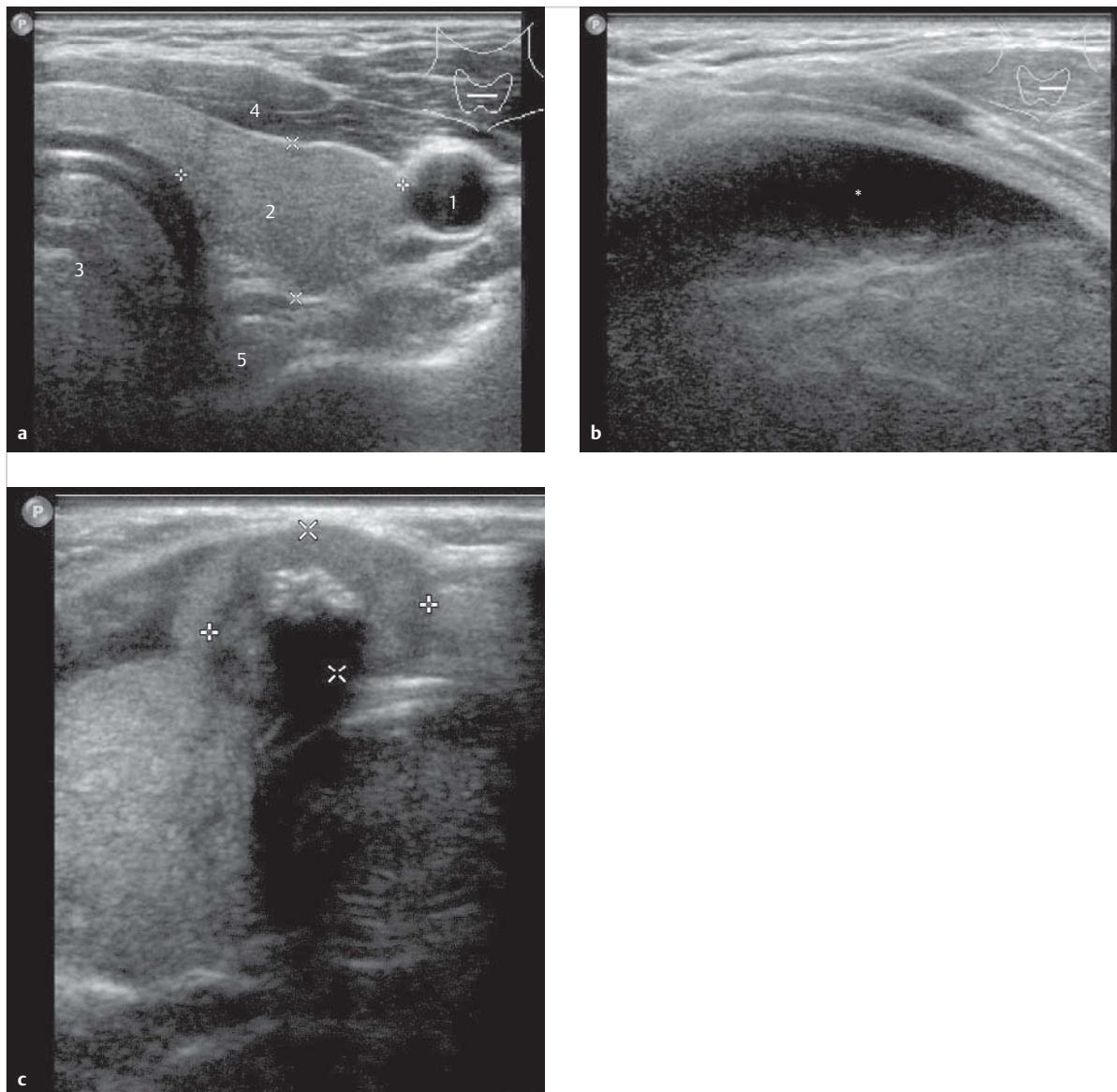
► **Klinischer Status.** Aufgrund der Lokalisation und der Verschieblichkeit der Schilddrüse beim Schluckakt ist eine relevante Vergrößerung der Schilddrüse der Inspektion und Palpation gut zugänglich. Auffällige Befunde werden in der Regel ergänzt durch eine Sonografie. Eine Schilddrüsenszintigrafie ist nur bei spezifischen Fragestellungen indiziert. Eine tastbare Vergrößerung der Schilddrüse wird als Struma bezeichnet und gemäß WHO in 3 Schweregrade unterteilt:

- Grad I: nicht sichtbare, aber tastbare Struma
- Grad II: sichtbare und tastbare Struma
- Grad III: sehr große Struma

► **Sonografie.** Mithilfe der Sonografie kann einerseits das Volumen der Schilddrüse bestimmt werden, andererseits kann das Echomuster ätiologische Hinweise auf die zugrunde liegende Pathologie liefern. Die Sonografie ist die Methode der Wahl für den Nachweis und die Klassifizierung von Schilddrüsenknoten. Unterschieden werden grundsätzlich adenomatöse Knoten (isoechoogene oder echoreiche Bezirke im Vergleich zum gesunden Schilddrüsengewebe) von zellreichen, kolloidarmen Knoten (echoarm) und Zysten (echofrei). Schilddrüsenkarzinome zeichnen sich häufig durch unregelmäßige Grenzen und Mikrokalzifikationen aus (► Abb. 37.6).

► **Szintigrafie.** Die Szintigrafie mittels  $^{123}\text{I}$  oder  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (Technetium-99 m-Pertechnetat) wird vor allem eingesetzt zur Identifikation heißer Bezirke (mit vermehrter Radionuklidaufnahme) bei Hyperthyreose; diese können auch bei gerade noch normalen Schilddrüsenhormonwerten als kompensierte Autonomie auftreten (► Abb. 37.7). Die Jod-Ganzkörperszintigrafie wird bei der Nachsorge von Schilddrüsenkarzinomen eingesetzt.

► **Punktionszytologie.** Die Durchführung einer Feinnadelpunktion ist in der Regel bei neu diagnostizierten Schilddrüsenknoten > 2 cm Durchmesser indiziert, bei sonografisch als verdächtig klassifizierten Knoten ggf. auch bei kleineren Durchmessern > 1 cm.



**Abb. 37.6 Sonografische Darstellung der Schilddrüse.**

- **Funktionsdiagnostik.** Für die Funktionsdiagnostik stehen heute sehr sensitive Tests zur Bestimmung des TSH sowie der freien Hormonkonzentrationen von Thyroxin ( $fT_4$ ) und Trijodthyronin ( $fT_3$ ) zur Verfügung.
- **TSH-Bestimmung.** Die Bestimmung des Thyreoideastimulierenden Hormons der Hypophyse (TSH) ist der Test der Wahl, um die Funktionslage der Schilddrüse zu evaluieren. Die TSH-Sekretion wird sehr empfindlich

durch Schilddrüsenhormon in einem Regelkreis gesteuert (► Abb. 37.8). Zudem sind die neuen TSH-Assays sehr präzise und machen die früher durchgeführten Stimulations-Tests (TRH-Tests) quasi obsolet. Ein im Normbereich liegendes TSH schließt eine Schilddrüsendysfunktion weitgehend aus, ein supprimiertes TSH oder deutlich erhöhte TSH-Werte ( $> 10 \text{ mU/l}$ ) weisen hingegen auf eine krankhafte Störung der Schilddrüsenfunktion hin. Kleine Abweichungen der TSH-Werte sind entweder Aus-



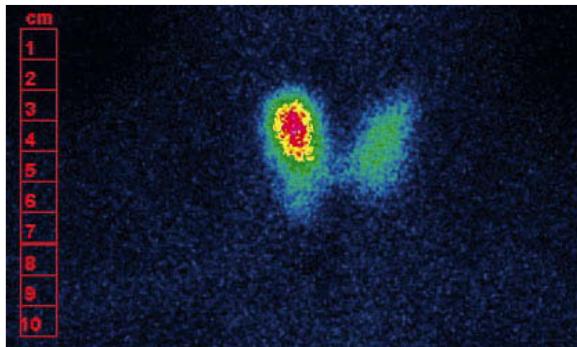


Abb. 37.7 Szintigrafische Darstellung eines kompensierten Adenoms. Das Adenom kommt als heißes Areal zur Darstellung, während die restliche Schilddrüse nur eine schwache Aufnahme des Radiotracers ( $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat) zeigt.

druck von leichten (subklinischen) Schilddrüsenstörungen, können aber auch auf physiologischen Veränderungen des Regelkreises beruhen (z.B. bei akuter Krankheit, Alter, Adipositas).

► **Schilddrüsenhormonkonzentration.** Die Verfügbarkeit von Tests zur Bestimmung der freien Konzentration der Schilddrüsenhormone ( $\text{fT}_4$  und  $\text{fT}_3$ ) hat die Bestimmung des totalen (an Trägerproteine gebundenen) Thyroxins ( $\text{T}_4$ ) und Trijodthyronins ( $\text{T}_3$ ) ersetzt. Neben dem TSH genügt die Bestimmung des  $\text{fT}_4$ , um die Diagnose einer manifesten Hypothyreose zu sichern. Bei den manifesten Hyperthyreosen liegt hingegen entweder eine Erhöhung des  $\text{fT}_3$  und/oder des  $\text{fT}_4$  vor.

## Vorgehen

► Abb. 37.9 fasst als Synopse die wichtigsten differenzialdiagnostischen Überlegungen und Untersuchungen bei Schilddrüsenerkrankungen zusammen. Die Triage und die Versorgungsumgebung bei Schilddrüsenerkrankungen zeigt ► Tab. 37.95.

Tab. 37.95 Triage der Schilddrüsenerkrankungen.

Vorgehen	allgemein	speziell (Beispiel)
intensivpflichtig	• massiv beeinträchtigter Patient mit Gefährdung der Vitalfunktion	• Myxödemkomma • thyreotoxische Krise
Hospitalisation	• stark beeinträchtigter Patient ohne Gefährdung der Vitalfunktion • Komorbiditäten	Hyperthyreose: • Nausea, Erbrechen • extreme Unruhe, Agitation • tachykarde Rhythmusstörungen mit Herzinsuffizienz Hypothyreose: • Herzinsuffizienz, Perikarderguss
ambulante Klärung	• gering beeinträchtigter Patient	• Gewichtsverlust • Tachykardie • Diarröh

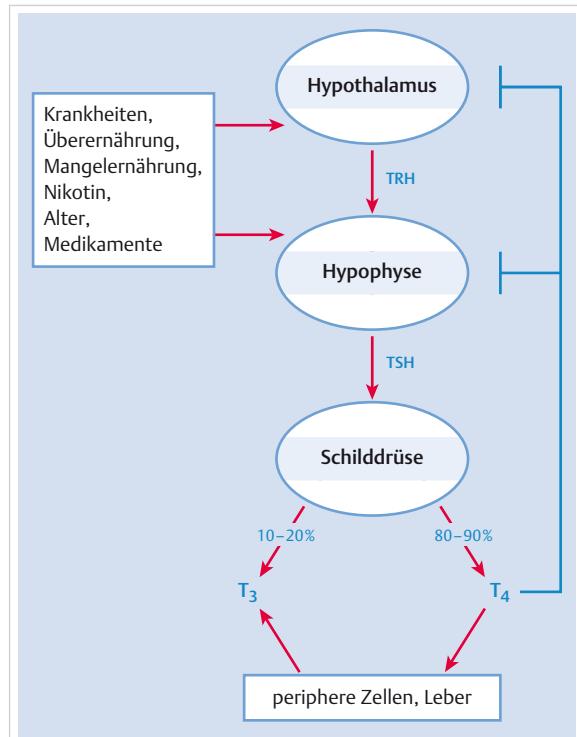
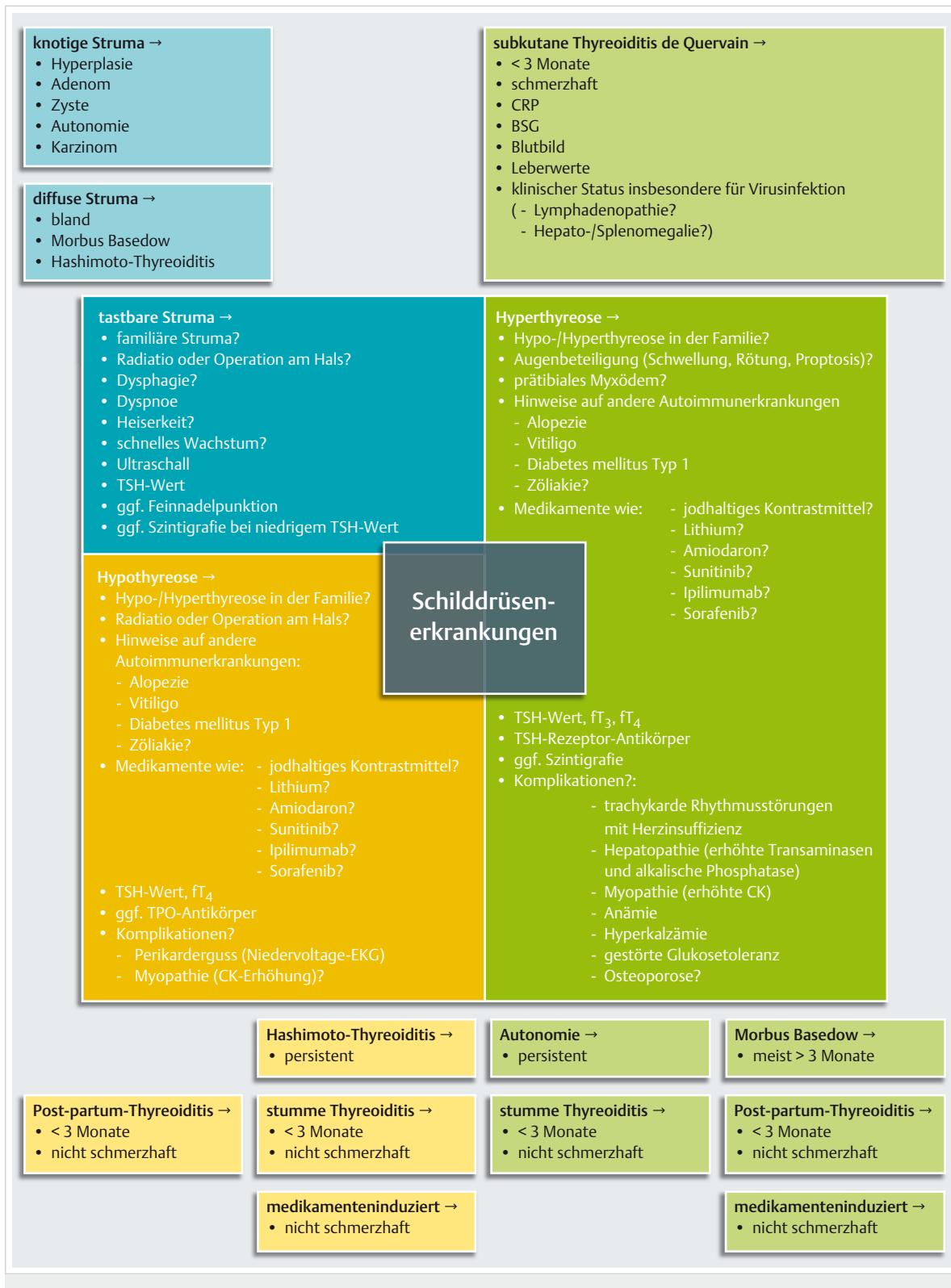


Abb. 37.8 Regelkreis der Schilddrüsenhormonproduktion. Die Schilddrüse produziert überwiegend das tetraiodierte Levo-thyroxin ( $\text{T}_4$ ), das in der Peripherie zum aktiven Triiodthyronin ( $\text{T}_3$ ) deiodiert wird. Ein Regelkreis über Hypothalamus und Hypophyse steuert die Schilddrüsenaktivität, auf die auch exogene Einflüsse wie Krankheit oder Mangelernährung Einfluss nehmen können. TRH: Thyrotropin-Releasing-Hormon, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon.



**Abb. 37.9 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Schilddrüsenerkrankungen.** BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CK: Creatinkinase, CRP: C-reaktives Protein, EKG: Elektrokardiografie, fT<sub>3</sub>: freies Trijodthyronin, fT<sub>4</sub>: freies Thyroxin, TPO: Thyreoperoxidase, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon.



### 37.3.3 Schilddrüsenvergrößerung (Struma)

Verschiedene Schilddrüsenerkrankungen können sich mit dem Leitsymptom der Halsschwellung präsentieren (s. auch Kap. 4). Die Differenzialdiagnose der Halsschwellungen ist in ► Tab. 37.96 zusammengefasst. Unterschieden werden häufige von seltenen, aber folgenreichen Ursachen (► Tab. 37.97). Das Vorhandensein anderer Symptome kann die Differenzialdiagnose der Halsschwellungen bereits einengen (► Tab. 37.98).

#### Blande (euthyreote) Struma

► **Definition.** Die blonde Struma ist definiert als nicht entzündlich und nicht maligne bedingte diffuse oder knotige Schilddrüsenvergrößerung ohne Hyper- oder Hypothyreose.

► **Epidemiologie.** Die blonde Struma ist die häufigste Strumaform. Ungefähr 5 % der Bevölkerung weisen eine klinisch manifeste Vergrößerung der Schilddrüse auf. Ultraschalluntersuchungen finden sogar bei bis zu 60 % der Bevölkerung Schilddrüsenknoten. Da die meisten Knoten aber keine klinische Bedeutung haben, wird von einem unkritischen Gebrauch des Ultraschalls abgeraten.

► **Pathogenese.** Der *Jodmangel* galt früher als Hauptursache der blauen Struma, die vor der Jodierung des Speisesalzes in Gebieten mit unzureichender Jodversorgung (alpine Regionen) endemisch auftrat. Mittlerweile haben durch die industrielle Jodierung des Salzes weltweit 70 % aller Haushalte eine ausreichende Jodversorgung.

**Tab. 37.96** Differenzialdiagnose der Halsschwellungen.

Schilddrüse	andere Strukturen (s. Kap. 4)
blonde (euthyreote) Struma	
• Jodmangel	Lymphknoten
• strumogene Substanzen	• Lymphadenitis (viral, bakteriell)
• Defekte der Hormonsynthese	• Lymphom
• Schilddrüsenhormonresistenz (sehr selten)	• Metastasen
Thyreoiditiden	autonomes Nervensystem
• subakute Thyreoiditis de Quervain	• Paragangliom
Neoplasien (benigne/maligne)	Speicheldrüsen
• hyperplastische Knoten, Adenome (follikulär)	• Steine
• Karzinome	• Neoplasien
Hyperthyreosen	• Sjögren-Syndrom
• Morbus Basedow	Fehlbildungen
• toxisches Adenom	• Ductus-thyroglossus-Zyste
• toxische Knotenstruma	

**Tab. 37.97** Häufigste und seltene, folgenreiche Ursachen der Halsschwellungen mit charakteristischen klinischen Zeichen.

Ursachen	klinische Zeichen
<b>häufige Ursachen</b>	
benigne, euthyreote Struma (bis zu 50 % der >50-Jährigen)	indolent, langjährig bekannt
Lymphadenitis bei viralen Infekten	Fieber, Halsschmerzen
<b>seltene, folgenreiche Ursachen</b>	
Schilddrüsenkarzinom (<5 % der Schilddrüsenknoten)	neu aufgetreten, derb, schmerhaft
Paragangliom (am Hals selten Katecholaminproduktion, ca. 1/3 Teil eines familiären Syndroms mit SDH-Mutationen oder Teil von NF1, MEN-2A/B)	meist asymptomatische Schwellungen, bei Katecholaminproduktion in 1/3 der Fälle Bluthochdruck, selten klassische Trias mit Kopfschmerz, Schwitzen und Tachykardie (aber sehr spezifisch)
MEN: multiple endokrine Neoplasie, NF: Neurofibromatose, SDH: Succinatdehydrogenase	

**Tab. 37.98** Einengung möglicher Differenzialdiagnosen des Leitsymptoms bei gleichzeitigem Vorhandensein eines zweiten Symptoms.

Leitsymptom	weitere Symptome	mögliche Diagnose
symmetrische Schwellung im Schilddrüsenlager	plus Schwitzen, Nervosität, Tremor	Morbus Basedow
derbe Schwellung der Schilddrüse	plus Schmerzen, Schwitzen, Nervosität, Tremor	Thyreoiditis de Quervain
Halsschwellung	plus Nachtschweiß und Gewichtsverlust	Lymphom
Halsschwellung	plus Fieber und Schluckschmerz	Lymphadenitis

**Merke****M!**

- Die Gefahr einer Kropfbildung besteht bei einer täglichen Jodzufuhr von weniger als 50 µg; die von der WHO empfohlene optimale Jodversorgung beträgt
- 100–300 µg Jod/Tag für Erwachsene
  - 150–500 µg Jod/Tag für Schwangere und Stillende

*Andere Ursachen* für eine Kropfbildung sind angeborene Defekte der Schilddrüsenhormonsynthese mit Jodverwertungsstörungen (sog. „familiärer Kropf“), Einnahme strumiger Substanzen (Lithium, jodhaltige Medikamente, z. B. Amiodaron, Tabletten mit Jod enthaltenden Meeresalgen, Kelp-Tabletten), Einnahme von Thyreostatika, Perchlorat sowie thyreostatisch wirkende Pflanzenstoffe (Thiocyanate in Maniokwurzeln, Kohlarten).

Bei schwerem Jodmangel oder Jodverwertungsstörungen wird die Schilddrüsenhormonsynthese beeinträchtigt, was über einen negativen Feedback-Mechanismus die TSH-Sekretion stimuliert. Dies induziert zunächst eine diffuse Hyperplasie (Anpassungshyperplasie) des Schilddrüsengewebes, die später in eine multinoduläre TSH-unabhängige (autonome) Struma mit fokalen Nekrosen und regressiven Veränderungen übergehen kann. Neben dem TSH spielen auch lokale Wachstumsfaktoren bei der Strumbildung eine Rolle.

► **Klinik.** Der Lokalbefund ist unterschiedlich ausgeprägt und kann von einer diffusen bis zu einer ausgedehnten knotigen Struma reichen. Auch bei klinischen Beschwerden liegt meistens eine gutartige Struma vor. Bei ausgedehnten Strumen können *Kompressionssymptome* auftreten. Eine substernale Ausdehnung der Struma kann zu einer Einengung der Trachea mit Dyspnoe und inspiratorischem Stridor sowie zu Schluckbeschwerden führen, eine Kompression des N. laryngeus recurrens zu Heiserkeit. Die Ausdehnung einer retrosternalen Struma wird mittels konventionellem Röntgenbild oder CT erfasst. Im Rahmen einer Struma kann sich auch eine Schilddrüsenautonomie entwickeln.

► **Diagnostik.** Für die Diagnose einer blauen Struma ist die Erhebung einer sorgfältigen *Anamnese* wichtig (Jodmangelgebiet [heute nur noch selten der Fall], familiäre Belastung, Medikamente etc.).

► **Differenzialdiagnose.** Differenzialdiagnostisch müssen bei einer Struma eine Schilddrüseneoplasie, ein toxisches Adenom sowie ein Morbus Basedow ausgeschlossen werden. Die Abklärung einer Struma beginnt mit der Messung des TSH-Wertes (► Abb. 37.10).

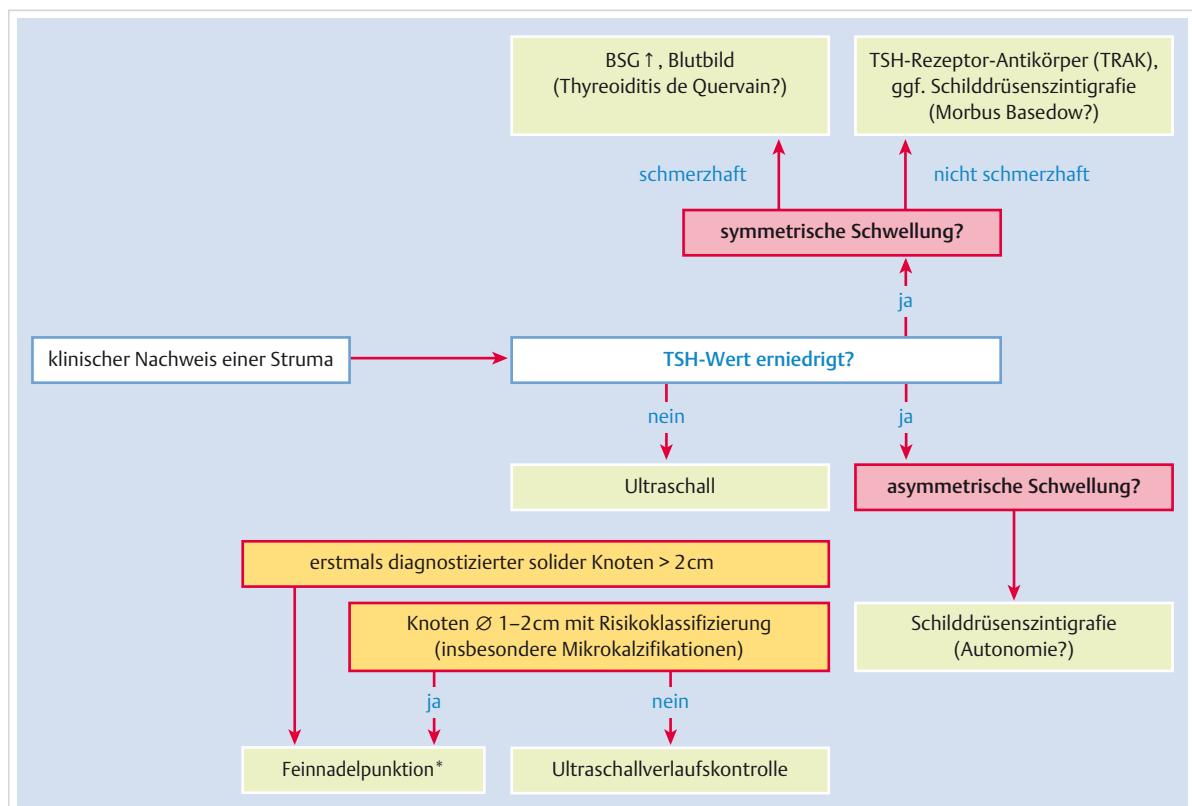


Abb. 37.10 Abklärung einer Struma (Clinical Pathway). Vorgehen, wenn bei einem Patienten eine Struma nachgewiesen wurde. \* bei mehreren ähnlichen Knoten (Struma multinodosa) wird nur der dominante Knoten punktiert. BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon.

## Schildrüsenknoten/Schildrüsenmalignom

► **Klinik.** Schildrüsenknoten sind, wie bereits oben erwähnt, häufig, wobei sich nur 5 % als maligne erweisen. Meist handelt es sich um hyperplastische Knoten, folliculäre Adenome, Schildrüsenzysten oder fokale Thyreoiditiden (► Tab. 37.99).

Selten kann ein solitärer Schildrüsenknoten aber auch Ausdruck eines *Schildrüsenmalignoms* sein. Besonders verdächtig für ein Malignom sind harte knotige Veränderungen mit raschem Wachstum, Fixation der über dem Knoten liegenden Haut, fehlender Schluckverschieblichkeit, indolenter zervikaler, angulärer oder supraklavikulärer Lymphknotenschwellung, Heiserkeit infolge einer Rekurrensparese sowie Horner-Symptom-Komplex.

### Merke



An ein Schildrüsenmalignom ist zu denken, wenn anamnestisch über eine Bestrahlung im Halsbereich, besonders des Thymus, berichtet wird.

► **Histologie und Prognose.** Die Prognose des papillären Schildrüsenkarzinoms ist im Allgemeinen sehr gut mit einer 10-Jahres-Überlebensrate > 90 %. Insgesamt ist bei Schildrüsenmalignom ein Alter des Patienten über 45 Jahre mit einer schlechteren Prognose verbunden. Entscheidend für Prognose und Therapie der Schildrüsenkarzinome ist auch die histologische Klassifizierung. Anhand der Histologie werden prognostisch günstige *differenzierte* Karzinome (papillär und folliculär) von den prognostisch ungünstigeren *undifferenzierten* Karzinomen unterschieden.

Eine Sonderform der Schildrüsenkarzinome stellt das *medulläre Schildrüsenkarzinom* (C-Zell-Karzinom) dar, das durch eine erhöhte Serumkalzitonin- (und CEA-)

Konzentration charakterisiert ist. Diagnostisch hinweisend können therapieresistente Durchfälle sein.

Die Bestimmung der *Thyreoglobulin-Konzentration* (bei differenziertem Schildrüsenkarzinom) und des *Kalzitonins* im Serum (bei medullärem Schildrüsenkarzinom) können als Tumormarker für die Verlaufskontrolle und Nachsorge eingesetzt werden. Im Gegensatz zum Kalzitonin eignet sich Thyreoglobulin jedoch nicht für die Primärdiagnostik bei Schildrüsenkarzinomen.

Das *medulläre Schildrüsenkarzinom* kann in 20 % der Fälle familiär vorkommen, wobei 4 familiäre Vererbungsmuster bekannt sind:

- familiäres medulläres Karzinom ohne assoziierte Endokrinopathie
- im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie mit Phäochromozytom und Hyperparathyreoidismus (MEN-2A)
- mit Phäochromozytom und multiplen Schleimhautneuromen (MEN-2B)
- mit Lichen cutaneus amyloidosis, einer pruritischen Hautläsion im Bereich des Oberkörpers (MEN-2A-Variante)

Diese familiären Syndrome gehen mit Mutationen im RET-Protoonkogen einher. Patienten und Familienangehörige sollten deshalb genetisch beraten werden.

Seltene Formen eines Schildrüsenmalignoms sind Sarkome, Lymphome, Plattenepithelkarzinome, Teratome etc.

## 37.3.4 Funktionsstörungen der Schildrüse

### Hyperthyreose

► **Definition.** Die Hyperthyreose wird durch ein erhöhtes Angebot von Thyroxin und Trijodthyronin an die Körperfzellen und das daraus resultierende klinische Bild verursacht.

► **Ursachen von Hyperthyreose.** Die häufigste Ursache einer Hyperthyreose ist der *Morbus Basedow* (Graves' Disease). Weniger häufig ist eine *Autonomie* der Schildrüse, die entweder durch ein toxisches Adenom oder durch eine *toxische Knotenstruma* hervorgerufen wird. Weitere Ursachen sind in ► Tab. 37.93 zusammengefasst.

### Morbus Basedow

► **Pathogenese.** Der Morbus Basedow ist eine *Autoimmunerkrankung*, die sich in wechselnder Ausprägung durch den Symptomenkomplex Hyperthyreose mit/ohne Struma, endokrine Ophthalmopathie (Exophthalmus) und selten Dermopathie (prätibiales Myxödem, Akropachie) manifestiert.

Die Expression von HLA-Klasse-II-Molekülen auf Thyreozyten triggert die Aktivierung von T-Helferzellen, die

Tab. 37.99 Ursachen einer knotigen Schildrüsenvergrößerung.

Ursachen	Erläuterungen
benigne Neoplasien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• am häufigsten: hyperplastische Knoten, folliculäre Adenome (mikro-, makrofollikulär)</li> <li>• sehr selten: Lipome, Teratome, Hämagangiome</li> </ul>
Zysten	
fokale Thyreoiditis	
Schildrüsenkarzinome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• am häufigsten: gut differenzierte Karzinome (meist papillär, selten folliculär)</li> <li>• undifferenzierte (anaplastische) Karzinome</li> <li>• medulläre (C-Zell-)Karzinome</li> <li>• sehr selten: Lymphome, Fibrosarkome, Plattenepithelkarzinome, Teratome, Metastasen</li> </ul>

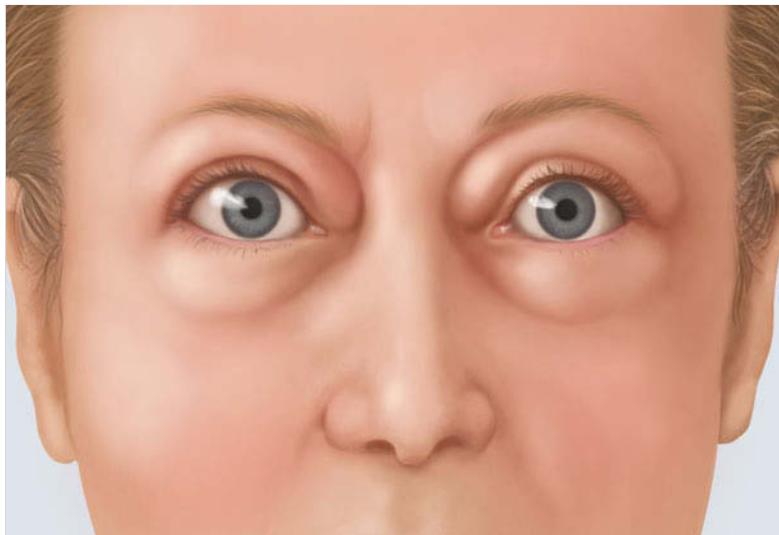


Abb. 37.11 Protrusio bulborum mit deutlichen Lidödemen bei Hyperthyreose.

B-Zellen zur Produktion von Autoantikörpern gegen den TSH-Rezeptor stimulieren (TSH-Rezeptor-Antikörper, TRAK). Hierdurch kommt es zu einer Erhöhung der T<sub>3</sub>- und/oder T<sub>4</sub>-Produktion. Ein Jodexzess kann dieses Geschehen initiieren; Umweltfaktoren wie Stress, Rauchen, Viren etc. werden als mögliche Auslöser diskutiert. Histologisch können lymphozytäre Infiltrate im Schilddrüsenparenchym nachgewiesen werden.

Bei ungefähr 40 % der Patienten mit Morbus Basedow besteht eine *endokrine Ophthalmopathie*. Bei diesen Patienten finden sich auch auf retroorbitalen Fibroblasten und selten (2–3 % der Patienten) ebenso auf prätibialen Fibroblasten TSH-Rezeptoren, die von den TRAK stimuliert werden können. Dies führt ähnlich wie in der Schilddrüse zu lymphozytären Infiltraten und zu einer Akkumulation von Glykosaminoglykanen (Mukopolysaccharide) mit konsekutiver Ödembildung und Verdickung der Augenmuskeln und des orbitalen Fettgewebes oder zu einem *prätibialen Myxödem*.

Der Morbus Basedow ist assoziiert mit bestimmten Klasse-II-Merkmalen des HLA-Komplexes (HLA-DR3) und anderen Autoimmunkrankheiten (Diabetes mellitus Typ 1, Morbus Addison, chronische Polyarthritis). Frauen sind 5-mal häufiger betroffen als Männer. Die Erkrankungshäufigkeit ist am größten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr.

► **Klinik.** Das klinische Bild ist vielgestaltig und abhängig von der jeweils führenden Symptomatik. Bei klassisch ausgeprägtem Krankheitsbild mit *Hyperthyreose und diffus vergrößerter Schilddrüse* ist die Diagnosestellung einfach. Die Patienten sind nervös, unruhig, klagen über vermehrtes Schwitzen, Wärmeintoleranz, Herzklopfen, Gewichtsverlust trotz gesteigertem Appetit, Durchfall, Muskelschwäche sowie Schlaflosigkeit. Bei Frauen kann es zur Hypo-, Oligo- oder Amenorrhö kommen. Die Patienten sind tachykard, weisen einen feinschlägigen Fingertremor



Abb. 37.12 MRT bei rechtsseitiger endokriner Ophthalmopathie. Die deutliche Schwellung der Augenmuskeln, insbesondere der Mm. rectus inferiores und laterales, wird gut sichtbar.

auf, die Haut ist warm und feucht. Die Muskelschwäche kann gelegentlich derart ausgeprägt sein, dass sich die Patienten nicht ohne Hilfe aus der sitzenden Position erheben können („signe du tabouret“).

Die *Augensymptome* können von einer leichten konjunktivalen Rötung über periorbitale Lidödeme und eine Protrusio bulbi (ein- oder beidseitig, ► Abb. 37.11) bis zu Augenmuskelparesen und Chemose reichen. Die Schwellung der Augenmuskeln kann durch eine MRT der Orbita erfasst werden (► Abb. 37.12). Damit kann insbesondere bei einseitigem Auftreten der endokrinen Ophthalmopathie (10–15 % der Patienten) diese gegenüber anderen intraorbitalen Pathologien (Lymphome, Hämagangiome, angiomatöse Malformationen, Pseudotumor orbitae, Meningeome des N. opticus etc.) abgegrenzt werden.



Abb. 37.13 Zirkumskriptes prätibiales Myxödem bei Morbus Basedow.

VI

### Merke

Die endokrine Ophthalmopathie tritt bei 10–15 % der Patienten einseitig auf und kann gelegentlich vor der Hyperthyreose bzw. ohne Hyperthyreose (Euthyroid Graves' Disease) sowie bei hypothyreoten Patienten vorkommen.



Das *prätibiale Myxödem* ist charakterisiert durch umschriebene myxomatöse Hautveränderungen, insbesondere im anterolateralen Bereich der Unterschenkel (► Abb. 37.13), ist relativ selten (2–3 % der Patienten mit Morbus Basedow) und tritt häufig zusammen mit einer endokrinen Ophthalmopathie auf. Gelegentlich kann sich das Myxödem über den ganzen Unterschenkel erstrecken und die Füße mit einbeziehen (Elephantiasis). Zuweilen kann bei endokriner Ophthalmopathie und prätibialem Myxödem eine *Akropachie* (Hypertrophie der Röhrenknochen, distalen Knochenenden und Haut der Extremitäten mit Trommelschlegelfingern) und *Onycholyse* (Ablösen einzelner Fingernägel vom Nagelbett) beobachtet werden.

► **Diagnostik.** Die Diagnose einer Hyperthyreose kann gesichert werden durch einen supprimierten TSH-Wert

und den Nachweis erhöhter fT<sub>3</sub>- und/oder fT<sub>4</sub>-Konzentrationen. Liegt zusätzlich eine endokrine Ophthalmopathie vor, ist die Diagnose eines Morbus Basedow gesichert. Beim Fehlen von Augensymptomen kann die Diagnose durch die Bestimmung von Autoantikörpern gegen den TSH-Rezeptor (TRAK) erhärtet werden, die bei den meisten Basedow-Patienten nachweisbar sind. Bei negativen TRAK kann eine <sup>99m</sup>Technetium-Pertechnetat-Szintigrafie sinnvoll sein, um die Erkrankung zu beweisen.

### Toxisches autonomes Adenom/toxische multinoduläre Struma

► **Definition.** Beim *toxischen Adenom* handelt es sich um einen Schilddrüsenbezirk (heißer Knoten), der autonom (TSH-unabhängig) Thyroxin bzw. Trijodthyronin sezerniert und zum klinischen Bild der Hyperthyreose führt. Meist liegt ein folliculäres Adenom vor, dessen Thyreozyten aufgrund einer Punktmutation im TSH-Rezeptor selbst oder (seltener) in der α-Untereinheit des G-Proteins des TSH-Rezeptors konstitutiv aktiviert sind. Bei der *toxischen Knotenstruma* handelt es sich um eine multinoduläre Struma mit mehreren autonomen Bezirken (multifokale Autonomie), die zu einer Hyperthyreose führen.

► **Klinik.** Es sind meist ältere (über 40-jährige) Patienten betroffen, bei denen ein entweder tastbarer, häufig aber nur im Ultraschall nachweisbarer Schilddrüsenknoten gefunden wird. Diese Patienten sind häufig *oligosymptomatisch*. Autonome Adenome werden nicht selten als Zufallsbefund bei der Abklärung von Herzrhythmusstörungen, Osteoporose, Gewichtsverlust oder unklaren Schwächezuständen gefunden. Die Hyperthyreose bei Autonomie kann durch exogene Jodzufuhr, z.B. durch Röntgenkontrastmittel oder Amiodaron (S.1262), ausgelöst werden.

► **Diagnostik.** Die Diagnose wird gestellt anhand eines erniedrigten oder supprimierten TSH mit entweder noch normalen fT<sub>4</sub>/fT<sub>3</sub>-Werten (subklinische Hyperthyreose) oder bereits erhöhten fT<sub>4</sub>/fT<sub>3</sub>-Werten (manifeste Hyperthyreose). Die Schilddrüsenszintigrafie zeigt typischerweise einen heißen (jodaviden) Bezirk und eine vollständige Suppression des übrigen Schilddrüsengewebes. Schilddrüsenautoantikörper sind nicht vorhanden.

### Hyperthyreote Phase einer Thyreoiditis

Bei den entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen unterscheidet man 3 Hauptformen, die initial mit einer hyperthyreoten Phase einhergehen können:

- stumme Thyreoiditis
- Post-partum-Thyreoiditis
- subakute Thyreoiditis (de Quervain)

Die Hyperthyreose entsteht nach entzündlicher Destruktion der Thyreozyten durch eine Autoimmunreaktion und Freisetzung des Schilddrüsenhormons aus Thyreoglobulin durch Proteolyse.

• stumme Thyreoiditis	{}	schmerfrei	{}	triphasisch
• Post-partum-Thyreoiditis				
• subakute Thyreoiditis		schmerhaft, CRP und BSG ↑, Leukozytose		
• chronische Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto)	{}	schmerfrei	{}	monophasisch

Abb. 37.14 Formen der Autoimmunthyreoiditis. Unterscheidung Formen der Autoimmunthyreoiditis anhand Schmerhaftigkeit und Anzahl der Phasen. BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein.

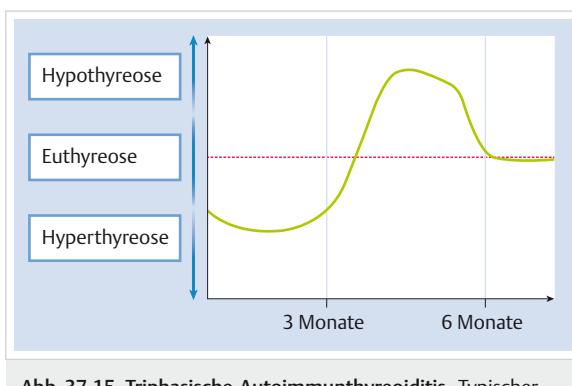


Abb. 37.15 Triphasische Autoimmunthyreoiditis. Typischer klinischer Verlauf.

Hauptmerkmal der Differenzialdiagnose ist die **Schmerhaftigkeit**. Während die subakute Thyreoiditis typischerweise mit starken Schmerzen im Hals einhergeht, sind stumme Thyreoiditis und Post-partum-Thyreoiditis schmerzlos (► Abb. 37.14).

Allen Erkrankungen ist eine Assoziation mit HLA-Molekülen gemein. Die hyperthyreote Phase ist typischerweise zeitlich limitiert und meist mild. In der Regel kommt es im Anschluss an die hyperthyreote Phase zu einer Regeneration, in der eine leichte Hypothyreose nachweisbar ist, gefolgt von einer Normalisierung der Schilddrüsenwerte. In 15 % der Fälle kann sich eine chronische Autoimmunthyreoiditis anschließen, in der Levothyroxin substituiert werden muss (► Abb. 37.15).

### Stumme Thyreoiditis und Post-partum-Thyreoiditis

► **Pathogenese.** Die stumme Thyreoiditis gilt als eine spezifische Variante der chronischen Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto) und wird als Post-partum-Thyreoiditis bezeichnet, wenn sie bei einer Patientin innerhalb von 12 Monaten nach einer Geburt auftritt. Sie zeichnet sich wie die Hashimoto-Thyreoiditis durch eine lymphozytäre Infiltration aus und ist auch mit HLA-DR3 assoziiert. Die Ursache ist meist unklar. Verschiedene Medikamente Me-

dikamente (s. auch Arzneimittel) Thyreoiditis auslösen (S. 1262) können eine stumme Thyreoiditis auslösen.

► **Klinik.** Da die hyperthyreote Phase meist mild abläuft, findet sich die stumme Thyreoiditis oft als Zufallsbefund im Labor. Patienten können sich aber auch mit typischen Symptomen einer Hyperthyreose präsentieren.

► **Diagnose.** Bei leichten Laborveränderungen kann oft der spontane Verlauf abgewartet werden. Gelegentlich ist die Durchführung einer Schilddrüsenszintigrafie sinnvoll, die in der hyperthyreoten Phase einen verminderten Uptake zeigt. TPO-Antikörper sind oft positiv, können aber auch fehlen.

### Subakute Thyreoiditis

► **Pathogenese.** Die subakute Thyreoiditis (Thyreoiditis de Quervain, Riesenzellthyreoiditis) ist eine akute, durch eine *virale Entzündung* hervorgerufene Erkrankung der Schilddrüse. Häufig finden sich in der Anamnese Hinweise für einen kurz zurückliegenden viralen Infekt, z. B. der oberen Atemwege. Eine virale Genese wird auch angenommen, weil verschiedene Viren wie Mumpsvirus, Coxsackie-Virus, Epstein-Barr-Virus und Adenoviren in Biopsiepräparaten gefunden oder erhöhte Virusantikörper während der akuten Phase der Erkrankung im Blut nachgewiesen wurden. Histologisch findet man diskrete inflammatorische Infiltrate der Schilddrüse mit Zerstörung des Parenchyms sowie typischerweise Riesenzellen (fusionierte Makrophagen). Es liegt eine gehäufte Assoziation mit HLA-B35 vor.

► **Klinik.** Patienten mit subakuter Thyreoiditis klagen oftmals über allgemeine Symptome wie Fieber, Abgeschlagenheit und Müdigkeit sowie über unbestimmte, z. T. heftige Schmerzen im Hals mit Ausstrahlung in den Unterkiefer und gegen die Ohren. Die Schilddrüse ist druckschmerhaft und derb vergrößert tastbar. Zu Beginn der Erkrankung können Palpitationen, Nervosität, Wärmeintoleranz und Gewichtsverlust (als Zeichen einer passageren Hyperthyreose) vorliegen. Es besteht keine endokrine Ophthalmopathie.

► **Labor.** Typischerweise finden sich eine stark beschleunigte Senkungsreaktion, ein erhöhtes CRP sowie eine meist nur gering ausgeprägte Leukozytose. Die Schilddrüsenhormonkonzentration variiert je nach Krankheitsstadium (► Abb. 37.15).

### Andere Thyreoiditiden

Auch eine Bestrahlung kann eine Thyreoiditis induzieren (bestrahlungsinduzierte Thyreoiditis). In seltenen Fällen kann die Schilddrüse selbst Sitz eines akuten Infektes (*akute Thyreoiditis*) oder einer Abszessbildung im Rahmen einer septikämischen Streuung sein. Die Schilddrüse ist dann geschwollen, schmerhaft und die darüber liegende Haut ist gerötet. Die Diagnose kann mittels Feinadelpunktion gesichert werden. Differenzialdiagnostisch muss ein Schilddrüsenabszess von einer infizierten Zyste des Ductus thyreoglossus abgegrenzt werden (s. Kap. 4).

### Medikamentös

Bestimmte Medikamente können eine Autoimmunthyreoiditis auslösen, die sich meist mit einer Hypothyreose manifestiert. Es kann aber auch initial zu einer hyperthyreoten Phase kommen im Sinne einer triphasischen Thyreoiditis. Von den älteren Medikamenten verursacht Amiodaron (s.u.) weiterhin häufig Schilddrüsenprobleme, während andere Medikamente wie Interferon- $\alpha$  oder Interleukin-2 heutzutage weniger in Erscheinung treten. Vermehrt beobachtet werden stattdessen Schilddrüsenstörungen beim Einsatz neuer monoklonaler Antikörper (z.B. Ipilimumab) oder Tyrosinkinase-Inhibitoren (z.B. Sunitinib [am häufigsten beschrieben, 30–80% der Patienten entwickeln eine Unterfunktion der Schilddrüse], Sorafenib, Imatinib] in der Hämatologiekologie. Jodkontamination durch z.B. jodhaltiges Kontrastmittel kann eine bestehende kompensierte Autonomie der Schilddrüse agravieren. Jodexzess kann aber auch eine Autoimmunreaktion in der Schilddrüse fördern.

*Amiodaron* ist ein Antiarrhythmikum, das 37,3% Jod enthält. Nach Aufsättigung wird es im Fettgewebe, im Myokard, in der Leber und in der Lunge gespeichert und hat eine Halbwertszeit von 50 Tagen.

#### Merke



Etwa 10 % der Patienten unter Amiodarontherapie entwickeln eine Hyperthyreose. Es werden 2 Formen der amiodaroninduzierten Hyperthyreose unterschieden:

- eine jodinduzierte Form (Typ I), die vorwiegend bei Patienten mit vorbestehender Knotenstruma auftritt, selten bei vorbestehendem Morbus Basedow und
- eine entzündlich-toxische Form (Typ II), durch einen direkt toxischen Effekt des Amiodaron auf die Thyreozyten.

### Hypothyreose

► **Definition.** Bei der Hypothyreose bestehen eine Minderversorgung des Körpers mit Schilddrüsenhormonen und ein daraus resultierender Zustand eines Hypometabolismus. Bei florider Hypothyreose ist die Diagnose naheliegend. Bei weniger ausgeprägten Fällen stehen jedoch diffuse uncharakteristische Beschwerden im Vordergrund oder klinische Symptome fehlen ganz.

► **Klinik.** Leitsymptome der Hypothyreose sind rasche Ermüdbarkeit, Antriebsarmut, Konzentrations- und Gedächtnisschwäche, Kälteintoleranz, Obstipation, Gewichtszunahme ohne vermehrten Appetit. Frauen klagen über Zyklusunregelmäßigkeiten.

Die Haut ist trocken und kühl. Durch Einlagerung hydrophiler Glykosaminoglykane kommt es zu *Schwellungen* im Gesicht (vor allem periorbital), an Hand- und Fußrücken sowie an den Unterarmen und prätilial. Die Stimme wird tiefer und rauer, die Zunge ist vergrößert und die Sprache kloßig, die *Muskeleigenreflexe* sind verlangsamt und gelegentlich klagen die Patienten über Parästhesien im Bereich des N. medianus (Karpaltunnelsyndrom) sowie über Muskel- und Gelenkschmerzen.

Als *typischer Laborbefund* lässt sich eine Anämie, meist normochrom und hypoproliferativ, nachweisen. Sie kann aber auch infolge von intestinalen Resorptionsstörungen von Eisen, Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure auftreten; das Serumcholesterin und die CK sind erhöht.

Das klinische Bild der *sekundären (und tertiären) Hypothyreose* ist in der Regel weniger ausgeprägt. Häufig bestehen auch Hinweise auf Ausfälle anderer Hypophysenvorderlappenhormone wie des ACTH und der Gonadotropine. Es ist besonders zu beachten, dass bei hypophysär bedingter Hypothyreose und fehlenden klinischen Zeichen der Nebennierenrindeninsuffizienz Letztere unter der Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen manifest wird. Deshalb muss eine gleichzeitige Applikation von Glukokortikoiden in Betracht gezogen werden.

► **Neugeborenen- und Säuglingsalter.** Die angeborenen und intrauterin erworbenen Hypothyreosen sind charakterisiert durch Wachstums- und Reifungsstörungen. Im Neugeborenen- und Säuglingsalter fallen Trinkschwäche, Obstipation, respiratorische Insuffizienz, Bewegungsarmut, Muskelhypotonie und Icterus prolongatus auf.

► **Hypothyreose im Kindesalter.** Diese führt zu Wachstumsrückstand mit dysproportioniertem Kleinwuchs, Epiphysendysgenesie und verzögter Dentition. Die Kinder fallen durch ein myxödematoses Gesicht mit groben Zügen auf und sind geistig und psychomotorisch retardiert. Innenohrschwerhörigkeit, Strabismus und ein spastischer Gang können dazukommen.

► **Endemischer Kretinismus.** Als endemischer Kretinismus wird ein Krankheitsbild bezeichnet, das insbesondere aufgrund von Jodmangel (Kropfendemiegebiet) zu

Tab. 37.100 Ursachen von Hypothyreose.

primäre Hypothyreose	sekundäre Hypothyreose	tertiäre Hypothyreose
<ul style="list-style-type: none"> <li>• chronische Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto)</li> <li>• Strumektomie</li> <li>• nach exzessiver Jodaufnahme, Radiojodtherapie</li> <li>• medikamentös</li> </ul> <p>HVL: Hypophysenvorderlappen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HVL-Zerstörung</li> <li>• HVL-Insuffizienz (partiell/total)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypothalamusläsion</li> <li>• Neugeborenen-Hypothyreose</li> <li>• angeborene Hypothyreose</li> <li>• intrauterin erworbene Hypothyreose</li> </ul>

einer prä- und perinatalen Schilddrüseninsuffizienz führt. Im Vordergrund stehen hier irreversible Defekte des Zentralnervensystems (Schwachsinn, spastische Gehstörungen und Schwerhörigkeit) sowie des Skeletts.

► **Diagnostik.** Der wichtigste Parameter für die Diagnose einer Hypothyreose ist das *basale TSH*. Bei primärer Hypothyreose ist das TSH erhöht, bei sekundären/tertiären Formen erniedrigt (oder normal); das fT<sub>4</sub> ist bei allen manifesten Formen erniedrigt, ist bei den subklinischen Hypothyreosen aber noch normal.

► **Ursachen von Hypothyreose.** Die Störung kann in der Schilddrüse selbst liegen (primäre Hypothyreose) oder aufgrund einer verminderten hypophysären TSH-Sekretion (sekundäre Hypothyreose) oder eines hypothalamischen TRH-Mangels (tertiäre Hypothyreose) zustande kommen (► Tab. 37.100). Die erworbene primäre Hypothyreose ist die häufigste Form der Erkrankung, die man von der seltenen angeborenen (kongenitalen) Form unterscheidet.

## Chronische Autoimmunthyreoiditis

### Merke



Die chronische Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis) ist die häufigste Ursache von Hypothyreose überhaupt (90 % der Fälle) und wird meist bereits durch eine sorgfältige Anamnese und den klinischen Status diagnostiziert.

► **Pathogenese.** Die Hashimoto-Thyreoiditis gilt ähnlich wie der Morbus Basedow als eine Variante des Spektrums von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse. Während beim Basedow T-Helferzellen mit einer Stimulation von Antikörperproduktion in B-Zellen im Vordergrund stehen, zeichnet sich die Hashimoto-Thyreoiditis durch eine Infiltration mit zytotoxischen T-Zellen aus, die die Thyrozyten zerstören. Als Ausdruck des Autoimmungeschehens finden sich im Serum stark erhöhte Titer von Autoantikörpern, die gegen die Schilddrüsenperoxidase (TPO-Autoantikörper, Synonym: mikrosomale Autoantikörper) sowie gegen das Thyreoglobulin (Tg-Autoantikörper) gerichtet sind.

Es werden familiär gehäufte Fälle beobachtet, wobei gelegentlich innerhalb einer Familie sowohl Hashimoto-Thyreoiditis als auch Basedow-Erkrankungen auftreten können. Die Konkordanz bei monozygoten Zwillingen

liegt für die Hashimoto-Thyreoiditis bei 30–60 %. Gelegentlich entwickeln Basedow-Patienten im Verlauf eine Hashimoto-Thyreoiditis, was einen mechanistischen Zusammenhang dieser beiden unterschiedlichen Schilddrüsenerkrankungen unterstreicht.

Die Hashimoto-Thyreoiditis tritt auch bevorzugt bei Frauen auf und ist gelegentlich vergesellschaftet mit anderen endokrinen Autoimmunerkrankungen wie Morbus Addison, Diabetes mellitus Typ 1, Hypoparathyreoidismus, Vitiligo, Zöliakie etc. In diesen Fällen spricht man von polyendokrinen Autoimmunsyndromen; diese sind familiär gehäuft und mit bestimmten Merkmalen des HLA-Komplexes assoziiert.

► **Klinik.** Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis haben meist keine klinisch manifeste Veränderung der Schilddrüsengröße. Vor allem am Anfang der Erkrankung kann aber eine diffus vergrößerte, selten sogar leicht schmerzhafte Struma vorliegen. Bei länger bestehender Krankheit entwickelt sich eine Hypothyreose und die Schilddrüse wird atroph.

► **Labor.** Bei einer Hashimoto-Thyreoiditis lassen sich in den meisten Fällen *erhöhte Schilddrüsen-Autoantikörpertiter* (TPO-Autoantikörper, Tg-Autoantikörper) nachweisen, wobei diese auch fehlen können und somit für die Diagnosestellung nicht obligat sind.

► **Riedel-Struma.** Die Riedel-Struma ist eine sehr seltene Variante der Hashimoto-Thyreoiditis, bei der es zu einer chronisch fibrösen Destruktion der Schilddrüse kommt. Der fibröse Prozess kann auf die umgebenden Gewebe übergreifen und die Trachea komprimieren. Die Riedel-Struma ist von derber Konsistenz („eisenharte Struma“) und muss von Schilddrüsenmalignomen abgegrenzt werden.

## Andere Formen der Hypothyreose

► **Medikamentös.** Wie bereits bei den Hyperthyreosen beschrieben, kann eine Reihe von Medikamenten eine Autoimmunthyreoiditis hervorrufen, die sich meist mit einer Unterfunktion der Schilddrüse manifestiert. Darüber hinaus ist die besondere Rolle einer hohen *Jodidexposition* hervorzuheben. Sie kann, wie erwähnt, vorübergehend zu einer Aggravierung einer Schilddrüsenautonomie oder zur Induktion einer Autoimmunthyreoiditis führen. Durch die zelluläre Autoregulation, den sog. Wolff-Chaikoff-Effekt, kann Jodid aber auch akut zu einer Hypothyreose führen. Sie hält meist nur für wenige Tage bis Wochen an, kann bei vor-

bestehender Autoimmunthyreoiditis aber für längere Zeit persistieren. Durch den Wolff-Chaikoff-Effekt schützen sich Thyreozyten vor einer zu starken Produktion von Schilddrüsenhormon in Gegenwart von hohen Jodidmengen im Serum. Es kommt zu einer verminderten Organifizierung von Jodid und Synthese von Schilddrüsenhormon. Der Effekt endet nach Wiederherstellung des Jodidgeleichgewichtes durch Herunterregulierung des Natrium-Jodid-Symporters in der basolateralen Membran der Thyreozyten.

Neben Jodid kann auch *Lithiummeinnahme* zu einer Induktion einer Autoimmunthyreoiditis und Hypothyreose führen.

► **Kongenital.** Die kongenitale Hypothyreose ist in der Mehrzahl der Fälle durch eine Anlagestörung (Aplasie, Hypoplasie oder Dysplasie der Schilddrüse) bedingt; seltener werden genetisch bedingte Hormonsynthesestörungen (Jodverwertungsstörungen, Enzymdefekte) oder eine periphere Schilddrüsenhormonresistenz beobachtet. Als Ursache einer Neugeborenen-Hypothyreose kommt auch ein Jodmangel (endemischer Kretinismus) oder ein Jodexzess bzw. die mütterliche Einnahme von Thyreostatika während der Fetalzeit infrage.

► **Sekundär.** Eine sekundäre Hypothyreose aufgrund einer verminderten TSH-Sekretion wird in den meisten Fällen durch Hypophysenadenome hervorgerufen oder kann nach Hypophysenoperationen auftreten. Seltener Ursachen sind eine postpartal auftretende Hypophysennekrose (Sheehan-Syndrom), ein Schädel-Hirn-Trauma oder ein „idiopathischer“ TSH-Mangel.

### Merke



Beim Vorliegen einer sekundären Hypothyreose soll mittels MRT ein Hypophysenadenom bzw. eine „Empty Sella“ gesucht werden.

### Literatur

- [1] American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167–1214
- [2] Jazvac M, Prpic M, Jukic T et al. Sunitinib-induced thyrotoxicosis – a not so rare entity. *Cancer Res* 2015; 35: 481–485
- [3] Menconi F, Monti MC, Greenberg DA et al. Molecular amino acid signatures in the MHC class II peptide-binding pocket predispose to autoimmune thyroiditis in humans and in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 14 034–14 039
- [4] Morshed SA, Latif R, Davies TF. Delineating the autoimmune mechanisms in Graves' disease. *Immunol Res* 2012; 54: 191–203
- [5] Ohsako N, Tamai H, Sudo T et al. Clinical characteristics of subacute thyroiditis classified according to human leukocyte antigen typing. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3 653–3 656
- [6] Utiger RD. The multiplicity of thyroid nodules and carcinomas. *N Engl J Med* 2005; 352: 2376–2378

## 37.4 Hyper- und Dyslipoproteinämien

A. von Eckardstein

### 37.4.1 Überblick und Einteilung



#### Kernpunkte

- Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, kombinierte Hyperlipidämie und niedriges HDL-Cholesterin sind bedeutsame Risikofaktoren für atherosklerotische Gefäßkrankungen, insbesondere für die koronare Herzkrankheit.
- Die extreme Hypertriglyceridämie (Chylomikronämie) ist ein Risikofaktor für die akute Pankreatitis und Fettleber.
- Internationale Konsensus-Empfehlungen haben für Prävention und Management kardiovaskulärer Erkrankungen risikoabhängige Schwellen- oder Zielwerte für die Plasmakonzentrationen von Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin sowie Triglyzeriden festgelegt.
- Zumeist sind Lipidstoffwechselstörungen moderat ausgeprägt (Über- bzw. Unterschreiten der Konsensus-Werte) und haben einen multifaktoriellen Hintergrund, der häufig differenzialdiagnostisch nicht eindeutig aufklärbar ist.
- Ausgeprägte Hyperlipidämien, d. h. Gesamt- oder LDL-Cholesterin oder Triglyzeride > 95. Perzentile, sollten in Bezug auf monogenetische Ursachen oder Grundkrankheiten differenzialdiagnostisch abgeklärt werden.
- Häufigste Ursachen ausgeprägter sekundärer Hyperlipidämien sind Cholestase und Hypothyreose (für Hypercholesterinämie), Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und chronischer Alkoholkonsum (für Hypertriglyceridämie) sowie das nephrotische Syndrom (für die gemischte Hyperlipidämie). Immer müssen Nebenwirkungen von Medikamenten in Betracht gezogen werden.
- Unter den monogenetischen Hyperlipidämien ist die familiäre Hypercholesterinämie mit einer Prävalenz von ca. 1 : 200 am häufigsten. Wegen der autosomal-kodominanten Vererbung und des sehr hohen, aber therapierebaren kardiovaskulären Risikos sollen direkte Verwandte Betroffener systematisch gesucht werden (Kas-Kaden-Screening).
- Primäre Hypolipidämien sind in der Regel klinisch irrelevant. Ausnahmen sind sehr seltene genetische HDL-Defizienz-Syndrome (LCAT- oder ApoA-I-Defizienz, Tangier Disease) und die Abetalipoproteinämie. Sekundär sinkt die Konzentration des HDL-Cholesterins bei Diabetes mellitus, akuten Entzündungen, hämatologischen Erkrankungen, Leberinsuffizienz und Einnahme von Androgenen.



## Einteilung

Lipidstoffwechselstörungen lassen sich am besten in einer Matrix in Bezug auf ihre Ätiologie und ihren Phänotyp einteilen. Ätiologisch ergeben sich 3 Kategorien, von denen die beiden erstgenannten für die Differenzialdiagnostik bedeutsam sind:

- **Primäre, d. h. monogenetische Dyslipidämien:** Sie sind Folge von Mutationen in Genen für Strukturproteine der Lipoproteine (sog. Apolipoproteine) sowie Enzyme, Rezeptoren oder Transporter, die eine wichtige Rolle im Lipoproteinstoffwechsel spielen.
- **Sekundäre Dyslipidämien:** Sie sind verursacht durch Stoffwechselstörungen (z. B. Diabetes mellitus), endokrine Störungen (z. B. Hypothyreose), Organversagen (z. B. Niereninsuffizienz, Cholestase), Medikamente oder Nahrungsmittel (z. B. Alkohol).
- Zumeist sind Lipidstoffwechselstörungen *multifaktoriell* bedingt, d. h. durch das Zusammentreffen genetischer Prädisposition mit Umwelt- oder Lebensstilfaktoren (z. B. Ernährung oder körperliche Inaktivität) oder subklinischen Krankheiten (z. B. Übergewicht).

Senkrecht dazu werden die vorherrschenden Phänotypen beschrieben, d. h. Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und gemischte Hyperlipidämie sowie HDL-Mangel und Hypobetalipoproteinämie.

In der Synopse der ► Abb. 37.16 werden die Hyperlipidämien bzw. Hypolipidämien anhand der Konzentrationen von Gesamt-, LDL-, und HDL-Cholesterin sowie Triglyceriden kategorisiert und die wichtigsten genetischen und erworbenen Ursachen genannt.

## 37.4.2 Differenzialdiagnostisches Management Diagnostik

### Merke

Die Diagnostik von Lipidstoffwechselstörungen erfordert grundsätzlich die Bestimmung des kompletten Lipidstatus, d. h. der Plasmakonzentrationen von Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin sowie der Triglyzeride.



► **Ideal- und Zielwerte.** Laut vieler epidemiologischer Studien und deren Metaanalysen ist das Risiko für koronare Ereignisse positiv mit den Plasmakonzentrationen von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, nonHDL-Cholesterin und Triglyzeriden sowie invers mit dem HDL-Cholesterin korreliert. Diese Beziehungen sind kontinuierlich und werden stark durch das Vorhandensein von Atherosklerose und zusätzlichen Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Eigen- und Familiengeschichte für atherosklerotische Gefäßerkrankungen, Blutdruck und Diabetes) moduliert. Entsprechend gibt es keine absoluten Schwellenwerte. Vielmehr wurden durch internationale Konsensus-Empfehlungen Ideal- oder Zielwerte für die Plasmakonzentrationen von Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin sowie Triglyzeriden vereinbart (► Tab. 37.101).

Die Absenkung der LDL-Cholesterin-Konzentration durch Statine oder Ezetimib vermindert das Herzinfarktrisiko dosisabhängig. Als Konsequenz wird heute eine möglichst tiefe Konzentration des LDL-Cholesterins angestrebt, nämlich unter 1,8 mmol/l (70 mg/dl) für Patienten mit klinisch manifester Atherosklerose (Sekundärprävention) und unter 2,6 mmol/l (100 mg/dl) für asymptomatische Patienten (Primärprävention) mit hohem Risiko, z. B. wegen Diabetes mellitus oder multipler Risikofaktoren. In bisherigen Interventionsstudien führten Erhöhungen des

**Tab. 37.101** Ideal-, Ziel- und Referenzwerte von Laborparametern des Lipidstoffwechsels.

	Gesamtcholesterin in mmol/l (mg/dl)	LDL-Cholesterin in mmol/l (mg/dl)	HDL-Cholesterin in mmol/l (mg/dl)	Triglyceride in mmol/l (mg/dl)
Idealwerte	<5 mmol/l (<190 mg/dl)	<3 mmol/l (<115 mg/dl)	>1 mmol/l (>39 mg/dl)	<2 mmol/l (<175 mg/dl)
Zielwerte	nicht definiert	<ul style="list-style-type: none"> <li>• höchstes Risiko (Sekundärprävention): &lt;1,8 mmol/l (&lt;70 mg/dl)</li> <li>• hohes Risiko: &lt;2,6 mmol/l (&lt;100 mg/dl)</li> </ul>	nicht definiert	nicht definiert
5.–95. Perzentile*	3,9–7,8 mmol/l (150–300 mg/dl)	2,3–5,2 mmol/l (90–200 mg/dl)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen: 0,90–2,20 mmol/l (35–85 mg/dl)</li> <li>• Männer: 0,75–1,70 mmol/l (29–66 mg/dl)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen: 0,6–2,1 mmol/l (50–180 mg/dl)</li> <li>• Männer: 0,6–4,1 mmol/l (50–360 mg/dl)</li> </ul>

\* Perzentilgrenzen gelten nur für Erwachsene. Bei Kindern und Jugendlichen sind diese deutlich tiefer und altersabhängig verschieden. Ideal- und Zielwerte nach Empfehlungen der Europäische Atherosklerose-Gesellschaft.



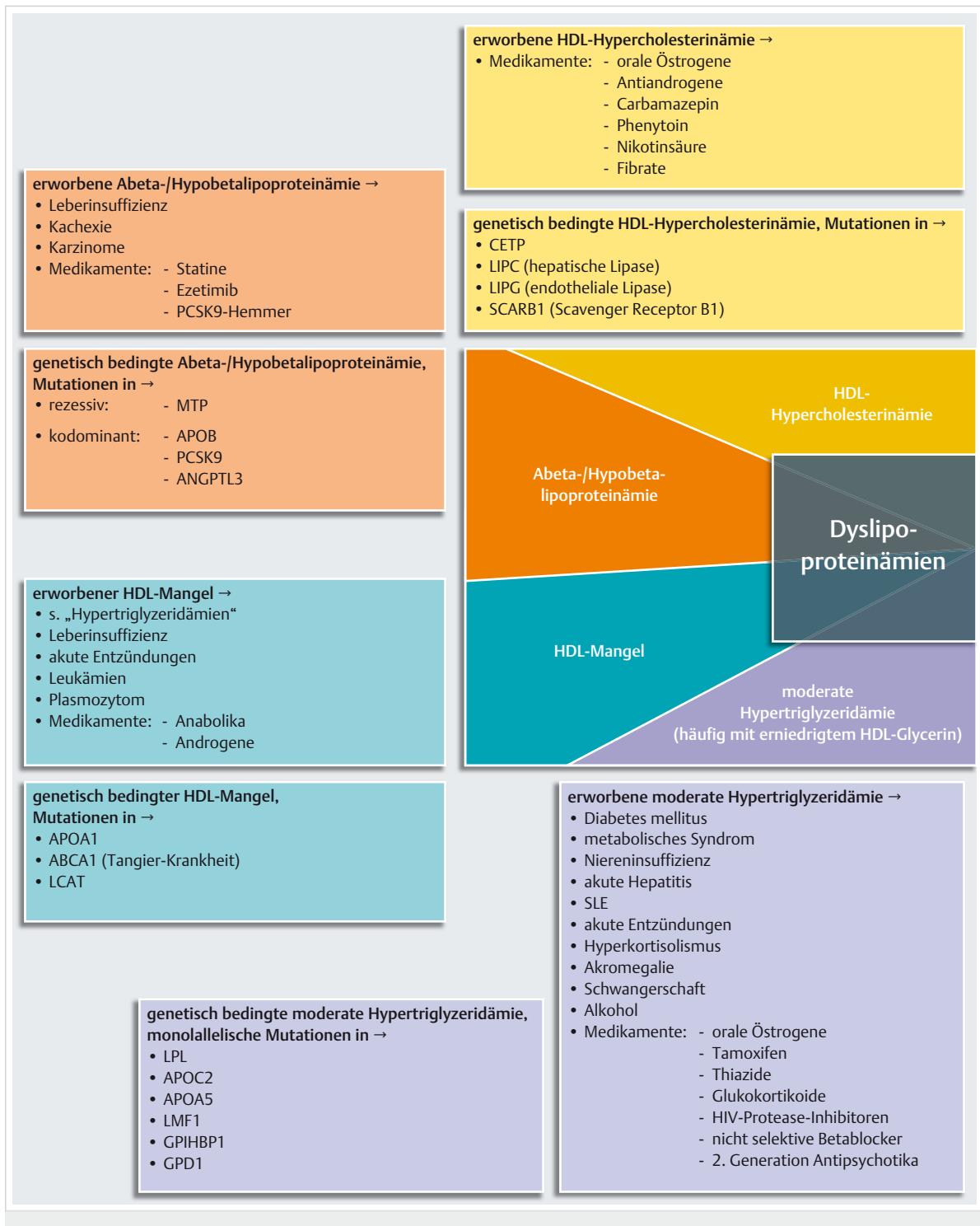


Abb. 37.16 Synopse häufiger und seltener Differenzialdiagnosen bei Hyper- und Hypolipidämien. ABC: ATP-Bindungskassetten-transporter, AIP: akute intermittierende Porphyrie, ANGPTL3: Angiopoietin-like Protein 3, APO: Apolipoprotein, ARH: autosomal-rezessive Hypercholesterinämie, CESD: Cholestrylester-Speicherkrankheit, CETP: Cholesterinester-Transferprotein, GPD1: Glycerol-3-phosphate-Dehydrogenase, GPIHBP1: GPI-verankertes HDL-Bindungsprotein 1, HDL: High Density Lipoprotein, HIV: humanes Immundefizienz-Virus, LCAT: Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase, LDL: Low Density Lipoprotein, LDLR: LDL-Rezeptor, LIPA: lysosomale saure Lipase, LIPC: hepatische Lipase, LIPG: endotheliale Lipase, LMF1: Lipase Maturation Factor 1, MTP: mikrosomales Transferprotein, PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin-Kexin Typ 9, SCARB1: Scavenger Receptor B1, SLE: systemischer Lupus erythematoses.

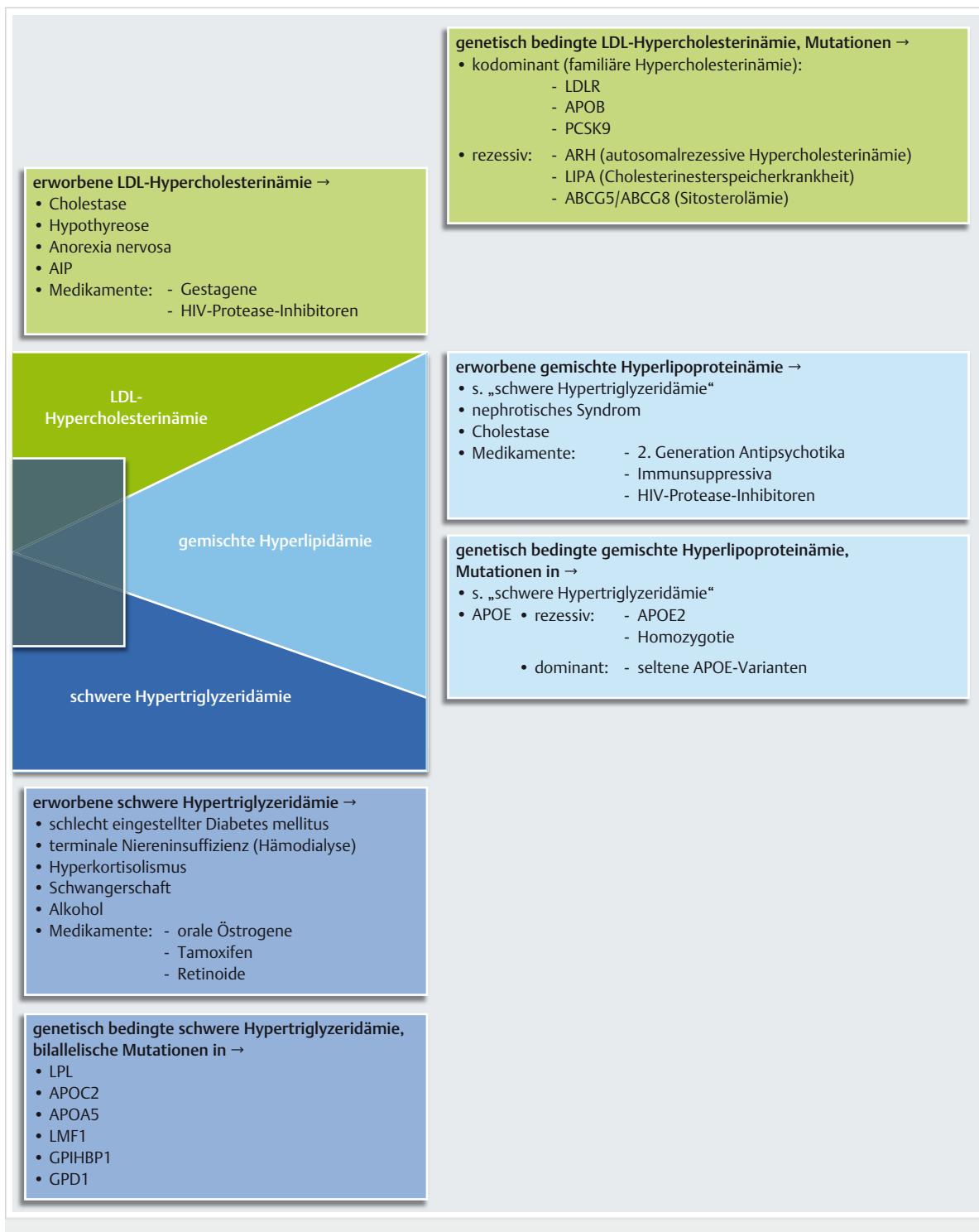


Abb. 37.16 Fortsetzung.



HDL-Cholesterins oder Senkungen der Triglyzeride nicht zur Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse. Entsprechend gibt es für Triglyzeride und HDL-Cholesterin keine therapeutischen Zielwerte, sondern nur Grenzwerte für die Diagnose eines metabolischen Syndroms oder eines erhöhten kardiovaskulären Risikos (► Tab. 37.101).

► **Perzentilgrenzen.** Gemessen an diesen Ziel- und Idealwerten haben sehr viele Menschen eine Dyslipoproteinämie, die aber in der Regel multifaktoriell oder polygenetisch bedingt ist und deswegen nur selten differenzialdiagnostisch schlüssig aufgeklärt werden kann. Mono-kausale Hyperlipidämien – genetisch bedingt oder sekundär auf dem Boden einer Grundkrankheit – sind oft ausgeprägt. Aus differenzialdiagnostischer Sicht sind deshalb durch Perzentilen definierte Referenzbereiche relevant. Insbesondere bei deren Über- oder Unterschreiten sollten primäre und sekundäre Ursachen der Dyslipidämie gesucht werden.

► Tab. 37.101 stellt die für das Management des kardiovaskulären Risikos relevanten Ideal- und Zielwerte den für die Differenzialdiagnostik relevanteren Perzentilgrenzen gegenüber. Als differenzialdiagnostisch relevante Schwellenwerte sind die 95. bzw. 5. Perzentile Schweizer Erwachsener genannt.

► **Laboruntersuchungen.** Die klassische Lipoproteinelektrophorese ist in der Regel nicht indiziert. Einzig relevante Ausnahme ist die Klärung der Differenzialdiagnose „Typ-III-Hyperlipoproteinämie“ bei ausgeprägter gemischter Hyperlipidämie (s. Kap. 37.4.5). Die Bestimmung des ApoB-Plasmaspiegels ist erforderlich, wenn der differenzialdiagnostische Algorithmus von Sniderman et al. angewandt wird [7]. Die Serumkonzentration des ApoA-I ist nur für die Differenzierung der HDL-Defizienz hilfreich

(s. Kap. 37.4.6). Die Bestimmung des Lipoprotein(a) (Lp (a)), eines LDL-ähnlichen Lipoproteins (S. 1272), ist hilfreich für die Substratifizierung des kardiovaskulären Risikos sowie für die Differenzialdiagnostik ausgeprägter Hypercholesterinämie und die Suche nach Ursachen ungenügender Wirksamkeit einer Statintherapie.

Die meisten Ursachen *sekundärer Hyperlipidämien* lassen sich durch relativ einfache Laboruntersuchungen ausschließen (► Tab. 37.102). Die Suche nach *monogenetischen* Ursachen sollte streng indiziert werden, d. h. bei starker Ausprägung, früher Manifestation, Vorliegen typischer klinischer Symptome oder familiärer Häufung und nach Ausschluss erworbener Grunderkrankungen. Einige monogenetische Dyslipidämien, darunter die familiäre Hypercholesterinämie als häufigste genetische Dyslipidämie, sind autosomal-kodominant vererbt und lassen sich somit durch die vertikale Transmission des Lipidphänotyps in Familienuntersuchungen diagnostizieren. Zudem ist die systematische körperliche Untersuchung nach typischen Symptomen wie Xanthome, Xanthelasmen, Hepatosplenomegalie oder Korneatrübungen bedeutsam. Aufwendige und teure genetische oder funktionelle Untersuchungen in Speziallaboratorien sollten erst bei starkem klinischem Verdacht veranlasst werden, idealerweise nach oder durch Vorstellung des Patienten bei einem spezialisierten Lipidologen.

### 37.4.3 Hypercholesterinämie

Ausgeprägte Hypercholesterinämien sind in der Regel durch eine Erhöhung der LDL-Cholesterin-Konzentration bedingt, seltener durch eine ausgeprägte Erhöhung der HDL-Cholesterin-Konzentration. ► Abb. 37.17 zeigt einen klinischen Pfad zur Abklärung der Hypercholesterinämie.

**Tab. 37.102** Laboruntersuchungen zum Ausschluss häufiger sekundärer Hyperlipidämien.

	Hypercholes- terinämie	Hypertrigly- zeridämie	gemischte Hyperlipidämie	niedriges HDL- Cholesterin
HbA <sub>1c</sub> , Glukose (Diabetes)		+	+	+
Kreatinin (Niereninsuffizienz)		+	+	
Protein im Urin (nephrotisches Syndrom)			+	
γ-GT, Bilirubin (Cholestase)	+		+	
Transaminasen (akute Hepatitis)		+		
Bilirubin, Albumin (Leberversagen, Leberzirrhose, Stauungsleber)		+		+
Schwangerschaftstest		+	+	
Cortisol im Speichel (Hyperkortisolismus)		+	+	+
TSH (Hypothyreose)	+		+	
CRP (akute Entzündung)		+		+
Blutbild (Entzündung, Leukämien)		+		+
Serumeiweißelektrophorese (multiples Myelom)		+		+
Calprotectin im Stuhl (entzündliche Darmerkrankungen)				+
antinukleäre Antikörper (SLE)		+		
Gesamtporphyrine im Urin (akute intermittierende Porphyrie)	+			
CRP: C-reaktives Protein, γ-GT: γ-Glutamyltranspeptidase, SLE: systemischer Lupus erythematoses, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon				

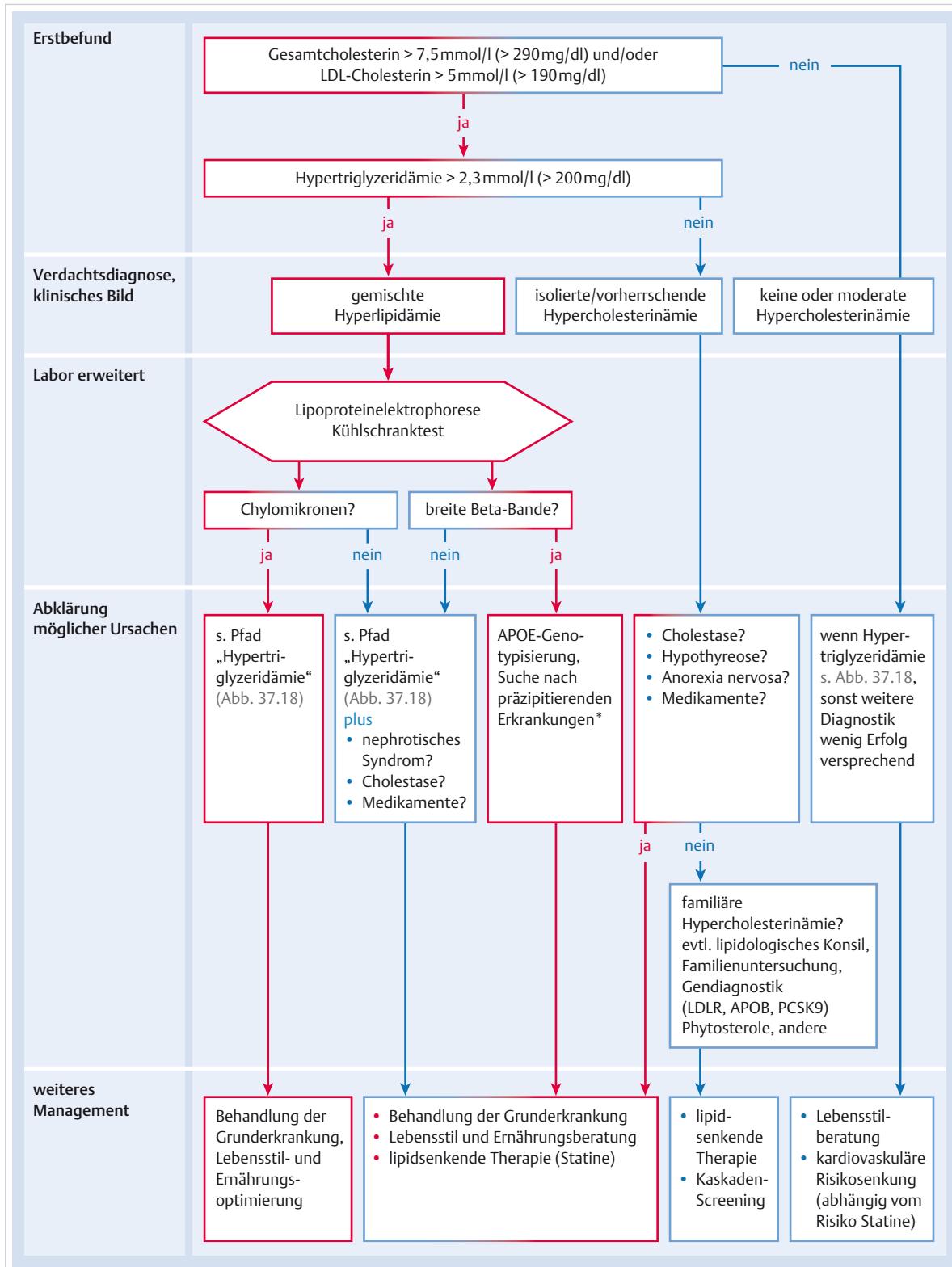


Abb. 37.17 Klinischer Pfad zur Abklärung ausgeprägter Hypercholesterinämien. APO: Apolipoprotein, ARH: autosomal-rezessive Hypercholesterinämie, LDL: Low Density Lipoprotein, LDLR: LDL-Rezeptor, PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin-Kexin Typ 9 [11].

## Sekundäre Hypercholesterinämie

Die häufigsten Grunderkrankungen bei sekundärer Hypercholesterinämie sind Cholestase (z.T. bedingt durch Akkumulation von Lipoprotein X [LpX] vor allem bei biliärer Zirrhose und im Kindesalter bei funktionellen oder strukturellen Erkrankungen der Gallenwege), Hypothyreose und nephrotisches Syndrom (dann kombiniert mit Hypertriglyceridämie). Seltener sekundäre Ursachen sind akute intermittierende Porphyrie oder Anorexia nervosa. Insbesondere antiretrovirale Medikamente können eine Hypercholesterinämie auslösen, häufig gemischt mit Hypertriglyceridämie.

Lebensstilfaktoren wie eine an gesättigten Fettsäuren (z.B. tierischen Fetten) reiche Ernährung oder die Kontrazeption und Hormonersatztherapie mit gestagenhaltigen Präparaten sind keine hinreichenden Erklärungen für die Entwicklung einer ausgeprägten Hypercholesterinämie.

## Familiäre Hypercholesterinämie

### Merke



Wenn Grunderkrankungen ausgeschlossen sind, sollte eine ausgeprägte LDL-Hypercholesterinämie mit LDL-Cholesterin-Spiegeln > 5 mmol/l (190 mg/dl) die Verdachtsdiagnose einer familiären Hypercholesterinämie wecken.

► **Epidemiologie und Genetik.** Mit einer Prävalenz von 1 : 200 bis 1 : 500 ist sie eine der häufigsten monogenetischen Erkrankungen überhaupt. Sie ist verursacht durch Mutationen in den Genen für den LDL-Rezeptor (LDLR), APOB oder – sehr selten – PCSK9 oder in noch nicht bekannten Genen. Sie ist autosomal-kodominant vererbt, sodass sich in der Regel in jeder Generation betroffener Familien Angehörige mit ausgeprägter Hypercholesterinämie finden. Für die Beurteilung des Lipidstatus von Kindern und Jugendlichen müssen die deutlich tieferen alters- und geschlechtsabhängigen Perzentilgrenzen beachtet werden.

► **Klinik.** Als Folge der lebenslangen Exposition gegenüber erhöhtem LDL-Cholesterin ist das Herzinfarktrisiko deutlich erhöht. Sowohl in der Eigen- als auch in der Familienanamnese der Patienten gibt es häufig frühzeitige Manifestationen atherosklerotischer Gefäßerkrankungen, insbesondere Herzinfarkt, vor dem 60. Lebensjahr (bei Männern sogar vor dem 50. Lebensjahr). Bei höchstens der Hälfte der betroffenen Patienten finden sich tuberöse Xanthome (► Abb. 37.18a), Sehnenxanthome über den Streckseiten der Gelenke, also an den Dorsalseiten der Finger, über dem Ellenbogen, den Patellar- und Achillessehnen (► Abb. 37.18b). Häufig zeigen sich auch Xanthelasmen (► Abb. 37.18c) an den Augenlidern, die allerdings auch bei Menschen ohne familiäre Hypercholesterinämie oder sogar Normolipidämie gefunden werden. Aber auch ohne Hypercholesterinämie weisen Xanthelasmen auf ein

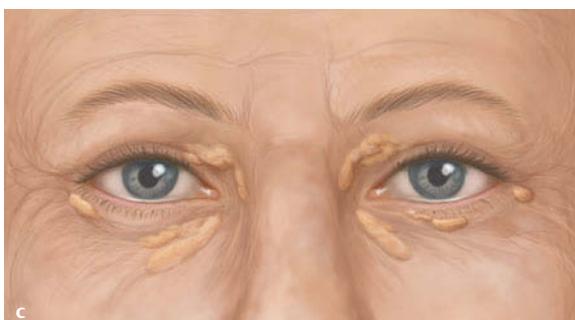
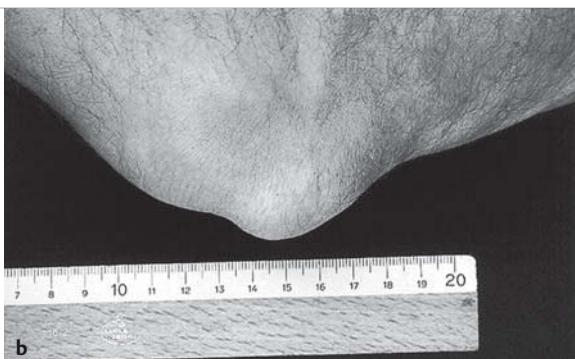


Abb. 37.18 Familiäre Hypercholesterinämie.

- a Tuberöse Xanthome.
- b Sehnenxanthome (Quelle: [21]).
- c Xanthelasmen bei Hypercholesterinämie.

erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hin. Schließlich haben viele Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie einen *Arcus lipoides cornea*. Da sich dieser im höheren Alter bei vielen Menschen entwickelt (*Arcus senilis*) ist er nur bei jüngeren Patienten diagnostisch relevant.

► **Mutationsnachweis.** Die definitive Diagnose familiäre Hypercholesterinämie ergibt sich durch den Nachweis einer funktionell relevanten Mutation in den Genen für LDLR, APOB oder PCSK9. In der Regel sind die Merkmalsträger heterozygot. Mehr als 1000 verschiedene Mutationen im LDLR-Gen sind bekannt. Abgesehen von der Häufung sog. Founder-Mutationen in Exklaven, z. B. bei Buren in Südafrika, Frankokanadiern in Quebec oder Drusen im Libanon, sind die Mutationen sporadisch, sodass in der Regel eine Gensequenzierung erforderlich ist. Anders ist die Situation bei Mutationen im ApoB-Gen. Hier ist eine Mutation im Codon 3500, die zu einem Austausch von Glutamin gegen Arginin führt, das sog. ApoB3 500, gerade in Mitteleuropa relativ häufig, sodass diese Mutation mit einfachen allelspezifischen PCR-Methoden gesucht werden kann. Gain-of-Function-Mutationen in PCSK9 sind eine sehr seltene Ursache einer familiären Hypercholesterinämie und werden allenfalls gesucht, wenn Mutationen in den beiden anderen Genen ausgeschlossen sind.

► **Klinische Algorithmen.** Die Diagnose familiäre Hypercholesterinämie lässt sich auch ohne molekulare Diagnostik ausschließen oder wahrscheinlich machen. Hierfür wurden verschiedene klinische Algorithmen entwickelt, von denen derjenige der Niederländischen Lipidkliniken die solideste Datenbasis hat und inzwischen durch internationale Konsensus-Empfehlungen in Europa propagiert wird (► Tab. 37.103). Die Umsetzung dieses Algorithmus aber auch anderer Algorithmen (z. B. Simon Brooke Register, WHO) erfordert neben der Bestimmung des Lipidstatus eine sorgfältige körperliche Untersuchung nach den Stigmata der familiären Hypercholesterinämie, eine sorgfältige Familienanamnese sowie idealerweise eine systematische Untersuchung weiterer direkter Familienangehöriger, um die Vererbung der Hypercholesterinämie nachzuweisen.

► **Kaskaden-Screening.** Wenn die Diagnose familiäre Hypercholesterinämie gestellt ist, sollte ein sog. Kaskaden-Screening durchgeführt werden, um weitere betroffene Familienmitglieder frühzeitig zu identifizieren. Ziel ist der frühzeitige Beginn einer cholesterinsenkenden Therapie bei diesen Hochrisikopatienten für einen frühen Herzinfarkt.

**Tab. 37.103** Score der Niederländischen Lipidkliniken für die Diagnose der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie [15].

Kriterium	Punkte	
Familienanamnese (maximal 2 Punkte <sup>1)</sup>	Verwandter 1. Grades mit vorzeitiger koronarer Herzkrankheit (KHK) <sup>2</sup>	1
	und/oder Verwandter 1. Grades mit LDL-Cholesterin $\geq 5$ mmol/l ( $> 190$ mg/dl)	1
	Verwandter 1. Grades mit Sehnenxanthomen	2
	und/oder Verwandter 1. Grades mit Arcus lipoides cornea	2
	und/oder Kinder $< 18$ Jahre mit LDL-Cholesterin $> 95$ . Perzentile nach Alter, Geschlecht und Ethnie	2
persönliche Anamnese (maximal 2 Punkte <sup>1)</sup>	vorzeitige KHK <sup>2</sup>	2
	und/oder vorzeitige periphere oder zerebrale Gefäßkrankheit <sup>2</sup>	1
körperliche Unter- suchung (maximal 6 Punkte <sup>1)</sup>	Sehnenxanthome	6
	und/oder Arcus lipoides cornea $< 45$ Jahre	4
LDL-Cholesterin (maximal 8 Punkte <sup>1)</sup>	$> 8,5$ mmol/l ( $> 325$ mg/dl)	8
	$6,5\text{--}8,4$ mmol/l (251–325 mg/dl)	5
	$5,0\text{--}6,4$ mmol/l (191–250 mg/dl)	3
	$4,0\text{--}4,9$ mmol/l (155–190 mg/dl)	1
genetische Unter- suchung (maximal 8 Punkte <sup>1)</sup>	Nachweis funktioneller Mutationen in den Genen für LDLR, APOB oder PCSK9	8
Bewertung (Summe der Punkte)	„definitiv familiäre Hypercholesterinämie“	> 8
	„wahrscheinliche familiäre Hypercholesterinämie“	6–8
	„mögliche familiäre Hypercholesterinämie“	3–5
	„wahrscheinlich keine familiäre Hypercholesterinämie“	< 3

Der Algorithmus gilt nur für Erwachsene.

<sup>1</sup> Benutzung des Algorithmus: pro Gruppe nur einen, nämlich den höchsten, Score verwenden. Wenn z. B. KHK und Sehnenxanthome in der Familiengeschichte vorkommen, nur den Score 2 verwenden. Wenn nur Personen mit erhöhtem LDL-Cholesterin und frühzeitiger KHK vorkommen, jedoch niemand mit Xanthomen und keine Kinder mit Hypercholesterinämie, nur den Score 1 verwenden.

<sup>2</sup> vorzeitige KHK, periphere oder zerebrale Gefäßkrankheit: Männer  $< 60$  Jahre, Frauen  $< 55$  Jahre

APO: Apolipoprotein, LDL: Low Density Lipoprotein, LDLR: LDL-Rezeptor, KHK: koronare Herzkrankheit, PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin-Kexin Typ 9

## Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Extrem erhöhte Konzentrationen von LDL-Cholesterin von > 500 mg/dl (> 13 mmol/l) lassen an eine homozygote familiäre Hypercholesterinämie denken. Bei ihr sind beide Allele des LDL-Rezeptor-Gens von funktionell relevanten Mutationen betroffen. Die Hypercholesterinämie ist am ausgeprägtesten und spricht dann überhaupt nicht auf Statine an, wenn diese Mutationen jegliche Restfunktion des LDL-Rezeptors verhindern. Wenn die mutierten LDLR eine Restfunktion haben, ist die Hypercholesterinämie weniger ausgeprägt und im geringen Maße durch Statine korrigierbar. Die homozygote familiäre Hypercholesterinämie wird häufig bereits bei Kindern diagnostiziert, wenn diese Xanthome und Symptome der Atherosklerose entwickeln. Die definitive Diagnose der homozygoten familiären Hypercholesterinämie erfordert die molekulare Analyse des LDLR-Gens.

Wichtigste Differenzialdiagnosen für die sehr ausgeprägte Hypercholesterinämie sind funktionelle und strukturelle Erkrankungen der Gallenwege, die eine ausgeprägte Cholestase und damit Akkumulation des Lipoprotein X verursachen, z. B. Gallenwegsatresien, Alagille-Syndrom oder Defizienzen von Gallensäuretransportern.

## Rezessive genetische Hypercholesterinämien

Ausgeprägte Hypercholesterinämien, die nicht durch sekundäre Ursachen erklärt sind und für die in Familienuntersuchungen keine vertikale Transmission von einer Generation auf die nächste gezeigt werden kann, wecken den Verdacht auf eine rezessive Hypercholesterinämie. Ursachen hierfür sind die autosomal-rezessive Hypercholesterinämie (ARH), die Sitosterolämie und die Cholesterinester-Speichererkrankung (CESD). Alle Erkrankungen sind sehr selten. An CESD muss vor allem gedacht werden, wenn neben der Hypercholesterinämie auch eine Hepatomegalie oder Fettleber gefunden wird. ARH lässt sich nur durch molekulare Genanalytik diagnostizieren, Sitosterolämie durch den Nachweis stark erhöhter Plasmakonzentrationen von Phytosterolen oder Mutationen in den Genen für ABCG5 oder ABCG8, CESD durch die stark reduzierte Aktivität von lysosomaler saurer Lipase in Blutzellen oder durch Nachweis von Mutationen im LPA-Gen.

## Hyperalphalipoproteinämie

Eine ausgeprägte Hypercholesterinämie kann durch eine starke Erhöhung des HDL-Cholesterin-Spiegels verursacht sein. Sekundäre Ursachen hierfür sind Behandlungen mit Östrogenen, Antiandrogenen, Fibraten oder hochdosierter Nikotinsäure. Bekannte genetische Ursachen sind Mutationen in den Genen des Cholesterinester-Transferproteins (CETP), der endothelialen Lipase (LIPG), der hepatis-

schen Lipase (LIPC), des APOC3 oder des Scavenger Receptor B1 (SCARB1). In Europa sind Mutationen im Gen für APOC3 und LIPG am häufigsten (jeweils ca. 1%). In Japan kommen CETP-Defizienzen gehäuft vor. Mutationen im APOC3 und CETP gehen mit einem verminderter kardiovaskulären Risiko einher, weil sie womöglich auch niedrigere Spiegel an Triglyzeriden bzw. LDL-Cholesterin verursachen. Die sehr seltenen Mutationen in den Genen für LIPC und SCARB1 scheinen eher mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert, zumal sie auch zu erhöhten Konzentrationen von Triglyzeriden bzw. LDL-Cholesterin führen. Mutationen in LIPG haben keinen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko. Die Differenzialdiagnostik des erhöhten HDL-Cholesterins hat insgesamt wenig oder keinen Einfluss auf das klinische Management eines Patienten und ist somit in der Regel nicht indiziert.

## Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a) (Lp(a)) ist ein LDL-ähnliches Lipoprotein das zusätzlich zum ApoB ein Molekül Apolipoprotein (a) enthält. Apo(a) beinhaltet repetitive Kringle-IV-Sequenzen, deren Anzahl genetisch definiert ist und interindividuell stark variiert. LPA-Allele, die für eine hohe Anzahl von Kringle-IV kodieren, bedingen eher niedrige Lp(a)-Konzentrationen, LPA-Allele, die für eine geringe Anzahl von Kringle-IV kodieren, bedingen eher hohe Lp(a)-Konzentrationen. Hohe Lp(a)-Konzentrationen – je nach Empfehlung > 30 mg/l oder > 50 mg/dl – erhöhen die Risiken für Herzinfarkt, Schlaganfall und Aortenklappenverkalkung.

Für die Bestimmung des Lp(a)-Spiegels gibt es 4 Indikationen:

- die Substratifizierung des kardiovaskulären Risikos, insbesondere bei Patienten mit mittlerem oder hohem kardiovaskulärem Risiko
- die Suche nach Risikofaktoren bei Patienten mit frühzeitiger oder durch klassische Risikofaktoren nicht erklärbare Erkrankung an Herzinfarkt, Schlaganfall oder Aortenklappenstenose
- die Differenzialdiagnostik der LDL-Hypercholesterinämie, weil das durch Lp(a) transportierte Cholesterin als LDL-Cholesterin gemessen wird. Als Faustregel gilt, dass 30–40 % der in mg/dl gemessenen Lp(a)-Konzentration zum LDL-Cholesterin beitragen. Bei einer Lp(a)-Konzentration von 100 mg/dl sind 30–40 mg/dl LDL-Cholesterin durch Lp(a) bedingt.
- Der durch Lp(a) verursachte Anteil des LDL-Cholesterins ist durch Statine nicht therapeutisch beeinflussbar. Entsprechend ist die Bestimmung der Lp(a)-Konzentration für die Suche nach Erklärungen ungenügender Statinwirksamkeit indiziert.

Die Lp(a)-Konzentration ist im Wesentlichen genetisch determiniert. Als wichtigste nicht genetische Faktoren erhöhen Niereninsuffizienz, Schilddrüsenunterfunktion sowie Hypogonadismus und Menopause die Lp(a)-Konzen-

tration, allerdings abhängig vom Apo(a)-Genpolymorphismus: Wenn genetisch eine sehr tiefe Lp(a)-Konzentration determiniert ist, werden auch diese sekundären Faktoren nicht wirksam. Wenn genetisch eine mittlere oder gar hohe Lp(a)-Konzentration determiniert ist, können diese Bedingungen zu sehr stark erhöhten Lp(a)-Spiegeln führen.

### 37.4.4 Hypertriglyceridämie

Triglyzeridkonzentrationen zwischen 2 und 10 mmol/l (175–885 mg/dl) werden als milde oder moderate Hypertriglyceridämie bezeichnet und entstehen zumeist durch Vermehrung der Very Low Density Lipoproteine (VLDL). Bei Konzentrationen von mehr als 10 mmol/l (885 mg/dl) liegt eine schwere Hypertriglyceridämie vor, die oft durch das Vorhandensein von Chylomikronen und/oder Chylomikronen-Remnats gekennzeichnet ist.



#### Merke

Die moderate Hypertriglyceridämie erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, die schwere Hypertriglyceridämie das Risiko einer akuten Pankreatitis.

► Abb. 37.19 zeigt einen klinischen Pfad zur Abklärung der Hypercholesterinämie.

### Milde und moderate Hypertriglyceridämie

Die Plasmakonzentration der Triglyzeride wird sehr viel stärker als die des Cholesterins durch Lebensstil, Ernährung, Hormone, Medikamente und Komorbiditäten beeinflusst. Milde und moderate Hypertriglyceridämien haben oft einen polygenen Hintergrund: Auf dem Boden von Mutationen und Polymorphismen in mehreren von mindestens 30 verschiedenen Suszeptibilitätsgenen führen Adipositas, körperliche Inaktivität, eine hyperkalorische, an gesättigten Fettsäuren und Kohlenhydraten reiche Ernährung, Alkoholkonsum, Insulinresistenz, bestimmte Medikamente und Hormone zur Hypertriglyceridämie (► Tab. 37.104). Somit spielen Anamnese des Lebensstils, der Ernährungsweise und des Medikamentenkonsums sowie (Labor-)Untersuchungen zum Ausschluss von Grunderkrankungen (s. ► Tab. 37.102) eine zentrale Rolle in der Differenzialdiagnostik. Genetische Untersuchungen sind in der Regel nicht indiziert.

### Schwere Hypertriglyceridämie

► **Monogenetisch bedingt.** Bei Patienten mit schwerer Hypertriglyceridämie, insbesondere Chylomikronämie, muss an eine monogenetische Ursache gedacht werden, vor allem wenn die Hypertriglyceridämie bereits im Kin-

desalter manifestiert ist oder in der Anamnese gehäuft abdominale Krisen und akute Pankreatitiden berichtet werden oder sich bei der körperlichen Untersuchung eruptive Xanthome finden (► Abb. 37.20). Dies gilt nicht nur für die sehr seltene Hyperlipoproteinämie Typ I nach Fredrickson mit ausschließlicher Chylomikronenvermehrung, sondern auch für die häufigere Typ-V-Hyperlipoproteinämie, bei der auch VLDL und Remnats vermehrt sind. Ursache ist die fehlende oder stark gestörte Lipolyse von Triglyzeriden in Chylomikronen und VLDL durch die Lipoproteinlipase (LPL) infolge von funktionellen Mutationen in den Genen für LPL selbst oder für Kofaktoren, die für die Prozessierung oder Aktivierung der LPL nötig sind: APOC2, APOA5, GPIHBP1, LMF1, oder GPD1. Die Diagnose wird heute genetisch gestellt. Die Bestimmung der LPL-Aktivität im Postheparinplasma ist weder spezifisch noch sensitiv, weil sie genetische und erworbene LPL-Defizienz nicht sicher differenziert und einen Kofaktorenmangel übersieht.

► **Polygenetisch und multifaktoriell bedingt.** Viel häufiger haben schwere Hypertriglyceridämien und Typ-V-Chylomikronämien eine polygenetische und multifaktorielle Ursache. Bei genetischer Vorbelastung exazerbiert die Hypertriglyceridämie unter dem Einfluss von Komorbiditäten, Lebensstilfaktoren oder Medikamenten. Somit sollen auch bei Chylomikronämie zuerst sekundäre Ursachen ausgeschlossen werden (s. ► Tab. 37.102). Die häufigsten auslösenden Komorbiditäten einer schweren Hypertriglyceridämie sind schlecht kontrollierter Diabetes mellitus Typ 2 und übermäßiger Alkoholkonsum.

### 37.4.5 Gemischte Hyperlipidämie

Eine gemischte Hyperlipidämie kann bedingt sein durch parallele Vermehrung der triglyzeridreichen VLDL und cholesterinreichen LDL (Typ IIb nach Fredrickson) oder durch die Vermehrung von triglyzerid- und cholesterinreichen Remnats von Chylomikronen und VLDL, d. h. Typ-III- und Typ-V-Hyperlipoproteinämien nach Fredrickson.

### Sekundäre gemischte Hyperlipidämien

Die sekundären Ursachen einer LDL-Hypercholesterinämie (s. Kap. 37.4.3) können auch zur Ausprägung einer gemischten Hyperlipidämie mit VLDL- und LDL-Vermehrung (Typ IIb) führen, vor allem wenn zusätzliche Faktoren hinzukommen, welche die Ausbildung einer Hypertriglyceridämie befördern (Ernährung, Adipositas, Alkohol, bestimmte Medikamente). Darüber hinaus gibt es Grundkrankheiten, für welche die gemischte Hyperlipidämie pathognomonisch ist, z. B. das nephrotische Syndrom. Immunsuppressiva und antiretrovirale HIV-Medikamente führen als Nebenwirkung zur gemischten Hyperlipidämie.

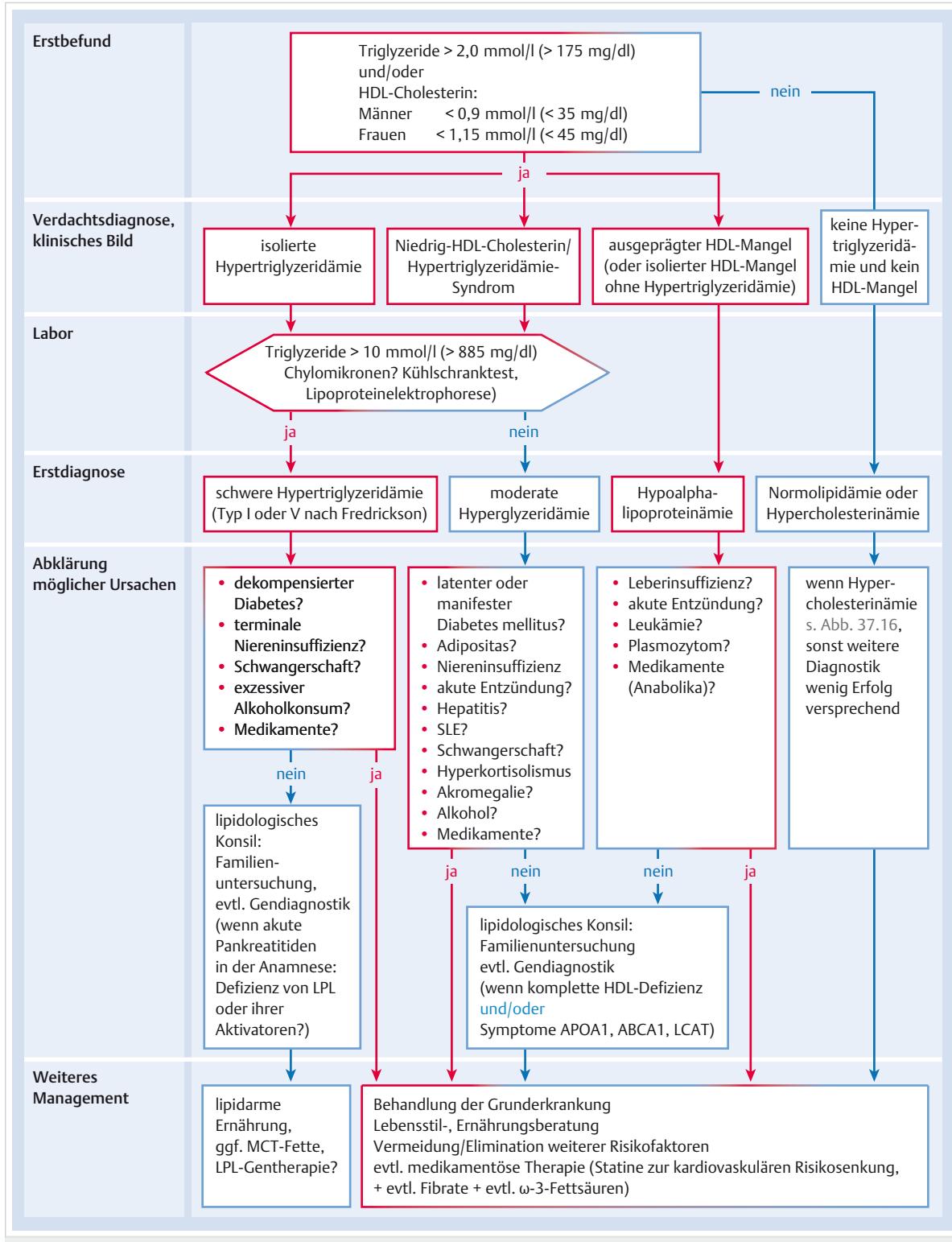


Abb. 37.19 Klinischer Pfad zur Abklärung ausgeprägter Hypertriglyceridämien oder HDL-Mangel-Zustände. ABC: ATP-Bindungskassettentransporter, APO: Apolipoprotein, GPD1: Glycerol-3-phosphate-Dehydrogenase, GPIHBP1: GPI-verankertes HDL-Bindungsprotein 1, HDL: High Density Lipoprotein, LCAT: Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase, LDL: Low Density Lipoprotein, LDLR: LDL-Rezeptor, LMF1: Lipase Maturation Factor 1, LPL: Lipoproteinlipase, MCT: mittelketige Triglyzeride, SLE: systemischer Lupus erythematoses; [11].

Tab. 37.104 Ursachen moderater und schwerer Hypertriglyceridämien.

	Ätiologie	milde oder moderate Hypertriglyceridämie (2–10 mmol/l, 175–885 mg/dl)	schwere Hypertriglyceridämie (> 10 mmol/l, > 885 mg/dl)
genetische Ursachen	polygen: Mutationen in Suszeptibilitätsgenen	+	
	monogen: biallelische Funktionsverlust-Mutationen in den Genen für LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1 oder GPD1		+
	monogen (monoallelische Funktionsverlust-Mutationen in den Genen für LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1 oder GPD1) oder polygen plus sekundäre Faktoren (s. u.)	+	+
Störungen des Glukosestoffwechsels oder der Insulinwirkung	manifester, schlecht kontrollierter Diabetes mellitus Typ 2	+	+
	Bedingungen mit erhöhtem Risiko für Diabetes (Impaired fasting Glucose, Glukoseintoleranz, metabolisches Syndrom, Insulinresistenz und Hyperinsulinämie, abdominale Adipositas)	+	
	Lipodystrophie-Syndrome	+	+
Nephropathie	Glykogenose Typ I	+	+
	milde oder moderate Niereninsuffizienz	+	
	schwere oder terminale Niereninsuffizienz	+	+
	Hämodialyse	+	+
	Peritonealdialyse	+	
Entzündungen oder Infektionen	Nierentransplantation	+	
	nephrotisches Syndrom	+	
endokrine Ursachen	systemischer Lupus erythematoses	+	+
	akute Hepatitis, AIDS	+	
Lebensstil und Ernährung	Schwangerschaft	+	+
	Hyperkortisolismus	+	+
	Hypothyreose	+	
	Akromegalie	+	
Medikamente	körperliche Inaktivität	+	
	hyperkalorische Ernährung mit hohem Fettgehalt oder hohem glykämischen Index	+	
	Alkohol (Frauen/Männer: 1/2 oder mehr Einheiten pro Tag)	+	+
Medikamente	Thiaziddiuretika, nicht selektive Betablocker, Antipsychotika der 2. Generation (z. B. Olanzapin, Clozapin), HIV-Protease-Inhibitoren, Cyclophosphamid, Asparaginase	+	
	Glukokortikoide, orale Östrogene, Tamoxifen, Retinoide	+	+

AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome, APO: Apolipoprotein, GPD1: Glycerol-3-phosphate-Dehydrogenase, GPIHBP1: GPI-verankertes HDL-Bindungsprotein 1, HIV: humanes Immundefizienz-Virus, LMF1: Lipase Maturation Factor 1, LPL: Lipoproteinlipase



Abb. 37.20 Eruptive Xanthome bei einem Patienten mit Chylomikronämie.

Schwere gemischte Hyperlipidämien mit Vermehrung von Chylomikronen, VLDL und Remnents (Typ V, Triglyceride  $> 10 \text{ mmol/l}$ ) sind häufig durch Komorbiditäten oder Medikamente ausgelöst (s. ▶ Tab. 37.104). Häufigste Ursachen sind schlecht eingestellter Diabetes mellitus, fortgeschrittene Niereninsuffizienz, Hyperkortisolismus, Schwangerschaft, übermäßiger Alkoholkonsum, Behandlung mit hochdosierten Glukokortikoiden, oralen Östrogenen, oder Retinoiden.

## Familäre kombinierte Hyperlipidämie

Eine gemischte Hyperlipidämie mit VLDL- und LDL-Vermehrung (Typ IIb) wird oft fälschlicherweise mit einer familiären kombinierten Hyperlipidämie gleichgesetzt. Ein Lipidstatus bei einem einzelnen Patienten reicht nicht für diese Diagnose. Vielmehr müssen sekundäre Ursachen der Hyperlipidämie ausgeschlossen und in einer Familienuntersuchung die Vererbung der Dyslipidämie von Generation zu Generation gezeigt werden. Es müssen mehrere direkte Verwandte mit Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie oder gemischter Hyperlipidämie identifiziert werden. Bislang gibt es keine bekannte spezifische monogenetische Ursache für die familiäre kombinierte Hyperlipidämie. Deshalb sowie wegen der eingeschränkten Penetranz und des häufigen Mitbefundes sekundärer Ursachen oder von Mutationen, die auch isolierte Hypercholesterinämie oder Hypertriglyceridämie auslösen, ist umstritten, ob die familiäre kombinierte Hyperlipidämie als Entität existiert.

## Typ-III-Hyperlipidämie

Die Typ-III-Hyperlipidämie ist durch die Vermehrung von Chylomikron- und VLDL-Remnents gekennzeichnet, die wegen ihrer elektrophoretischen Mobilität als  $\beta$ -VLDL bezeichnet werden. Jede gemischte Dyslipidämie mit Gesamtcholesterin- und Triglyceridkonzentrationen jeweils  $> 300 \text{ mg/dl}$  ( $> 7,8 \text{ bzw. } > 3,4 \text{ mmol/l}$ ) weckt den Verdacht auf eine Typ-III-Hyperlipidämie, insbesondere

wenn die in mg/dl gemessenen Konzentrationen des Gesamtcholesterins und der Triglyceride ähnlich hoch sind (oder die in mmol/l gemessene Konzentration des Gesamtcholesterins doppelt so hoch wie die der Triglyceride ist). Im Unterschied zur Typ-V-Hyperlipoproteinämie ist die Triglyceridkonzentration in der Regel  $< 12 \text{ mmol/l}$  ( $< 1000 \text{ mg/dl}$ ). In der Lipoproteinelektrophorese findet sich eine sog. breite Beta-Bande.

► **Ursachen.** Ursache und deshalb diagnostisch bedeutsam sind genetische Varianten des ApoE. Die häufigste Ursache der Typ-III-Hyperlipoproteinämie ist die Homozygotie für ApoE2, die bei 1–2 % der mitteleuropäischen Bevölkerung vorkommt. Diese rezessiv vererbte Form der Typ-III-Hyperlipoproteinämie hat eine geringe Penetranz, sodass sich letztlich bei weniger als 1 % der ApoE2-Homozygoten eine Typ-III-Hyperlipidämie manifestiert, zumeist induziert durch zusätzliche Erkrankungen mit Einfluss auf den Lipidstoffwechsel wie Hypothyreose oder Diabetes mellitus. Noch viel seltener ist die dominante Form der Typ-III-Hyperlipoproteinämie, die durch seltene Varianten des ApoE verursacht wird, z. B. ApoE3 (Leiden).

Die Typ-III-Hyperlipoproteinämie manifestiert sich normalerweise im mittleren oder höheren Erwachsenenalter. Einige wenige Fälle, die im jugendlichen oder jüngeren Erwachsenenalter manifest werden, lassen an seltene ApoE-Varianten (die dominanten Formen der Typ-III-Hyperlipoproteinämie) oder an außerordentliche Komorbiditäten (z. B. zusätzliche LDLR-Defekte) als auslösende Faktoren denken.

► **Klinik.** Patienten mit Typ-III-Hyperlipoproteinämie haben ein stark erhöhtes Risiko für koronare, periphere und zerebrale atherosklerotische Erkrankungen. Bei zwei Dritteln der Patienten finden sich tuberöse Xanthome oder Sehnenxanthome. Pathognomonisch, aber nur bei etwa der Hälfte der Patienten vorhanden, sind planare Xanthome in den Hand- oder Fußflächen (▶ Abb. 37.21).

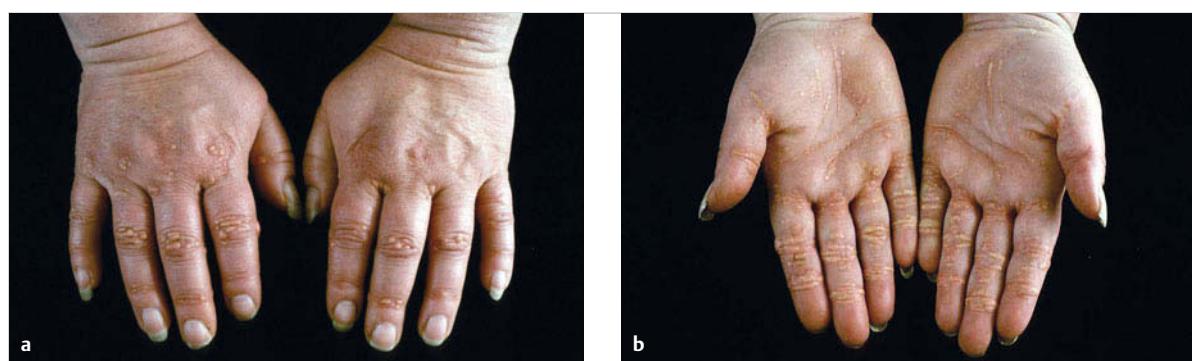


Abb. 37.21 Xanthome bei einer Patientin mit Typ-III-Hyperlipoproteinämie.

a Tuberöse Xanthome auf dem Handrücken.

b Planare Handlinienxanthome.

► **Diagnostik.** Die Diagnose der Typ-III-Hyperlipoproteinämie erfordert den Nachweis der ausgeprägten gemischten Hyperlipidämie (ggf. inklusive der  $\beta$ -VLDL durch die Lipoproteinelektrophorese) sowie der Homozygotie für APOE2 bzw. einer funktionellen seltenen Mutation im APOE-Gen.

### 37.4.6 HDL-Mangel

Niedriges HDL-Cholesterin, d. h.  $< 1,05 \text{ mmol/l}$  ( $< 40 \text{ mg/dl}$ ) bei Männern oder  $< 1,15 \text{ mmol/l}$  ( $< 45 \text{ mg/dl}$ ) bei Frauen, findet sich häufig gemeinsam mit Hypertriglyceridämie, sodass dann die in Kap. 37.4.4 beschriebenen primären und sekundären Ursachen abzuklären sind.

Wegen ihres häufigen Zusammentreffens sind die klinischen Pfade für die Abklärung von niedrigem HDL-Cholesterin und Hypertriglyceridämie gemeinsam in ► Abb. 37.19 dargestellt.

### Sekundärer HDL-Mangel

Bei niedrigem HDL-Cholesterin sollte ein manifester oder latenter Diabetes mellitus auch gesucht werden, wenn eine Hypertriglyceridämie nicht oder nur moderat ausgeprägt vorliegt. HDL ist ein negativer Akute-Phase-Marker, sodass bei niedrigem HDL-Cholesterin akute Entzündungen und auch Malignome gesucht werden sollten. HDL werden in der Leber und im Dünndarm produziert, sodass Erkrankungen, welche die Syntheseleistungen dieser Organe einschränken, zu ausgeprägtem HDL-Mangel führen, also Leberzirrhose, akutes Leberversagen, hypoxische Leberschädigungen z. B. bei Rechtsversagen oder entzündliche Darmkrankungen. Unter den Medikamenten führen Androgene und Anabolika sowie Probucol zu den stärksten Absenkungen des HDL-Cholesterins.

### Monogenetische Ursachen der HDL-Cholesterin-Erniedrigung

#### Merke



Genetisch bedingte Erniedrigungen des HDL-Cholesterins sind am häufigsten durch Mutationen in den Genen für APOA-I (APOA1), Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) oder ATP-Bindungskassettentransporter A1 (ABCA1) verursacht.

Heterozygoten für Mutationen in einem dieser Gene kommen mit einer kumulativen Häufigkeit von ca. 1 % in der dänischen Bevölkerung vor. Die heterozygoten Mutationsträger sind in der Regel klinisch unauffällig. Trotz stark erniedrigten HDL-Cholesterins scheint das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöht. Klinisch relevant sind komplexe HDL-Defizienz-Syndrome als Folge biallelischer Mutationen in den Genen für APOA1, LCAT oder ABCA1

sowie Heterozygoten für Strukturvarianten des APOA-I, die Amyloid bilden.

*Familiäre Amyloidosen*, die durch Mutationen im APOA1-Gen bedingt sind, sind deutlich seltener als die durch Transthyretin-Varianten verursachten. Das APOA-I-Amyloid akkumuliert in verschiedenen Organen, vor allem Nieren und Leber, aber auch Magen-Darm-Trakt, Hoden, Ovar, Uterus, Herz, Aorta, Kehlkopf, Gaumen, peripheren Nerven oder Haut. Nicht alle mit Amyloidose assoziierten ApoA-I-Varianten sind mit niedrigem HDL-Cholesterin assoziiert.

*Homozygoten* oder *kombinierte Heterozygoten* für Mutationen in den Genen für APOA1, LCAT oder ABCA1 führen zu einer kompletten HDL-Defizienz mit HDL-Cholesterin-Konzentrationen unter  $10 \text{ mg/dl}$  ( $< 0,3 \text{ mmol/l}$ ). Aus der Häufigkeit der Heterozygoten ergibt sich eine erwartete Prävalenz von jeweils 1–2/Million.

► **Klinik.** Die klinische Symptomatik von ApoA-I- und LCAT-Defizienz ist sehr charakteristisch, die der ABCA1-Defizienz (= Tangier-Krankheit) variabel.

- Patienten, die 2 Nullallele des *APOA1-Gens* tragen und somit kein ApoA-I sezernieren, zeigen typischerweise planare Xanthome, die in einigen Fällen sehr diskret sind, in anderen aber auch die gesamte Haut bedecken. Viele dieser Patienten erkranken frühzeitig an atherosklerotischen Gefäßerkrankungen. Wenn mindestens eines der beiden mutierten Allele eine Missense-Mutation trägt und die Sekretion eines strukturell veränderten ApoA-I bewirkt, präsentieren sich die Patienten mit Korneatrübungen. Das kardiovaskuläre Risiko ist ungewiss.
- Patienten mit 2 mutierten *LCAT-Allelen* entwickeln mit zunehmendem Lebensalter ausgeprägter werdende Korneatrübungen. In jungen Lebensjahren sind sie nur durch Spaltlampenuntersuchung nachweisbar. Ab dem mittleren Lebensalter werden sie durch bloße Inspektion der Augen erkannt. Bei vorhandener Restaktivität der LCAT sind Korneatrübungen und HDL-Defizienz die einzigen Symptome. Diese partielle LCAT-Defizienz wird auch Fischaugenkrankheit genannt. Bei kompletter LCAT-Defizienz entwickeln die Patienten eine Nephropathie mit Proteinurie, Hämaturie und eingeschränkter glomerulärer Filtration. Die Nephropathie ist progredient und erfordert letztlich häufig eine Nierenersatztherapie. Parallel entwickeln viele Patienten eine hämolytische Anämie, die durch das Auftreten sog. Schießscheibenzellnen charakterisiert ist.
- Die *Tangier-Krankheit* von Patienten mit 2 mutierten Allelen des *ABCA1* ist klinisch sehr variabel. Das klassische Symptom sind vergrößerte orangefarbene Tonsillen, die aber bei vielen Patienten schon im Kindesalter ohne Diagnosestellung entfernt wurden. Zwei Drittel der Tangier-Patienten zeigen eine periphere sensorische Neuropathie. In den leichtesten Fällen wird sie nur durch neurophysiologische Untersuchungen

entdeckt. In den ausgeprägtesten Fällen wird die Lebensqualität durch Paresen der Arme und Beine oder des N. facialis sowie Mutilationen deutlich eingeschränkt. Weitere häufige Symptome, die die Patienten in medizinische Behandlung führen, sind Hepatomegalie, Splenomegalie, frühzeitige Atherosklerose und Thrombozytopenie. Etliche Patienten sind abgesehen von der HDL-Defizienz asymptomatisch und fallen nur zufällig durch nicht messbares HDL-Cholesterin bei Vorsorgeuntersuchungen auf.

### 37.4.7 Hypo- und Abetalipoproteinämie

► **Hypobetalipoproteinämie.** Sehr niedrige Konzentrationen von LDL-Cholesterin, Triglyzeriden und ApoB werden als Hypobetalipoproteinämie bezeichnet. Häufig ist die Hypobetalipoproteinämie Folge intensiver lipidsenkender Therapien mit Statinen, Ezetimib und – neuerdings – PCSK9-Inhibitoren. Wenn sie als Zufallsbefund bei einem ansonsten asymptomatischen und unbehandelten Menschen entdeckt wird, ist die Hypobetalipoproteinämie nicht selten familiär und Folge von Nonsense-Mutationen im APOB-Gen oder von Funktionsverlust-Mutationen in den Genen von PCSK9 oder ANGPTL3. Diese sind in der Regel ohne klinische Konsequenz oder zeigen sogar ein geringes kardiovaskuläres Risiko und eine höhere Lebenserwartung an. Patienten mit Hypobetalipoproteinämie aufgrund von Nonsense-Mutationen im APOB-Gen werden nicht selten durch Steatorrhö oder eine progrediente Fettlebererkrankung symptomatisch. Schließlich werden niedrige LDL-Cholesterin-Konzentrationen bei einigen Patienten mit schweren Grunderkrankungen gefunden, die entweder die Synthese von Lipoproteinen einschränken (Leberinsuffizienz, Kachexie) oder den Katabolismus der LDL verstärken (vor allem Karzinome).

► **Abetalipoproteinämie.** Die sehr seltene Abetalipoproteinämie manifestiert sich zumeist bereits im Kindes- oder Jugendlichenalter. Die klinische Symptomatik ist variabel und umfasst Friedreich-Ataxie, Retinitis pigmentosa, Steatorrhö, Fettleber, Akanthozytose und hämorrhagische Diathese. Die klassische Abetalipoproteinämie aufgrund von homozygoten oder kombiniert heterozygoten Mutationen im Gen für mikrosomales Triglyceridtransferprotein (MTP) ist rezessiv vererbt. Die homozygote Hypobetalipoproteinämie, die klinisch nicht von der Abetalipoproteinämie unterschieden werden kann, ist autosomal-kodominant vererbt. Das Fehlen von MTP oder ApoB verhindert die Produktion und Sekretion von Chylomikronen, VLDL und LDL. Als sekundäre Folge davon sind Resorption und Transport der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K gestört. Der Mangel an Vitamin E wurde für die neurologischen Symptome verantwortlich gemacht, der Mangel an Vitamin K für die Gerinnungsstörungen.

### Literatur

- [1] Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia – current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 352–362
- [2] Brouwers MC, van Greevenbroek MM, Stehouwer CD et al. The genetics of familial combined hyperlipidaemia. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 352–362
- [3] Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016 Aug 27. pii: ehw272. [Epub ahead of print] No abstract available. PMID: 27567407
- [4] Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32: 1345–1361
- [5] Christoffersen M, Frikke-Schmidt R, Schnohr P et al. Xanthelasmata, arcus cornea, and ischaemic vascular disease and death in general population: prospective cohort study. *BMJ* 2011; 343: d5497
- [6] Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014; 35: 2146–2157
- [7] de Graaf J, Couture P, Sniderman A. A diagnostic algorithm for the atherogenic apolipoprotein B dyslipoproteinemias. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 608–618
- [8] Escolà-Gil JC, Quesada H, Julve J et al. Sitosterolemia: diagnosis, investigation, and management. *Curr Atheroscler Rep* 2014; 16: 424
- [9] Gregorini G, Izzi C, Ravani P et al. Tubulointerstitial nephritis is a dominant feature of hereditary apolipoprotein A-I amyloidosis. *Kidney Int* 2015; 87: 1223–1229
- [10] Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 655–666
- [11] Hofmann W, Aufenanger J, Hoffmann G, Hrsg. Klinikhandbuch Labor-diagnostische Pfade: Einführung – Screening – Stufendiagnostik. 2. Aufl. Berlin: De Gruyter; 2014
- [12] Hopkins PN, Brinton EA, Nanjee MN. Hyperlipoproteinemia type 3: the forgotten phenotype. *Curr Atheroscler Rep* 2014; 16: 440
- [13] Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG et al. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 32–41
- [14] Lee J, Hegele RA. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *J Inher Metab Dis* 2014; 37: 333–339
- [15] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478–3490
- [16] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844–2853
- [17] Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. Fasting Is Not Routinely Required for Determination of a Lipid Profile: Clinical and Laboratory Implications Including Flagging at Desirable Concentration Cutpoints – A Joint Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2017; 38: 2844–2853

- rosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Eur J Heart 2016; 37: 1944–1958
- [18] Oldoni F, Sinke RJ, Kuivenhoven JA. Mendelian disorders of high-density lipoprotein metabolism. Circ Res 2014; 114: 124–142
- [19] Rader DJ, deGoma EM. Approach to the patient with extremely low HDL-cholesterol. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 3 399–3 407
- [20] Reynolds T. Cholesteryl ester storage disease: a rare and possibly treatable cause of premature vascular disease and cirrhosis. J Clin Pathol 2013; 66: 918–923
- [21] Richter WO, von Eckardstein A. Fettstoffwechsel. In: Siegenthaler W, Blum HE, Hrsg. Klinische Pathophysiologie. 9. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2006: 139–163
- [22] Robert Koch-Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerungsbezogene Verteilungswerte ausgewählter Laborparameter aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) Berlin: Robert Koch-Institut; 2009. Im Internet: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS\\_Laborparameter.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Laborparameter.pdf?__blob=publicationFile); Stand: 28.05.2016
- [23] Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. Lancet 2012; 380: 572–580
- [24] von Eckardstein A. Differential diagnosis of familial high density lipoprotein deficiency syndromes. Atherosclerosis 2006; 186: 231–239
- [25] Wiegman A, Gidding SS, Watts GF et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J 2015; 36: 2425–2437

**Teil VII**  
**Anhang**

**VII**

# Kapitel 38

## Anhang



## 38 Anhang

Tab. 38.1 W. Siegenthaler, Hrsg. Differentialdiagnose innerer Krankheiten, 17. Aufl.; 1993.

Kapitel-nummer	Kapiteltitel	Autoren
1	Allgemeine Gesichtspunkte zu Diagnose und Differentialdiagnose	W. Siegenthaler, M. Vogt, G. Siegenthaler-Zuber
2	Anamnese, klinischer Blick und wichtige subjektive Symptome	W. Siegenthaler, J. Steurer, M. Vogt
3	Wichtige objektive Symptome	W. Siegenthaler, M. Vogt, G. Siegenthaler-Zuber
4	Anämien	K. Rhyner
5	Hämorrhagische Diathesen	K. Rhyner, R. Streuli
6	Status febrilis	R. Lüthy, A. Fontana, W. Siegenthaler
7	Einteilung der Kopfschmerzen	V. Henn
8	In der Halsregion lokalisierte Erkrankungen	H. Vetter, W. Vetter
9	Dyspnoe infolge Erkrankungen der Lunge	T. C. Medici
10	Dyspnoe infolge Erkrankungen des Herzens	H. P. Krayenbühl
11	Zyanose	W. Rutishauser, H. O. Hirzel
12	Herzrhythmusstörungen	M. Rothlin, E. Fischer
13	Schmerzen im Bereich des Thorax	O. Hess, W. Vetter
14	Hypertonie	W. Siegenthaler, U. Kuhlmann
15	Hypotonie	U. Kuhlmann, W. Siegenthaler
16	Lungenverschattungen	T. C. Medici, W. Siegenthaler
17	Hilusvergrößerung	T. C. Medici
18	Vergrößerte Lymphknoten	R. Streuli, G. Keiser
19	Splenomegalie	R. Streuli, G. Keiser
20	Schmerzen im Bereich des Abdomens	R. Ammann
21	Diarrhoea	R. Ammann
22	Obstipation	R. Ammann
23	Ikterus	R. Ammann
24	Dysphagie	R. Ammann
25	Pathologische Urinbefunde und Zeichen abnormer Nierenfunktion	U. Kuhlmann, B. Truniger
26	Ödeme	A. Bollinger, W. Siegenthaler
27	Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts	U. Kuhlmann, W. Siegenthaler
28	Schmerzen bei Erkrankungen der Gefäße	A. Bollinger
29	Schmerzen bei Erkrankungen der Gelenke	G. Siegenthaler-Zuber, P. Greminger
30	Schmerzen bei Erkrankungen der Knochen	W. Vetter, H. Vetter
31	Sensomotorische Störungen	V. Henn
32	Synkopale Zustände	W. Siegenthaler, P. Greminger, G. Siegenthaler-Zuber
33	Komatöse Zustände	G. Siegenthaler-Zuber, P. Greminger
34	Anfallsweise auftretende Erkrankungen	G. Siegenthaler-Zuber, P. Greminger
35	Differentialdiagnostische Bedeutung wichtiger biochemischer Serumwerte	U. Kuhlmann

**Tab. 38.2** W. Siegenthaler, Hrsg. Differentialdiagnose innerer Krankheiten, 18. Aufl.; 2000.

Kapitel-nummer	Kapiteltitel	Autoren
1	Allgemeine Gesichtspunkte zu Diagnose und Differentialdiagnose	W. Siegenthaler, M. Vogt, G. Siegenthaler-Zuber
2	Anamnese, klinischer Blick und wichtige subjektive Symptome	W. Siegenthaler, J. Steurer, M. Vogt
3	Wichtige objektive Symptome	W. Siegenthaler, M. Vogt, G. Siegenthaler-Zuber
4	Status febrilis	R. Weber, R. Lüthy, A. Fontana, W. Siegenthaler
5	Kopf- und Gesichtsschmerzen sowie Neuralgien	K. Hess
6	Schmerzen im Bereich des Thorax	O. Hess, W. Vetter
7	Schmerzen im Bereich des Abdomens	D. Moradpour, R. Ammann, H. E. Blum
8	Schmerzen im Bereich der Extremitäten und der Wirbelsäule	W. Siegenthaler
9	Schmerzen bei Erkrankungen der Gefäße	U. Hoffmann, A. Bollinger
10	Schmerzen bei Erkrankungen der Gelenke	P. Greminger, B. A. Michel, G. Siegenthaler-Zuber
11	Schmerzen bei Erkrankungen der Knochen	W. Vetter, H. Vetter
12	Ödeme	U. Hoffmann, A. Bollinger, W. Siegenthaler
13	Anämien	G. Keiser, K. Rhyner
14	Erkrankungen des leukozytären Systems, vergrößerte Lymphknoten und Splenomegalie	G. Keiser, R. Streuli
15	Hämorrhagische und trombophile Diathesen	K. Rhyner, R. Streuli
16	In der Halsregion lokalisierte Erkrankungen	H. Vetter, W. Vetter
17	Husten, Auswurf und Dyspnoe	T. C. Medici
18	Lungenverschattungen	T. C. Medici, W. Siegenthaler
19	Hilusvergrößerung	T. C. Medici
20	Dyspnoe infolge Erkrankungen des Herzens	W. Rutishauser, H. O. Hirzel, H. P. Krayenbühl
21	Zyanose	W. Rutishauser, H. O. Hirzel
22	Herzrhythmusstörungen	M. Rothlin, E. Fischer
23	Hypertonie	U. Kuhlmann, W. Siegenthaler
24	Hypotonie	U. Kuhlmann, W. Siegenthaler
25	Ikterus	D. Moradpour, R. Ammann, H. E. Blum
26	Dysphagie	M. Fried, R. Ammann
27	Diarrhöen	M. Fried, R. Ammann
28	Obstipation	M. Fried, R. Ammann
29	Pathologische Urinbefunde und Zeichen abnormer Nierenfunktion	U. Kuhlmann
30	Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts	U. Kuhlmann und W. Siegenthaler
31	Arm-, Bein- und Rumpfschmerzen neurogener Art	K. Hess
32	Schwindel	U. Schwarz, W. Steurer, R. Candinas
33	Synkopale Zustände	P. Greminger, W. Siegenthaler, G. Siegenthaler-Zuber
34	Komatöse Zustände	P. Greminger, G. Siegenthaler-Zuber
35	Anfallsweise auftretende Erkrankungen	P. Greminger, G. Siegenthaler Zuber
36	Differentialdiagnostische Bedeutung wichtiger biochemischer Serum-werte	U. Kuhlmann

**Tab. 38.3** W. Siegenthaler, Hrsg. Siegenthalers Differenzialdiagnose, 19. Aufl.; 2005.

Kapitel-nummer	Kapiteltitel	Autoren
1	Allgemeine Aspekte zu Diagnose und Differenzialdiagnose	M. Battegay, B. Martina, E. Battegay
2	Anamnese, klinischer Blick und wichtige subjektive Symptome	E. Battegay, S. Hunziker, G. A. Spinas
3	Haut und äußeres Erscheinungsbild	S. Lautenschlager, M. Battegay, G. A. Spinas
4	Status febrilis	R. Weber, A. Fontana
5	Kopf- und Gesichtsschmerzen sowie Neuralgien	K. Hess
6	Schmerzen im Bereich des Thorax	F. R. Eberli, E. W. Russi
7	Schmerzen im Bereich des Abdomens	D. Moradpour, H. E. Blum
8	Arm- und Beinschmerzen neurogener Art	K. Hess
9	Schmerzen bei Erkrankungen der Gefäße	U. Hoffmann, F. Tató
10	Schmerzen bei Erkrankungen der Gelenke	P. Greminger, B. A. Michel
11	Schmerzen bei Erkrankungen der Knochen	A. Aeschlimann, M. E. Kraenzlin
12	Generalisierte und lokalisierte Ödeme	U. Hoffmann, F. Tató
13	Anämien	P. E. Peghini, A. Knuth, J. Fehr
14	Neoplasien der Hämatopoiese, maligne Lymphome, Lymphadenopathie und Splenomegalie	U. Schanz, D. Jäger, J. Fehr
15	Hämorrhagische und trombophile Diathesen	E. Bächli, T. Bombeli
16	Erkrankungen in der Halsregion	G. A. Spinas, P. Ott
17	Husten, Auswurf und Dyspnoe	E. W. Russi, K. E. Bloch
18	Lungenverschattungen	K. E. Bloch, E. W. Russi
19	Hilusvergrößerung	E. W. Russi, K. E. Bloch
20	Durch kardiovaskuläre Erkrankungen bedingte Dyspnoe	F. R. Eberli
21	Zyanose	E. Oechslin
22	Herzrhythmusstörungen	C. Scharf, F. Duru
23	Hypertonie	P. Greminger, C. Schmid, R. Wüthrich
24	Hypotonie	P. Greminger, C. Schmid
25	Ikterus	D. Moradpour, H. E. Blum
26	Dysphagie	M. Fried, W. Schwizer
27	Diarrhöen	M. Fried, P. Bauerfeind, B. Müllhaupt
28	Obstipation	M. Fried, M. Thumshirn
29	Abnorme Nierenfunktion	R. P. Wüthrich, H.-P. Marti
30	Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes	T. Fehr, R. P. Wüthrich
31	Schwindel und synkopale Zustände	U. Schwarz, C. Scharf, P. Greminger
32	Komatöse Zustände	P. Greminger, C. L. Bassetti, G. A. Spinas, H. Kupferschmidt
33	Differenzialdiagnostik der Ergebnisse häufiger Laboruntersuchungen	A. von Eckardstein

**Tab. 38.4** E. Battegay, Hrsg. Siegenthalers Differenzialdiagnose, 20. Aufl.; 2013.

Kapitel-nummer	Kapiteltitel	Autoren
1	Allgemeine Aspekte zu Diagnose und Differenzialdiagnose	M. Battegay, B. Martina, E. Battegay
2	Anamnese, klinischer Blick, Check-up	L. Zimmerli, S. Hunziker, G. A. Spinas, E. Battegay
3	Haut und äußeres Erscheinungsbild	S. Lautenschlager, G. A. Spinas
4	Status febrilis	R. Weber, A. Fontana
5	Kopf- und Gesichtsschmerzen sowie Neuralgien	P. Sándor, M. Weller
6	Schmerzen im Bereich des Thorax	F. R. Eberli, E. W. Russi
7	Schmerzen im Bereich des Abdomens	D. Moradpour, H. E. Blum
8	Arm- und Beinschmerzen neurogener Art	P. Sándor, M. Weller
9	Schmerzen bei Erkrankungen der Gefäße	U. Hoffmann, F. Tató
10	Schmerzen bei Erkrankungen der Gelenke	B. A. Michel
11	Schmerzen bei Erkrankungen der Knochen	A. Aeschlimann, M. E. Kraenzlin
12	Generalisierte und lokalisierte Ödeme	U. Hoffmann, F. Tató
13	Anämien	J. S. Goede, C. Renner, F. Stenner
14	Neoplasien der Hämatopoiese, maligne Lymphome, Lymphadenopathie und Splenomegalie	U. Schanz, G. Stüssi, C. Renner
15	Hämorrhagische und thrombophile Diathesen	E. Bächli
16	Erkrankungen der Halsregion	G. A. Spinas, P. Ott
17	Husten, Auswurf, Hämoptoe	K. E. Bloch, E. W. Russi
18	Lungenverschattungen	K. E. Bloch, E. W. Russi
19	Hilusvergrößerung und Mediastinalverbreiterung	E. W. Russi, K. E. Bloch
20	Dyspnoe	F. R. Eberli, K. E. Bloch, E. W. Russi
21	Zyanose	M. Greutmann, T. F. Lüscher
22	Herzrhythmusstörungen	F. Duru, T. F. Lüscher
23	Hypertonie	D. Schneider, L. Zimmerli, E. Battegay
24	Hypotonie	E. Battegay, A. Babians-Brunner
25	Ikterus	D. Moradpour, H. E. Blum
26	Dysphagie	M. Fried, W. Schwizer
27	Diarrhöen	M. Fried, P. Bauerfeind, B. Müllhaupt, G. Rogler
28	Obstipation	M. Fried, H. Frühauf
29	Abnorme Nierenfunktion	R. P. Wüthrich, C. D. Cohen
30	Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes	T. Fehr, R. P. Wüthrich
31	Schwindel und synkopale Zustände	U. Schwarz, M. Weller, T. F. Lüscher
32	Bewusstseinsstörungen	U. Schwarz, M. Weller, G. A. Spinas, H. Kupferschmidt
33	Diverse, in der Praxis häufig vorkommende Symptome	G. A. Spinas, L. Zimmerli
34	Laboruntersuchungen	A. v. Eckardstein

# Sachverzeichnis

## A

- A-Symptomatik 749  
AA-Protein 856  
Abdomen  
- akutes 458, 1018, 1027  
-- Alarmsymptome 1029  
-- Mesenterialinfarkt 1035  
-- schmerzloses 50  
-- Ursache 1027  
-- Yersinienteritis 699  
- asymmetrisches 1033  
- chirurgisches 1045  
- gummiartige Konsistenz 1030  
- Sonografie 1024, 1031  
- Übersichtsaufnahme 1024, 1033, 1038, 1048, 1060  
Abdominalgefäßverschluss 864, 867  
Abdominalkolk 746, 888  
Abdominalschmerzen (s. auch Oberbauchschmerzen; s. auch Unterbauchschmerzen) 78  
- Addison-Krise 644  
- akute 1018–1019, 1024, 1029  
- Alarmsymptome 1047, 1059  
- allergische Reaktion 1045  
- Allgemeinerkrankung 1044  
- Analyse 1021  
- Ausstrahlung 1019, 1021–1022  
- Bewegungsabhängigkeit 1019  
- Blutkrankheit 1045  
- chronisch-rezidivierende 1019  
- chronische 1018–1019, 1024, 1047  
- Clinical Pathway 1024  
- diabetische Stoffwechselentgleisung 1044  
- Diagnostik 1024  
- Diarröe 368  
- Dickdarmkrankung 1058  
- diffuse 1028  
- Dünndarmtumor 374  
- Dysenterie 697  
- endokrine Störung 1045  
- epigastrische 1028, 1030, 1049  
- Erbrechen 340  
- extraabdominaler Prozess 1020  
- Fieber 699, 1028, 1059  
- folgenreiche Ursache 1021  
- Gallenwegserkrankung 1060  
- gürtelförmige 1030  
- Hyperamylasämie 1065  
- hypochondrische 1028  
- Ileocolitis Crohn 372  
- Infektion, intraabdominale 699  
- Infektionskrankheit 1045  
- interdisziplinäre Zusammenarbeit 88  
- Intoxikation 1020, 1041  
- intraabdominaler Prozesse 1020  
- kolikartige 1027, 1033, 1035, 1037, 1041  
- Kollagenose 1045  
- krampfartige 698  
- Laktatazidose 643  
- Lokalisation 1018, 1021  
- lokalisierte 700–701, 1021  
- Lungenkrankheit 1045  
- Lupus erythematoses, systemischer 732  
- Manchester Triage System 74  
- mesenteriale Ischämie 364  
- Milzbrand 134  
- Mittelmeerfeier, familiäres 741  
- Morbus Crohn 372–373  
- Müdigkeit 924  
- Myokardinfarkt 1045  
- Myokardischämie 987  
- Nahrungsmittelunverträglichkeit 1048  
- neurogene 1046  
- nicht organische 56  
- Operationsindikation 1023  
- periodische 1019  
- Peritonitis 700, 1037  
- periumbilikale 1028, 1033  
- PFAPA-Syndrom 741  
- Pfortaderthrombose 1040  
- Porphyrie 1041  
- postprandiale 372  
- Reiserückkehrer 725  
- rezidivierende 1058  
- Schmerzcharakter 1019, 1021  
- somatische 1018–1019  
- Status febrilis 664  
- suprapubische 1028  
- Tagesrhythmus 1019, 1047  
- Triage 1027  
- Trichinose 715  
- vaskulär bedingte 1038  
- Verlauf 1023  
- viszerale 1018  
-- segmentale Lokalisation 1019  
Abduktionsnystagmus 600  
Abduzenslähmung 597–598, 680, 684, 970, 976  
- beidseitige 968  
Abelson Leukemia Virus 831  
Abetalipoproteinämie 59, 1278  
ABL-Gen (Abelson-Leukemia-Virus-Gen) 831  
Abort 867  
Abszess  
- chronischer 908  
- divertikulitischer 696  
- epiduraler 683, 687  
-- spinaler 1084  
- intraabdominaler 662, 700  
-- Pleuraerguss 1011  
- intraperitonealer 701  
- Knocheninfektion per continuitatem 675  
- parapharyngealer 105  
- perirenal 702  
- retroperitonealer 701  
- subphrenischer 706  
- thyreoidaler 1262  
- viszeraler 701  
- zerebraler s. Hirnabszess 687  
- zervikaler 105  
Abt-Letterer-Siwe-Krankheit 834  
Abulie 629  
Abwehrspannung, abdominelle 1027, 1040  
Acanthamoeba-Enzephalitis 685  
Acanthosis nigricans 886–887, 900–901, 905, 1250  
- Tumor, okkulter 901  
ACE-Hemmer 119, 121, 466, 474, 557–558, 582  
- Nebenwirkung 226, 897, 915  
Acetoacetat 522  
Achalasie 348–349, 354  
- Schluckakt 355  
- vigoröse 354, 356  
Achillodynien 1174  
Achlorhydrie 384, 810, 814, 1051, 1243  
Acne vulgaris 909  
Acquired cystic Kidney Disease 460  
Acquired Immunodeficiency Syndrome s. AIDS 716  
Acrodermatitis  
- chronica atrophicans 710, 758, 766, 888–889, 897–898  
-- ödematóse Phase 769  
- enteropathica 892  
- papulosa eruptiva 400  
ACTH (adrenokortikotropes Hormon) 559, 576, 928  
- Aktivität im Plasma 562, 578  
- ektopische Produktion 559, 563, 1242  
- Mangel 579  
- vermehrte Produktion 561  
Actinomyces, Nachweis 131  
Acute respiratory Distress Syndrome 125  
- Magensaftaspiration 134  
ADAMTS 13 (A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin Motif 13) 474, 819  
- Defizienz 879  
Addison, Morbus 383, 572, 576–577, 1214, 1227  
- Gewichtsverlust 779, 785  
- Hautfarbe 882  
- Hautveränderung 900  
- immunologisch bedingter 731  
- Näßelfarbarveränderung 913  
Addison-Krise 244, 571, 577, 644, 1225  
- Fieber 748  
Adenitis, PFAPA-Syndrom 741  
Adenokarzinom  
- bronchiales 188  
- intestinales 886  
- ösophageales 352–353  
- pulmonales 168  
-- lepidisches Wachstumsmuster 159–160  
Adenom  
- hypophysäres 791, 970, 1264  
- intestinales 374  
- kolorektales 376  
- pleomorphes 112  
- thyreoidales 1254, 1256  
-- toxisches 1258, 1260  
- villöses 376  
Adenoma sebaceum 893, 906  
Adenomatose, endokrine, multiple, Typ I 1051  
Adenomyomatose der Gallenblase 1063  
Adenosindeaminase, fehlende 746  
Adenovireninfektion 139  
- Erkältungs-krankheit 689  
- Exanthem 667  
Adenoviruspneumonie 139  
Aderlass 422, 833  
ADH (antidiuretisches Hormon) 501, 576  
- Aktivität, erhöhte 507  
- erhöhtes 266  
- Freisetzung 441  
- Mangel 507, 579  
- mangelnde Wirkung 507  
- Sekretion, inadäquate (s. auch Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) 507, 1232  
-- postoperative 507  
ADH-Syndrom 694  
Adipositas 59, 772–773, 1214  
- abdominelle 776, 991  
- Biedl-Bardet-Syndrom 791  
- Cortisolspiegel 1215  
- Cushing-Syndrom 561  
- Hyperostosis frontalis interna 1131  
- koronare Herzkrankheit 991  
- Lawrence-Moon-Syndrom 791  
- Lymphödem 769  
- Prader-Willi-Labhart-Syndrom 791  
- Primärprävention 66  
- stammbetonte 561  
- zentrale 1250  
Adipositas-Hypoventilationssyndrom 292  
Adnexitis 701, 1021  
Adrenalektomie 642  
Adrenalinapplikation, intravenöse 81  
Adrenogenitales Syndrom 59, 63, 500, 559, 564, 571, 581, 1203, 1242  
Adrenokortikotropes Hormon s. ACTH 559  
Adrenoleukodystrophie 578  
Adult respiratory Distress Syndrome s. ARDS 175  
Advanced cardiac Life Support 70  
Advanced Life Support 81, 84  
Adventitiadegeneration, zystische 1106, 1109  
Adynamic Bone Disease 1145  
Adynamie 191  
Aerobilie 1036  
Aerolysin 817  
„AF begets AF“-Hypothese 327  
Affekt 941

- Affektive Störung 63, 941, 953  
 - Anamnese 947  
 - medikamentenbedingte 943  
 - Stufenplan, diagnostischer 951  
 - Triage 951  
 Affenpockenvirus 667, 673  
 Afibrinogenämie 1218  
 Afterload Mismatch 246  
 Agalaktie 579  
 Agammaglobulinämie 744, 1223  
 - erworbene 742, 744  
 - geschlechtsgebundene, kongenitale 742, 744  
 - Immundefekt, kombinierter, schwerer 746  
 Aganglionose  
 - intramurale, ösophageale 354  
 - kongenitale 394  
 Agastrisches Syndrom 1057  
 Agenda, versteckte s. Hidden Agenda 68  
 Aggressive-NK-Zell-Leukämie 846  
 AGLA-Score 553  
 5-HT-4-Agonist 392  
 Agoraphobie 941, 948  
 Agranulozytose 129, 140, 733, 747, 753–754  
 - medikamentös bedingte 753  
 AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) 716, 1221  
 - assoziierte Krankheiten 718  
 - betroffene Organsysteme 719  
 - CD4-Lymphozytenzahl 718  
 - CD4/CD8-Quotient 746  
 - Diarröh 368  
 - Komplementfaktoren 1227  
 - Labordiagnostik 1221  
 - Lymphozytopenie 755  
 - Nebennierenrindeninsuffizienz 578  
 AIDS-Demenz 686  
 Airbronchogramm 123, 129, 135  
 - fehlendes 176–177  
 Akanthozyten 1278  
 - im Urinsediment 445, 453, 467  
 Akne 1014  
 Akrodermatitis enteropathica 1244  
 Akrokeratosis Bazex 901  
 Akromegalie 563, 791–792, 1204, 1227  
 - Hautveränderung 900  
 - Hypertonie 557, 563  
 - Schlafapnoe-Syndrom 290  
 Akromikrie 791  
 Akropachie 1260  
 Akrophobie 605  
 Akrozyanoze 1114  
 Aktigrafie 930, 934–935  
 Aktinomykose 680, 908  
 - Halsfistel 103  
 - pulmonale 131  
 - zäkale 701  
 Aktivität  
 - elektrische pulslose 81–82  
 - körperliche, Gewichtsregulation 776  
 Akustikusneurinom 588  
 Akute Phase 1221, 1227
- AL-Amyloidose  
 - Arthropathie 1172  
 - systemische 856  
 AL-Protein 855  
 Alaninaminotransferase 401–403, 800, 1031, 1206  
 Albers-Schönberg, Morbus 1130  
 Albinoismus 62  
 Albright-Osteodystrophie 531–532, 534  
 Albright-Syndrom 887  
 Albumin  
 - Ausscheidung, renale 442  
 - Gehalt im Plasma 763, 1202, 1237  
 -- Leberzirrhose 417, 1202  
 -- Ödembildung 763  
 -- Schwangerschaft 425  
 -- Störfaktoren 1202  
 Albumin/Kreatinin-Quotient 443  
 Albuminurie 442, 444, 466  
 - Minimal-Change-Disease 464  
 Alder-Granulationsanomalie 753  
 Aldosteron 502, 510, 576  
 - Aktivität im Serum 558, 1203  
 - Antagonisten 558  
 Aldosteron-Renin-Ratio 558  
 Alexithymie 950  
 Algorithmus 39  
 Algurie 482  
 Alkalizifug 526, 1240  
 Alkalose 517  
 - gastrische 525  
 - Kaliumshift 509  
 - metabolische 342, 440–441, 525, 1225, 1240  
 -- chloridresistente 525  
 -- chloridsensitive 525  
 - posthyperkapnische 525  
 - respiratorische 146, 1235, 1240  
 -- akute 288, 527  
 -- chronische 527  
 Alkaptonurie 63, 441  
 - Hautveränderung 899  
 Alkoholabusus 58, 63, 925, 1207–1208, 1214, 1217–1218  
 - Adipositas 776  
 - bei Angststörung 957  
 - Gesichtsfarbe 884  
 - Hautveränderung 904  
 - Hepatopathie 408  
 - Hyperlipidämie 1264  
 - Kardiomyopathie 283  
 - Ödembildung 764  
 - Osteonekrose 1132  
 - Pankreatitis 1031  
 - Porphyria cutanea tarda 1043  
 - Screening 951  
 - Vitamin-B<sub>1</sub>-Mangel 645  
 Alkoholintoxikation 523, 643, 647  
 Alkoholschmerz 851  
 Alkylanzientherapie 826, 828  
 Allen-Test 1102  
 Allergie 63, 1224  
 - humorale 63  
 - zelluläre 63  
 Allergiesyndrom, orales 369  
 Allergisch-anaphylaktische Erkrankung 63
- Allergische Erkrankung, Eosinophilie 754  
 Allergische Reaktion 751  
 - Abdominalschmerzen 1045  
 - Erythem 667  
 Allgemeinzustand 56  
 Allodynie 1078, 1080, 1189  
 Alloimmunthrombozytopenie, neonatale 876  
 Alopecia  
 - areata 732, 909–910  
 - areolaris luética 713, 910  
 - neoplastica 910  
 Alopezie 377, 909–910, 1142  
 - androgenetische 909  
 - Dermatomyositis 902  
 - Eisenmangelanämie 904  
 - vernarbende 910  
 Alport-Syndrom 455, 468  
 Altersverteilung 58  
 Alveolarepithelschädigung 149  
 Alveolarproteinose 131, 155, 162  
 Alveolarzellkarzinom s. Adenokarzinom, pulmonales, lepidisches Wachstumsmuster 160  
 Alveolitis 149  
 - allergische 695  
 - berufsbedingte 60  
 - exogen-allergische 60, 156  
 - fibrosierende 123  
 - neutrophile, passagere 156  
 Amanita phalloides 369, 582  
 Amaurose s. auch Erblindung 972  
 - Enzephalopathie, hypertensive 972  
 Amaurosis fugax 973  
 Amenorrhö 579, 910  
 - primäre 791  
 δ-Aminolävulinsäure, Ausscheidung im Urin 1042, 1044  
 Aminopenicillin 666  
 - Antikörper 689  
 Aminosäurestoffwechselstörung, Hautveränderung 899  
 Aminotransferasen s. Transaminasen 1206  
 Aminodaron 81, 214, 312, 1260, 1262  
 Aminodaron-Lunge 155  
 Ammoniak 1207  
 Ammoniogenese 517  
 Ammoniumkonzentration im Plasma 403  
 Amnesie  
 - globale, transiente 629  
 - retrograde, Hirnerschüttterung 638  
 - zerebraler Insult 637  
 Amöben  
 - Antikörpernachweis 696  
 - frei lebende 685–686  
 Amöbenabszess 696  
 - hepatischer 175, 430, 701  
 -- subphrenischer 175  
 - pulmonaler 175  
 Amöbendysenterie 699  
 Amöbenenteritis 430  
 Amöbenenzephalitis 686  
 Amöbenkolitis 339, 701
- Amöbenmeningitis 685  
 Amphetaminintoxikation 646  
 Amputation 1114  
 AMT-Gen-Mutation 746  
 Amylasekonzentration 1207  
 - erhöhte 1167  
 - Pleuraerguss 1011  
 - Serum 1031, 1065, 1068  
 - Urin 1065  
 Amyloid light Chain 855–856  
 Amyloidarthropathie 1151, 1171  
 Amyloidose 855, 1038, 1221  
 - APOA1-Gen-Mutation 1277  
 - dialysebedingte 458  
 - immunglobulinassoziierte 856  
 - Kardiomyopathie, restriktive 277–278  
 Anaerobierpneumonie 134  
 Anaesthesia dolorosa 976  
 Analbuminämie 1202  
 Analgetika  
 - Intoxikation 647  
 - Nephropathie 477–478  
 - nichtsteroidale, Schmerzresistenz 1078  
 - Übergebrauch 971  
 Analkarzinom, Prävention 65  
 Analmanometrie 386, 388, 393  
 Analspasmus 1046  
 Anämie 61, 78, 694, 731, 796, 809, 1217, 1229  
 - aplastische 411, 730, 802, 815–816  
 -- medikamentös bedingte 816  
 - autoimmunhämolytische 802, 813, 815, 817, 819  
 -- Wärmeantikörpertyp 848  
 - Basisdiagnostik 799–800  
 - bei chronischer Erkrankung 811, 1243  
 - Blutkörperchenzensenkungsgeschwindigkeit 751  
 - chronische 671  
 - chronische Erkrankung 811  
 - Clinical Pathway 801  
 - Definition 797  
 -- funktionelle 797  
 - dyserythropoetische, kongenitale 813–814  
 - Endokrinopathie 815  
 - Ferritinwert 1217  
 - hämolytische 710, 746, 815, 885, 1044, 1210, 1221  
 -- allergische 64  
 -- angeborene 817  
 -- chronische 812  
 -- Labordiagnostik 1221  
 -- mikroangiopathische 879  
 -- Zieve-Syndrom 414  
 - Hautfarbe 882, 884, 904  
 - Herzinsuffizienz 266  
 - Histoplasmose 724  
 - hyperchrome 800, 817  
 - hypochrome 370, 378, 796, 800, 809  
 - hyporegenerative 796, 815  
 - kardiale Volumenbelastung 229  
 - Knochenmarkbefund 801  
 - Leitsymptom 796

## Sachverzeichnis

- Anämie**
- Leukämie 803, 822
  - Lupus erythematoses, systemischer 732–733
  - makrozytäre 796, 800, 813, 1218
  - Malassimilationssyndrom 378–379
  - megaloblastäre 904
  - mikrozytäre 796, 800, 811
  - multiples Myelom 854–855
  - Myelofibrose, primäre 833
  - normochrome 456, 800
  - perniziöse 814, 884–885, 1048, 1055
  - Altersverteilung 58
  - Hautveränderung 904
  - Prävalenz 59
  - refraktäre 829
  - mit Blastenexzess 829
  - mit Ringsideroblasten 829
  - mit Ringsideroblasten und Thrombozytose 806
  - relative 296
  - renale 455–456, 460, 802, 815, 1243
  - Retikulozytose 813
  - sideroblastische, hereditäre 814
  - Triage 802
  - Tumorerkrankung 811
- Anamnese 47**
- bei Fieber 657
  - bei Schwindel 591
  - Grundkrankheit 56
  - Hauptbeschwerde 55
  - momentanes Leiden 56
  - nephrologische 434, 438, 452
  - ungenügende 49
  - WWSZ-Erhebungstechnik 54
- Anaphylaktische Reaktion, Echinokokkuszystenruptur 170**
- Anaphylaxie 244**
- Anaplasma phagocytophilum 710**
- Anästhetika 876**
- ANCA (Anti-Neutrophilenzytoplasma-Antikörper) 1208**
- ANCA-Vaskulitis 473**
- Anchoring 43**
- Anergie 730**
- Aneurysma**
- arteriosklerotisch bedingtes 1039, 1111
  - arteriovenöses, pulmonales 173
  - bakteriell infiziertes 708
  - dissecans 1007
  - Emboliequelle 1110
  - fusiforme 1006, 1110
  - Hilusvergrößerung 182
  - intrakranielles, Ruptur 968
  - linksventrikuläres, apikales 283
  - mykotisches 662, 708, 1112
  - poststenotisches 1112
  - sackförmiges 1110
  - spurium 1112
  - teilstrombosiertes 1111
  - thrombosiertes 1106
  - traumatisch bedingtes 1112
  - vaskulitisches 1112
  - verum, aortales 259, 1006
- Anfälle**
- epileptiforme, bei Periarteriitis nodosa 737
  - epileptische 592, 618, 624, 964, 974
    - bei Kopfschmerzen 965
    - fokale 971, 973
    - Hirnmetastase 970
    - Sinusvenenthrombose 636
    - zerebrale s. Anfälle, epileptische 970
  - Angitis
    - infektiöse 735
    - Lungenrundherd 170
    - nach Penizillintherapie 1108
  - Angina
    - abdominalis 1039
    - coerulea 989
    - pectoris 49, 220, 356, 554, 737
    - Anämieeinfluss 456
    - Aortenklappeninsuffizienz, chronische 258
    - atypische 986
    - Beeinträchtigung 990
    - bei Aortenklappenstenose 251
    - belastungsinduzierte 988, 990
    - berufsbedingte 60
    - CCS-Klassifikation 990
    - chronisch stabile 986, 990
    - Hypertonie, pulmonalarterielle 248
    - Hypertrophie, linksventrikuläre 988
    - instabile 986, 990, 1243
    - Kardiomyopathie 277–278
    - hypertrophe 275
    - Koronarangiografie 994
    - nach Myokardinfarkt 1002
    - nach perkutaner koronarer Intervention 989
    - Risikoabschätzung 990
    - Schmerz 986
    - stabile 986
    - Syndrom X 989
    - typische 986
    - vasospastische 988
  - Angina-Äquivalent 987
  - Angina-pectoris-Schmerz 981, 987
    - Ausstrahlung 980, 987
    - beim Sichhinlegen 989
    - Myokardischämie 990
    - nächtliche 988
  - Angio-Behcet 740
  - Angio-CT 980
    - Lungenembolienachweis 146
  - Angiodysplasie 1121
    - hereditäre 791
    - kongenitale 766, 769, 1112
  - Angiofibrome, zentrofaziale 906
  - Angiografie
    - Adventitiadegeneration,zystische 1109
    - Blutungsquelle, abdominale 1053
    - Ergotismus 1113
    - Halsbereich 101
    - linksventrikuläre 263
    - Nierenversagen, akutes 451
  - Angiod Streaks, retinale 900
  - Angiokeratom 893
  - Angiokeratoma corporis diffusum 281, 899, 1094
  - Angioleiomyomatome 163
  - Angiom 1112
    - retinale 907
  - Angiomatose
    - bazilläre 667, 677, 722, 908
    - eruptive 893
  - Angiomyolipome, renale 488
  - Angioödem 760, 769, 897, 915
    - hereditäres 742, 758, 770
    - laryngeales 770
    - medikamentös bedingtes 770
    - Typ-I-Allergie 63
  - Angiopathie, obliterierende, Kolitis 372
  - Angiostrongylus cantonensis 685
  - Angiotensin Converting Enzyme 120
  - Angiotensin II 502, 558
  - Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (s. a. Sartane) 466, 557–558
  - Angst 940, 942
    - frei flottierende 940–941
    - krankheitsbezogene 956
    - krankheitsfaktorbedingte 957
    - Mischbild 940
    - mit Körperkrankheit 946
    - Neurobiologie 944
    - primär psychische Erkrankung 954
    - prodromale 947
    - somatische Symptome 945, 947, 949
    - Substanzmissbrauch 957
    - vor der Angst 940
  - Angstschmerz 949
  - Angst sensitivität 940
  - Angstspirale 950
  - Angststörung 63, 625, 925, 940, 946, 952
    - Anamnese 948, 951
    - begleitende 946, 957
    - generalisierte 941, 946
    - Anamnesefragen 948
    - Komorbidität 946
    - organische Ursache 951
    - soziale 941
    - Stufenplan, diagnostischer 951
    - Triage 951
  - Anhidrose 899, 1080, 1088
  - Anionenlücke 1208, 1212
    - im Serum 519, 522, 1240
    - Koma, diabetisches 642
    - im Urin 519, 524
  - Anismus 392–393
  - Anisozytose 800
  - Ankerheuristik 43
  - Anomalie, physische, angeborene 816
  - Anorechie 1242
  - Anorektalleiden, venerisches 371
  - Anorexia nervosa 780, 785, 957, 1214, 1220
    - Labordiagnostik 1215
    - Purging-Typ 785
    - restriktive 785
  - Anorexie 778
    - pharmakabedingte 785
  - Anoxie 80
  - Anpassungsstörung 942, 954–955
  - Anstrengungsasthma 211
  - Anstrengungsdyspnoe 45, 200, 220, 1012
    - Aortenklappeninsuffizienz, chronische 258
    - Aortenklappenstenose 251
    - bei Anämie 287
    - bei Kyphoskoliose 288
    - hepatopulmonales Syndrom 250
    - Herzinsuffizienz 225, 245–246
    - High-Output-Failure 266
    - Kardiomyopathie
      - bradykardieinduzierte 287
      - hypertrophe 275
      - Lymphangioleiomyomatose 163
      - Mitralstenose 268
      - Myokarditis 286
      - Pulmonalstenose 255
      - Zyanose 297
  - Anstrengungskopfschmerz 968, 975
  - Antazida 536–537
  - Anthrax s. Milzbrand 908
  - Anti-2-Glykoprotein-Antikörper 732
  - Anti-Aminopenicillin-Antikörper 689
  - Anti-Aspergillen-IgE 142
  - Anti-C 1-Inhibitor-Antikörper 747
  - Anti-C 1q-Antikörper 439, 731
  - Anti-Cardiolipin-Antikörper 867
  - Anti-CCP-Antikörper 731
  - Anti-Centromer-Antikörper 731
  - Anti-Chromatin-Antikörper 731, 733
  - Anti-DNS-Antikörper 439, 732
  - Anti-Elastin-Antikörper 1107
  - Anti-Endomysium-Antikörper 1057
  - Anti-GBM-Antikörper 473
  - Anti-GBM-Nephritis 471–472
  - Anti-Gliadin-Antikörper 1057
  - Anti-glomeruläre-Basalmembran-Krankheit 155, 161
  - Anti-Glutaminsäuredcarboxylase-Antikörper 1248
  - Anti-HAV-IgM 408, 410
  - Anti-HBc-Antikörper 408, 410–411, 737
    - Auftreten von Anti-HDV-Antikörpern 412
  - Anti-HBe-Antikörper 411
  - Anti-HBs-Antikörper 410–411, 737
  - Anti-HCV-Antikörper 408, 410, 412
  - Anti-HDV-Antikörper 408, 410, 412
  - Anti-HEV-Antikörper 408, 410, 412
  - Anti-Histon-Antikörper 731
  - Anti-Insulin-Antikörper 642
  - Anti-Intrinsic-Factor-Antikörper 814
  - Anti-Jo-1-Antikörper 734–735
  - Anti-Kardiolipin-Antikörper 732–733

- Anti-Mi-2-Antikörper 731  
 Anti-nDNS-Antikörper 731–733  
 Anti-Neutrophilenzytosoma-Antikörper 439, 472, 666, 731, 1208  
 – gegen Myeloperoxidase 439  
 – gegen Proteinase-3 439  
 – Periarteritis nodosa 738  
 – perinuklear betonte 404, 426, 439  
 -- Glomerulonephritis, rasch progrediente 472  
 -- Granulomatose, eosinophile, mit Polyangitis 149  
 – Vaskulitis kleiner Gefäße 739  
 – zirkulierende 172, 439, 472  
 Anti-Phospholipid-Antikörper 867, 1115  
 Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom 161–162, 860, 863, 866, 876  
 – Diagnosekriterien 867  
 $\alpha_2$ -Antiplasmin 875  
 Anti-PM-Scl-Antikörper 731  
 Anti-Ribonukleoprotein-Antikörper 439, 732, 734  
 Anti-RNase-III-Autoantikörper 1168  
 Anti-Scl-70-Antikörper 731  
 Anti-Sm-Antikörper 439, 731, 734  
 Anti-SS-A-Antikörper 439, 732, 734  
 Anti-SS-B(La)-Antikörper 439  
 Anti-Synthetase-Antikörper 734  
 Anti-Synthetase-Syndrom 734  
 Anti-TNF-Substanz 722  
 Anti-Transglutaminase-Antikörper 1057, 1060  
 Anti-U1-snRNP-Antikörper 439, 731  
 Anti-Zentromer-Protein-Antikörper 1168  
 Anti- $\beta$ 2-Glykoprotein-I-Antikörper 867  
 Antibiotikatherapie 369, 476  
 – Kolitis, pseudomembranöse 699  
 Anticholinergikumintoxikation 64, 646–647  
 Antidepressivumintoxikation 647  
 Antidiabetika 780  
 Antidiuretisches Hormon s. ADH 576  
 Antigen 61, 63–64, 730  
 – karzinoembryonales 404, 1212  
 – prostataspzifisches 62, 68, 1237  
 Antigen-Antikörper-Komplexe, glomeruläre Ablagerung 462  
 Antihistaminiaka 876  
 Antihypertensiva 558, 582, 765  
 Antikoagulanzen 865  
 Antikoagulation 1073  
 – Monitoring 877–878  
 – orale, Hautveränderung 903  
 – unbefristete 867  
 Antikörper 730, 743  
 – antimitochondriale 151, 404, 426  
 – antinukleäre 61, 404, 439, 664, 731, 1155, 1209  
 -- Alveolitis, fibrosierende 151  
 -- Autoimmunhepatitis 413  
 -- Bestimmung bei Fieber unbekannter Ursache 656  
 -- Lupus erythematoses, systemischer 732–733  
 -- Pleurapunkttat 1011  
 – antithrombozytäre 876  
 – gegen C1-Inhibitor 747  
 – gegen glatte Muskulatur 151  
 – gegen glomeruläre Basalmembran 462  
 – gegen Glutaminsäuredcarboxylase 1248  
 – gegen Histidin-t-RNS-Synthetase 734  
 – gegen Leber/Niere 404, 413  
 – gegen lösliche Leberantigene 404  
 – gegen M-Typ-Phospholipase-A2-Rezeptor 439  
 – gegen native DNS 731–733  
 – gegen neutrophiles Zytosplasma-Antigen 666  
 – gegen Sm-Antigen 731, 734  
 – gegen zyklisches citrulliniertes Peptid 1157  
 – intrathekale Bildung 709  
 – monoklonale  
 -- Schilddrüsenfunktionsstörung 1262  
 -- T-Lymphozyten-spezifische 746  
 – präzipitierende, gegen Aspergillen 219  
 – spezifische, intrathekale 685  
 – zirkulierende 63–64  
 – zytotoxische, zirkulierende 161  
 Antikörperfluoreszenztest, Tollwutnachweis 715  
 Antikörpermangel 1223  
 Antipyretika 662  
 – Intoxikation 647  
 Antirheumatika, nichtsteroidale 765  
 – langzeitige Einnahme 477  
 – Thrombozytenfunktion 876  
 – Ulcus ventriculi 1051, 1053  
 Antithrombin-Aktivität 865  
 Antithrombin-Mangel 866  
 $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel 423  
 – Lungenemphysem 215–217  
 $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel, Lungenemphysem 215  
 Antoniusfeuer 1113  
 Antrumgastritis 1051  
 Anulus fibrosus 1187–1188  
 – Ruptur 1180, 1188  
 Anurie 441  
 Aorta  
 – ascendens  
 -- Aneurysma verum 259  
 -- Dilatation 259  
 --- poststenotische 253  
 -- Seit-zu-Seit-Verbindung mit der rechten Lungenarterie 301, 309  
 – descendens, thorakale, Ruptur 80  
 – dissecans (s. auch Aortendissektion) 1006–1007  
 -- abdominal 1006  
 -- Differenzierung vom akuten Myokardinfarkt 1002, 1006  
 -- Marfan-Syndrom 1007  
 -- Rupturgefahr 1007  
 -- Stanford-Klassifikation 1006  
 -- Thoraxschmerz 1002, 1006  
 – Hämatom, intramurales 1006  
 – rechtseitige 218  
 – Ruptur 77, 1007  
 – Takayasu-Arteritis 1108  
 Aortenaneurysma 194, 736, 790, 1021, 1039, 1108, 1216  
 – abdominales 66  
 -- dissezierendes 1084  
 – dissezierendes 990  
 – Emboliequelle 1110  
 – infrarenales 1039–1040  
 – Ruptur 1039  
 – thorakales 1006  
 -- teilsthrombosiertes 80  
 – thrombosiertes 1040  
 Aortenbogensyndrom s. Takayasu-Arteritis 1107  
 Aortendissektion (s. auch Aorta dissecans) 77, 619, 1006, 1021, 1030, 1039, 1108, 1216  
 – abdominale 1006  
 – Aortenklappeninsuffizienz, akute 257  
 – Befundkonstellation 986  
 – Ehlers-Danlos-Syndrom 1007  
 – Thoraxschmerz 980–981, 1179  
 Aortenisthmusstenose 257, 565, 1108  
 – Auskultationsbefund 231, 565  
 – dreidimensionale MR-Angiografie 565  
 – postduktale 565  
 – präduktale 565  
 Aortenklappe  
 – abnorme, Prolaps 257  
 – bikuspide 250, 260  
 -- Echokardiografie 260  
 -- verkalkte 250  
 – Ersatz 254  
 – kongenital fenestrierte, Ruptur 257  
 – künstliche, Austreibungsklick 229  
 – Verkalkung 250, 253  
 Aortenklappeninsuffizienz 244, 256  
 – akute 256  
 -- Herzinsuffizienz 239  
 – Angina pectoris 988  
 – Auskultationsbefund 231  
 – bei Aortenaneurysma 1006  
 – chronische 256–258  
 -- Operationsindikation 259  
 – Doppler-Echokardiografie 257, 259  
 – Farb-Doppler-Sonografie 260  
 – Herzkonfiguration 233  
 – Schwirren, thorakales 228  
 Aortenklappenstenose 250–252, 276, 582  
 – Angina pectoris 988  
 – Dekompensation 244  
 – Doppler-Echokardiografie 254  
 – Druckgradient 252, 254  
 – Dyspnoe 251  
 – Echokardiografie 253, 276  
 – EKG-Befund 253  
 – Pulsanstieg 251  
 – Schwerkraft 253  
 – Septumhypertrophie, asymmetrische 246  
 – Thoraxröntgenbild 253  
 – Thoraxschmerz 980  
 Aortenokartation 1007  
 Aortensklerose 230  
 Aortenstenose (s. auch Aortenklappenstenose)  
 – dekomprimierte 233  
 – Herzgeräusch 230  
 – Schwirren, thorakales 228  
 Aortenvitium, kombiniertes 231  
 Aortenwurzeldilatation 229  
 Aortenwurzeldistorsion 257, 260  
 Aortografie 1039  
 Apallisches Syndrom 628  
 APC-Gen-Mutation 376  
 APC-Ratio 865  
 Aperistalsis, ösophageale 354  
 Aphasia 113  
 – amnestische 114  
 – globale 114  
 Aphonia 114, 352  
 – psychogene 115  
 Aphthen 970  
 – genitale 740  
 – habituelle 915  
 – mukokutane 740  
 – orale 740  
 Apixaban 878  
 Apnoe 290, 292  
 Apnoe/Hypopnoe-Index 292  
 ApoA-I-Gen  
 – Defizienz 1277  
 – Mutation 1277  
 ApoB-Gen-Mutation 1271  
 ApoB-Plasmaspiegel 1268  
 ApoE-Varianten, genetische 1276  
 ApoE2-Homozygotie 1276–1277  
 Apolipoprotein (a) 1272  
 Appendektomie 1058  
 Appendizitis 78, 701, 706  
 – akute 1021, 1030, 1036  
 – chronische 1058  
 – Schmerzlokalisation 1019  
 – Schmerzmuster 1029  
 Appendizitisartiges Krankheitsbild 699  
 Appetitlosigkeit 778  
 Appetitzüger 249  
 aPTT-Plasmamischversuch 873  
 APUD-System 383  
 Aquäduktenstenose 968  
 Aquäduktverschluss 969  
 Arachnodaktylie 790  
 Arbeitsbedingte Erkrankung (s. auch Berufskrankheit) 59  
 Arbeitshypothese 47  
 Arbeitsprozess, antizipativer 75  
 Arbovirusinfektion 709  
 – Enzephalitis 686, 716  
 – Exanthem 716  
 – fieberrhafte 716  
 – Polyarthritis 716

## Sachverzeichnis

- Arbovirusübertragung 716
- Arcus lipoides cornea 1271
- ARDS (Adult respiratory Distress Syndrome; akutes Atemnotsyn-drom) 125, 175
- Areflexie 530
- Aresorptivhydrozephalus 969
- Argatroban 878
- Argyrose 904
- Aristolochiasäure 478
- Arm
  - Claudicatio 1100
  - Takayasu-Arteritis 1108
  - Thoracic-Outlet-Syndrom 1109
  - Dauerschmerz 1084
  - Lähmung 1088
  - Lymphödem 768
  - Parese, atrophe 1084
  - Phlebografie 1119
  - Puls
  - abgeschwächter 1108
  - fehlender 1072–1073
  - Schwäche 1084
  - Schwellung, schmerzhafte, akute 1118
  - Venenthrombose 1118
  - Zug, schmerzprovokierender 1078–1079
- Armschmerzen 1072
  - Clinical Pathway 1082
  - neuralgiforme 1088, 1093
  - neurogene 1078–1079, 1081
  - Charakteristik 1078
  - einseitige 1084, 1087
  - Notfall 1081
  - Triage 1082
  - Ursache 1079
  - zentral bedingte 1079, 1084, 1088
  - Plexusläsion 1079
  - Radikulopathie 1079, 1084
  - rheumatische 1085
- Arnold-Chiari-Malformation 969
- Aromatasehemmer 1139
- Arousal 289
- Arrest, respiratorischer 81
- Arrhythmie 85
  - absolute 327
  - belastungsinduzierte 317
  - Chagas-Krankheit 283
  - Myokardinfarkt 999
  - ventrikuläre 530
  - Kardiomyopathie
    - hypertrrophe 276
    - rechtsventrikuläre, arrhyth-mogene 284
    - Kardiomyopathie, dilatative 282
    - Non-Compaction, linksventi-kuläre 285
    - plötzlicher Herztod 276
- Arsenintoxikation 369
  - Hyperkeratose 904
  - Nagelveränderung 911
- Artefaktkrankheit 909
- Arteria
  - axillaris
  - langstreckige Stenosierung 1108
  - Obstruktion 1100
  - Riesenzellarteritis 1107
  - basilaris, Thrombose 609
  - cerebelli posterior inferior 593
  - cerebri media, Blutung 638
  - femoralis
  - communis, Stenose 1104
  - superficialis, Verschluss 1103
  - iliaca communis, Stenose 1039
  - iliaca, Aneurysma 1111
  - mesenterica inferior, Verlust 372
  - poplitea
  - Adventitiadegeneration, zystische 1109
  - Aneurysma 1111–1112
  - Kompressionssyndrom 1108
  - Mediasklerose 1107
  - Verschluss 1108, 1110
  - subclavia
  - Aneurysma 1112
  - Obstruktion 1100
  - Stenose 1108
  - Verschluss 1108
  - vertebral, Flussumkehr 1108
  - Arteria-iliaca-steal-Syndrom 372
  - Arteria-mesenterica-steal-Syndrom 1039
  - Arteria-mesenterica-superior-Syn-drom 338, 1035
  - Arteria-spinalis-anterior-Syndrom 1079, 1084, 1093
  - Arterie
    - Auskultation 1101
    - große, ungewöhnliche Lage 300, 306
    - hirnversorgende, Sonografie 621
    - Konfiguration, perlchnurartige 1105
    - nicht komprimierbare 1107
    - Pulsation, verstärkte 1112
    - Punktion, Komplikation 1108, 1112
    - Stenose, filiforme 1113
    - femoropopliteale 1113
    - Verkalkung 990
    - Verschluss
    - akuter 1106
    - embolischer 1109
    - iatrogener 1108
  - Arteriitis
    - autoimmunologische, T-Zell-ver-mittelte 1107
    - cranialis s. Arteritis temporalis 736
    - temporalis 664, 736, 963, 970, 1095, 1107, 1156
  - Arteriografie 1112
  - Arteriosklerose 59, 61, 888
    - Aortenaneurysma 1006
    - bei Diabetes mellitus 1251
    - dilatierende 1111
    - entzündliche Aktivität 1106
    - obliterierende 1105–1106
    - Befallsmuster 1106
    - Risikofaktoren 1106
  - Arthralgie 674–675, 1151
    - Brucellose 714
    - Castleman-Erkrankung 678
    - Dengue-hämorrhagisches-Fieber 729
    - Gaucher, Morbus 1130
    - Hepatitis 708
    - Immunkomplexerkrankung 64
    - Lupus erythematoses, systemi-scher 732
    - medikamentös bedingter 732
    - Lyell-Syndrom 892
    - Meningokokkenseptikämie 682
    - mit Fieber 674
    - Osteoarthropathie, hypertrophe 1131
    - Parvovirus-B19-Infektion 671
    - Periarteritis nodosa 737
    - Purpura-Arthralgie-Nephritis-Syndrom 739
    - Sarkoidose 187
    - Sweet-Syndrom 667
    - Toxocara-Erkrankung 715
    - Viruskrankheit 708
  - Arthritis 1151
    - bakterielle 674
    - Brucellose 714
    - Capnocytophaga-canimorsus-In-fektion 715
    - chronische, juvenile 1209
    - Labordiagnostik 1209
    - Dauer 1154
    - Fieber 674
    - gonokokkenassoziierte 669, 674, 1150
    - idiopathische, juvenile 1150, 1159
    - infektassozierte 1150
    - infektiös bedingte 674
    - Kollagenose 1167
    - Lyme-Erkrankung 710
    - Mittelmeerfever, familiäres 741
    - Mixed connective Tissue Disease 1169
    - nach Yersinienenteritis 699
    - Parvovirus-B19-Infektion 671
    - passagere 675
    - periphere, asymmetrische 1173
    - prädisponierende Faktoren 674
    - reaktive 674–675, 698, 1150, 1154, 1156, 1239
    - Autoantikörper 731, 1208–1209
    - Befallsmuster 1156
    - extraartikuläre Manifestation 1157
    - höheres Lebensalter 1159
    - Klassifikationskriterien 1157
    - monartikuläre 1158
    - Perikarditis 1005
    - Röteln 675
    - Sarkoidose 187
    - septische 1150, 1154, 1156
    - Sklerodermie 1168
    - Thoraxschmerzen 990
    - Triage 1156
    - tuberkulöse 675
    - urica 1150, 1154, 1164
    - virusassoziierte 675, 1150
  - Arthritis-Dermatitis-Syndrom 667, 669, 682, 908
  - Arthropathie s. auch Gelenkerkrankung
    - Amyloidose 1171
    - endokrinologische Erkrankung 1172
    - Hämochromatose 422, 1171
    - Stoffwechselerkrankung 1171
    - trophische 1084
  - Arthropode-borne Viruses s. Arbo-virus 716
  - Arthrose 58–59, 61, 1151, 1169–1170
    - aktivierte 1133, 1154
    - spinale 1085
  - Arthroskopografie 1155, 1157–1158
  - Arzneimittelexanthem 666–667, 750, 884, 886, 903
    - Bläschenbildung 667
    - fixes 888, 892
    - lichenoides 892
    - makulopapulöses 666
    - morbilliformes 889
  - Arzneimittelfieber 657, 664, 749
  - Arzt-Patienten-Beziehung 43
  - Arzt-Patienten-Gespräch 50, 54, 1181
    - Redestil des Patienten 55
  - ASAS-Klassifizierung 1194
  - Asbestexposition 1012
  - Asbestfeinstaubexposition 60
  - Asbestkörperchen 159
  - Asbestose 157–159
    - berufsbedingte 60
  - Ascaris lumbricoides 427
  - Ascites praecox 421
  - Ashkenazi-Juden 1130
  - Askarisinfektion 147
  - ASLR (Active Straight Leg Raising Test) 1191
  - Aspartataminotransferase 401–403, 800, 998, 1031, 1206
  - Aspergillenantigen, kutane Sofort-reaktion 148
  - Aspergillum 122, 137, 142–143, 176
  - Aspergillose 129
    - bei Neutropenie 722
    - bei zellulärer Immunschwäche 722
    - bronchopulmonale, allergische 141–142, 147, 172, 211, 219
    - bronchiektatische 148
    - disseminierte 723
    - opportunistische 723
    - pulmonale 141
  - Aspergillus
    - flavus 723
    - fumigatus 723
    - Antikörper 148
    - immunologische Reaktion 142
    - Septikämie 723
  - Aspiration
    - chronische 147
    - Kohlenwasserstoffe 648
    - nächtliche 348
    - rezidivierende 121
    - Risikofaktoren 134

- Aspirationspneumonie 125, 134, 691, 695  
 - Abszessbildung 134, 174  
 - Erreger 129, 134  
**Aspirin-Intoleranz** 209  
**Asplenie** (s. auch Splenektomie) 721  
 - Pneumokokkeninfektion 683, 691, 705, 722  
**AST/ALT-Quotient** 402  
 - Hepatitis, alkoholbedingte 414  
**Asterixis** 416  
**Asthma**  
 - bronchiale 121, 142, 207, 209–210, 219, 221, 738  
 -- allergisches 209  
 -- Attacke 78  
 -- berufsbedingtes 60, 211  
 -- bronchiale Aspergillenbesiedlung 147  
 -- chemisch irritativ bedingtes 211  
 -- Dyspnoe, nächtliche, paroxysmale 226  
 -- EGPA 149  
 -- emotionale Impulse 211  
 -- eosinophiles Lungeninfiltrat 149  
 -- Fluss-Volumen-Kurve 210  
 -- irritativ-toxisches 60  
 -- Kindesalter 209  
 -- physikalisch irritativ bedingtes 211  
 -- Sputumdiagnostik 211  
 -- Vaskulitis kleiner Gefäße 739  
 - cardiale 200, 226–227  
**Asthmaanfall** 210  
**Astrozytom** 906  
**ASVS** (Arterial Stimulation and venous Sampling) 641  
**Asymptomatischer Patient, Check-up** 54, 64, 68  
**Asystolie** 81  
**Aszites** 224, 265, 400, 414, 1011  
 - Amylasekonzentration 418  
 - Budd-Chiari-Syndrom 419, 424  
 - chylöser 418  
 - Eiweißgehalt 418  
 - entzündlicher 417  
 - Hypertonie, portale 417, 419  
 - infektiöser 418  
 - kardial bedingter 417  
 - Leberzirrhose 415, 417  
 - Leukozytenzahl 418  
 - Lupus erythematoses, systemischer 732  
 - maligner 417–418  
 - muzinöser 418  
 - nephrotisches Syndrom 462  
 - Orthopnoe 225  
 - pankreatogener 417–418, 1068  
 - Peritonitis  
 -- spontane bakterielle 700  
 -- tuberkulöse 700  
 - POEMS-Syndrom 852  
 - Punktions 418  
 - schlecht therapierbarer 418  
 - Sonografie 416  
 - tuberkulöser 418  
 - Untersuchung 418  
**Ataxia teleangiectatica** 742, 746, 898  
**Ataxie** 610, 1084  
 - Wernicke-Enzephalopathie 645  
**Atelektase** 146, 148, 176  
 - bronchialkarzinombedingte 189  
 - kompressionsbedingte 176  
 - nicht obstruktive 176  
 - obstruktiv bedingte 176  
 - radiologische Zeichen 176  
**Atembeschwerden, funktionelle** 57  
**Atemdepression, intoxikationsbedingte** 646  
**Atemhilfsmuskulatur** 210, 216, 241  
 - Schwäche 289  
**Ateminsuffizienz**  
 - extrapulmonale 289  
 - neuromuskuläre 288  
 - pulmonale 289  
**Atemmuskulatur**  
 - Beteiligung bei Tollwut 715  
 - Schwäche 288–289  
**Atemnot s. Dyspnoe** 987  
**Atemnotsyndrom, akutes s. ARDS** 175  
**Atempausen im Schlaf** 936  
**Atemregulationsstörung** 289, 526  
**Atemstörung, schlafassoziierte** 920, 923, 935  
**Atemstöße** 81–82  
<sup>13</sup>C-Atemtest 1049  
<sup>14</sup>C-Atemtest 1049  
**Atemwege**  
 - Freimachen 81  
 - Sepsisquelle 704  
 - terminale, zystische Dilatation 163  
**Atemwegsaspergillose** 723  
**Atemwegserkrankung** 1211  
 - akute 689  
 - chronische 118  
 - HIV-assoziierte 719  
**Atemwegsinfektion**  
 - chronische 746  
 - Fieber 653  
 - Halslymphknotenschwellung, schmerzhafte 676  
 - Pasteurellose 715  
 - rezidivierende 219  
 - virale 121  
**Atemwegsobstruktion** 209  
 - Epiglottitis 690  
 - nicht reversible 212  
**Atemwegstenose, Fluss-Volumen-Kurve** 207  
**Atherogenese** 1106  
**Atherom** 96, 990  
**Atherosklerose** 555, 580, 990  
 - Aortendissektion 1007  
 - Risikofaktoren 990  
**Atherothrombose, Hyperhomocysteinämie** 991  
**Atmung**  
 - apneustische 632  
 - ataktische 632  
 - periodische 200, 226  
 - vertiefte 288  
**Atopie** 738, 744  
 - Asthma bronchiale 209, 211  
 - Lingua geographica 915  
**Atrioventrikularklappenveränderung, Geräusch** 300  
**Atrophie blanche** 885, 896, 1119–1120  
**Attacke**  
 - amblyope 970  
 - zerebralischämische, transiente 554, 616, 619, 867, 969, 973  
**Aufmerksamkeitsprüfung** 631  
**Aufmerksamkeitsstörung** 628–629  
**Auftragsunklarheit** 49  
**Augen**  
 - Bewegungen  
 -- bei Kopfbewegungen 597  
 -- Schwindel 586  
 -- Störung 593  
 - mandelförmige 791  
 - Schmerzen 966, 971, 976  
**Augenerkrankung, Kopfschmerzen** 971  
**Augenlider**  
 - Lilaverfärbung 734, 902  
 - Ödem 763, 1259  
 - Schwellung 899  
**Augenlinse**  
 - Luxation 790  
 - Subluxation 790  
**Augenmuskel**  
 - Lähmung 592, 645, 680, 684, 1259  
 - Myositis 971  
 - Zugrichtung 598  
**Augenmuskelnerven-Parese** 592, 598  
**Augennervenparese** 970  
**Aura**  
 - Migräne 973  
 - monokuläre 973  
**Aurikulotemporalisneuralgie** 976  
**Ausfall, neurologischer**  
 - fokaler 686–687  
 - radikulärer 1086  
 - Rücken-/Kreuzschmerz 1183  
**Ausfallsyndrom, optomotorisches, komplexes** 601  
**Ausflussbahn**  
 - linksventrikuläre  
 -- Obstruktion 250, 274–276  
 -- vergrößerte 233  
 - ventrikuläre, Obstruktion 300  
**Ausnahmezustand**  
 - deliranter 969  
 - psychischer 968  
**Ausscheidung, tierische** 713–714  
**Ausschöpfungszyanose, periphere** 224, 905  
**Austin-Flint-Geräusch** 256, 259  
**Australasian Triage Scale** 73  
**Austreibungsgeräusch, systolisches** 229–230, 300  
 - Aortenklappeninsuffizienz, chronische 259  
 - Aortenklappenstenose 251–252  
 - funktionelles 231  
 - Kardiomyopathie, hypertrophe 275  
 - Pulmonalstenose 255  
**Austreibungsklick** 229–230  
 - Aortenklappeninsuffizienz 258  
 - Aortenklappenstenose 251  
 - Pulmonalstenose 255  
**Auswurf(s. auch Sputum)** 118  
 - blutiger 118, 121, 124  
 - Bronchiektasen 217  
 - eitriger 221  
 - gelatinösen Materials 162  
 - Lungenschwund 174  
 - morgendlicher 146  
 - purulenter 121  
 - muköser 121  
 - Pneumonie, organisierende, kryptogene 152  
 - purulenter 121  
 - voluminöser 118  
**Autoantigen** 730  
 - Toleranzzusammenbruch 730  
 - zirkulierendes 730  
**Autoantikörper** 404, 730  
 - antithrombozytäre 876  
 - Autoimmunhepatitis 404, 413  
 - Faktor-VIII-inhibierender 873  
 - gegen Insulin 642  
 - gegen Insulinrezeptor 640  
 - gegen Intrinsic Factor 1049  
 - gegen Pankreasinselzellen 1248  
 - gegen Parietalzellen 1049  
 - gegen RNase-III 1168  
 - Kältetyp 819  
 - Lungenfibrose, idiopathische 151  
 - Lupus erythematoses, systemischer 733  
 - organspezifische 730  
 - rheumatoide Arthritis 1157  
 - Sklerodermie 1168  
 - Wärmetypr 819  
 - Zirrhose, biliäre, primäre 404  
**Autoimmun-Insulin-Syndrom** 640  
**Autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom** 876  
**Autoimmunadrenalitis** 578  
**Autoimmunbullöse Erkrankung** 884  
**Autoimmundermatose, bullöse** 891  
**Autoimmungranulozytopenie** 754  
**Autoimmunhämolyse** 819  
 - Kälteantikörpertyp 857  
 - Ursache 819  
**Autoimmunhämophilie** 873  
**Autoimmunhepatitis** 396, 398, 403–404, 413, 1208, 1218  
 - Autoantikörper 404, 413, 1209  
 - Labordiagnostik 1209  
 - SLA-Antikörper 404  
**Autoimmunhypophysitis** 580  
**Autoimmunkrankheit** 62, 730, 882, 1211  
 - chronische 1167  
 - febrile 730, 732, 742  
 - Glomerulonephritis, rasch progrediente 471  
 - Hodgkin-Lymphom-Entwicklung 851  
 - Hypertonie, pulmonale 249  
 - Leukozytenzahl 798

## Sachverzeichnis

### Autoimmunkrankheit

- mikroangiopathische Hämolyse 820
  - Morbus Basedow 1258
  - organspezifische 730
  - Fieber 653
  - systemische 730–731
- Autoimmunthyreoiditis 1251, 1263
- chronische 1261, 1263
  - medikamentös bedingte 1262–1263
  - triphasische 1261
- Autoinflammatorische Erkrankung 740
- Autoinflammatorisches Syndrom 740
- Autoreisekrankheit 605
- AV-Block 321
- I. Grades 321
  - II. Grades 321–322
  - Mobitz-typ 322
  - Wenckebach-Typ 321–322
  - III. Grades 322
  - kompletter 322
  - Lyme-Erkrankung 283
  - Myokardinfarkt 999
  - organischer 322–323
  - totaler 227, 287
  - vagotoner 322–323
- AV-Knoten-Dissoziation, longitudinale 324
- AV-Knoten-Dysfunktion 321
- AV-Knoten-Reentry-Tachykardie 314, 324–325
- Fast-slow-Typ 324
  - induzierte 317
  - Slow-fast-Typ 324
- AV-Reentry-Tachykardie 315, 325
- antidrome 325
  - orthodrome 325
- Axillarbehaarungsverlust 900, 910
- Azetylsalizylsäure 647, 1051, 1115
- Azidose 517
- diabetische 797
  - Kaliumshift 509
  - metabolische 1208, 1229, 1235, 1240
  - Atemtyp 288, 528
  - Ethylenglykolvergiftung 648
  - hyperchlorämische 522–523
  - Kompensation 518
  - Methanolintoxikation 648
  - Niereninsuffizienz, chronische 455, 460
  - normochlorämische 522
  - Mukormykose 722
  - renal-tubuläre 440–441, 458, 524, 1141, 1212, 1225, 1240
  - angeborene 523
  - distale 524
  - hyperkaliämische 524
  - Kompensation 526
- Azoospermie 791
- Azotämie 503, 1222
- Labordiagnostik 1222
  - postrenale 1222
  - prärenale 1222

### B

- B-ALL 825
- Knochenmarksausstrich 826
- B-Cell activating Factor 744
- B-Lymphozyten 743
- B-Symptomatik 97, 110, 749
- lymphatische Neoplasie 797, 823
  - Lymphom, malignes 844
- B-Typ-natriuretisches-Peptid 1210
- B-Zell-Defekt 743, 1223
- B-Zell-Lymphom 844
- großzelliges, diffuses 846, 850
  - WHO-Klassifikation 850
  - hochaggressives 850
  - reifzelliges 844, 847
  - Immunphänotypen 850
- B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom 412, 1168
- B-Zell-Prolymphozytenleukämie 845
- B-Zellen
- Immunphänotypisierung 848
  - Oberflächenantigen 844, 848
- Babesia
- divergens 710
  - microti 710
- Babinski-Zeichen 680
- Bacillus
- anthracis 134, 669
  - cereus 699
- Bacteroides
- Septikämie 706
  - septische Metastasierung 705
- Baker-Zyste, rupturierte 1073
- Bakteriämie 703, 751
- Bartonella-henselae-Infektion 677
  - bei Hautinfektion 668
  - gramnegative, Schock 244
  - kontinuierliche 708
  - Lemierre-Syndrom 680
  - Meningokokken 682
  - nosokomiale 705
  - Temperaturverlauf 750
- Bakterien
- gramnegative 704
  - Infektion bei Neutropenie 722
  - grampositive 704
  - Pneumonie 129
  - intraleukozytäre 710
  - Streuung, hämatogene 687
  - ureasebildende 487
- Bakteriurie 435
- asymptomatische 701
- Balanitis 1246, 1250
- erosiva circinata 903
- Balkan nephritis 478
- Ballonexpansionstest 386, 388
- Bamberger-Marie-Syndrom 912
- Bang-Krankheit 131, 133
- Bannwarth-Syndrom 1093
- Barbiturat
- Intoxikation 646
  - Porphyriattacke 1042
- Bariatrischer Eingriff 780
- Barium-Passage 344
- Barmah-Forest-Virus 675, 716
- Barorezeptoren, arterielle 502
- Barosinus 968, 972

- Barotrauma, berufsbedingtes 60
- Barrett-Ösophagus 352–353
- Bartonella henselae 667, 669, 677, 840
- Bartter-Syndrom 581, 1203, 1212–1213, 1225
- Alkalose, metabolische 526
- Basalmembran
- Ablagerungen, granuläre 734
  - Antikörper, zytotoxische, zirkulierende 161
  - glomeruläre
  - Antikörper 462
  - Aufspaltungen 468
  - IgG-Ablagerungen 473
- Base Excess 1239
- Basedow, Morbus 97, 1252, 1258
- Basic Life Support 80
- Basilarisgräne 588, 609, 637, 973
- Basilaristhrombose 592, 609, 629, 638, 973
- Basophilenzahl, Leukämie, chronische, myeloische 831
- Basophilie
- Leukämie, chronische, myeloische 831–832
  - Polycythaemia vera 832
- Batwing-Infiltrat, pulmonales 148
- Bauchoartenaneuryisma 1040
- Bauchglatze 905
- Bauchumfang, metabolisches Syndrom 991
- BCG-Krankheit 746
- BCR-Gen (Breakpoint Cluster Region) 831
- Beatmung 81
- Beau-Reil-Linien 911
- Bechterew, Morbus s. Spondylitis ankylosans 1150
- Beckenarterien-MR-Angiografie 1105
- Beckenbodenfunktion 392–393
- Beckenbodenschmerz 1046–1047
- Beckentest, funktioneller 1191
- Beckentumor 767
- Beckenvenenthrombose 1098, 1116, 1121
- Beckwith-Wiedemann-Syndrom 786, 791
- Befund, objektiver 38
- Begleitmeningitis 685
- Begleitnephritis, interstitielle 475
- Behaarung, verminderte 909
- Behaarungstyp
- Leberkrankheit 400
  - männlicher, bei der Frau 910
- Behandlung
- bei vorläufiger Diagnose 47
  - Priorität, absolute 80
  - Richtlinie 50
- Behcet, Morbus 668, 739, 894, 915, 970, 1086, 1116
- Augenbeteiligungen 740
- Bein
- Bewegungen, periodische, schlafassoziierte 935
  - dickes 765
  - Lymphödem 767
  - sekundäres 767

- Ödem 759, 762–763, 765
  - einseitiges 464
  - subfasiales 1117
  - Schwellung 767
  - einseitige 760
  - schmerzhafte, chronische 1096
- Beinahe-Bewusstlosigkeit 616
- Beinahe-Synkope 612–613, 616
- bedingen 622
- Beinarterien
- MR-Angiografie 1105
  - Stenose 1104
  - Subtraktionsangiografie, digitale 1105
- Beplexusläsion 1091
- Beinschmerzen 1072, 1178, 1183
- belastungsabhängige 1100
  - Clinical Pathway 1082, 1098
  - einschießende 1093
  - beidseitige 1084
  - ischämische 1103
  - neuralgiforme 1091–1092
  - neurogene 1078, 1081, 1093, 1179
  - Charakteristik 1078
  - einseitige 1090
  - Notfall 1081
  - Triage 1082
  - Ursache 1079
  - zentral bedingte 1079, 1084, 1093
  - nicht ischämische 1103
  - Plexusläsion 1079
  - Polyneuropathie 1079
  - Radikulopathie 1079, 1084
  - rheumatische 1085
  - zentral bedingte 1090
- Beinulkus 895
- Sichelzellanämie 904
- Beinvenenthrombose, tiefe 310, 864, 867, 1094, 1097–1098, 1116
- ascendierende 1117
  - deszendierende 1118
  - Labordiagnostik 1217
- Belastung, psychosoziale 945, 954
- Belastungs-EKG 317, 991–993
- Belastungsinkontinenz 489
- Belastungsintoleranz 201
- akute 238
  - Anämie 796
  - Aortenklappeninsuffizienz, akute 256
  - Herzinsuffizienz 226, 246
  - High-Output-Failure 266
  - Kardiomyopathie, dilatative 282
  - Mitralklappen 268
  - Perikardtamponade 271
  - Trikuspidalstenose 270
- Belastungsreaktion, akute 954
- Belastungsstörung
- nach schwerer Krankheit 955
  - posttraumatische 85, 955
  - Screening-Fragen 955
  - somatische 955–956
- Bence-Jones-Proteine 442
- Bence-Jones-Proteinurie 443, 852
- Benzodiazepinantagonist 646
- Benzodiazepinintoxikation 647
- Beratung 65

- Berger, Morbus s. IgA-Nephropathie 467  
 Bernard-Soulier-Syndrom 868, 875, 877  
 Bernoulli-Gleichung 237, 254  
 Berufskrankheit (s. auch arbeitsbedingte Erkrankung) 58, 60  
 Berylliose 159, 183  
 Beschwerden 56  
 - dyspeptische 1058  
 - Kategorien 73  
 - körperliche s. Körperbeschwerden 956  
 - nach Cholezystektomie 1062  
 - psychosomatisch bedingte 1196  
 - psychovagitative 57  
 - selbst verursachte 50  
 - subjektive 38  
 - vegetative, funktionelle 63  
 Besenreiser-Varizen 1119  
 Bestrahlung  
 - Arterienverschluss 1108  
 - Kardiomyopathie, restriktive 281  
 - Lymphödem 767  
 - Pneumonie 143  
 - Pneumopathie, interstitielle 150  
 Betaadrenergikum 207  
 Betablockade 582  
 Betazellfunktion, genetischer Defekt 1250  
 Bewegungskontrolldysfunktion 1180  
 Bewegungskrankheit 605  
 Bewegungsstörung  
 - extrapyramidal 746  
 - schlafassoziierte 920, 923, 935  
 Bewusstlosigkeit 81  
 - vorübergehende (s. auch Synkope) 612–613, 616, 624  
 -- psychogene 625  
 -- synkopale 616  
 Bewusstsein 628  
 Bewusstseinsklarheit 628  
 Bewusstseinstörung 63, 84, 339–340, 628, 962  
 - Atemmuster 631  
 - bei Kopfschmerzen 965, 968  
 - bei Migräne 637  
 - beim Alkoholiker 648  
 - Blutung, intrazerebrale 969  
 - Diagnosen 634  
 - Enzephalitis 685  
 - Enzephalopathie 630  
 - Hirnabszess 639  
 - hypoxisch bedingte 630  
 - Intoxikation 645  
 - intrazerebrale Blutung 638  
 - Liquorpleozytose 637  
 - Meningismus 680  
 - Meningitis 968  
 -- bakterielle 637  
 -- tuberculosa 684  
 - motorische Verhaltensmuster 631  
 - posttraumatische 638  
 - primär zerebral bedingte 630, 636  
 - qualitative 628–629, 637  
 - quantitative 628, 637  
 -- psychogene 639  
 - toxisch-medikamentös bedingte 630  
 - toxisch-metabolisch bedingte 630  
 - Untersuchungsprotokoll 631  
 - zerebraler Infarkt 637  
 Bewusstseinsverlust  
 - Hirnerschütterung 638  
 - posttraumatischer, mehrstündiger 638  
 - Subarachnoidalblutung 636  
 Bezold-Mastoiditis 105  
 Bickerstaff-Enzephalitis 637  
 Biedl-Bardet-Syndrom 787, 791  
 Bielschowsky-Test 598  
 Bifurkationswinkel, trachealer, aufgespreizter 233, 262  
 Bigeminus 320  
 Biguanide 643  
 Bikarbonat 516–517  
 Bikarbonattherapie 524, 526  
 Bikarbonatverlust 524  
 Bilharziose 727  
 Bilirubin 1209  
 - Albuminbindung 396  
 - Aufnahme, hepatische, verminderte 1209  
 - Ausscheidung im Urin 696  
 - Ausscheidungsstörung 1209  
 - direkt reagierende 1209  
 - Exkretionsstörung 399  
 - indirekt reagierendes 1209  
 - Konjugationsstörung 397, 399, 1209  
 - konjugiertes 396–397, 1209–1210  
 -- Ausscheidungsstörung 424  
 -- erhöhtes (s. auch Hyperbilirubinämie, konjugierte) 696  
 - Konzentration im Serum 396, 398, 1209  
 -- Gilbert-Syndrom 407  
 -- isolierte nicht hämolytische Hyperbilirubinämie 407  
 -- Leberzirrhose 417  
 -- Störfaktoren 1210  
 - Nachweis im Urin 444  
 - Sekretionsstörung 397  
 - Stoffwechsel, Fremdstoffwirkung 399  
 - totales 1209  
 - unkonjugiertes 396, 1209–1210  
 Bilirubinidglucuronid 396  
 Bilirubinurie 397, 403, 427, 440–441  
 Bindegewebserkrankung  
 - Aortenaneurysma 1006, 1111  
 - Aortenklappeninsuffizienz 259  
 - Hautbeteiligung 899, 906  
 - Herzbeteiligung 906  
 Bindegewebsnävi 906  
 Binet-CLL-Stadien 849  
 Bing-Horton-Kopfschmerz 974  
 Binge-Eating 785  
 Biofeedbacktherapie 393  
 Biologicals 721  
 Biomarker, kardiale 622, 996  
 Biopsie  
 - offene 112  
 - thorakoskopische 166  
 Biot-Atmung 632  
 Bioterrorismus 134, 669  
 Bipolar-I-Störung 942, 947  
 - Anamnesestörung 948  
 Bipolar-II-Störung 942, 947  
 - Anamnesefragen 948  
 Bipolare affektive Störung 940–942, 947  
 - Anamnese 954  
 - organische Ursache 954  
 Birbeck-Granula 834  
 BIS-Formel 1227  
 Bisacodyl 392  
 Bismut-Vergiftung 914  
 Bisphosphoglyceratmutase-Mangel 821  
 Blalock-Taussig-Shunt 309  
 Bläschen 665, 890  
 - gruppierte, schmerzhafte 672, 890  
 - Herpes  
 -- simplex 882, 890  
 -- zoster 882  
 - im Dermatom 890  
 - mit Pruritus 890  
 - Sweet-Syndrom 667  
 Blase, hämorrhagische 908  
 Blasenbildung 882, 890–891  
 - Acrodermatitis enteropathica 892  
 - Arzneimittelxanthem, fixes 892  
 - Fotodermatose 892  
 - Porphyrie 892, 1043  
 Blässe 201, 884  
 - ACTH-Mangel 579  
 - Anämie 904  
 - Hypophysenvorderlappeninsuffizienz 580  
 - Nebennierenrindeninsuffizienz 578  
 - Tumor 901  
 Blasen  
 - leukämische 825  
 - Marker 826  
 - Zahl 831  
 Blasenexzess 829  
 Blastenschub 831  
 Blastomykose 675  
 Blausäurevergiftung 648  
 Bleeding Assessment Tool der International Society on Thrombosis and Haemostasis 868  
 Bleianämie 1044  
 Bleisauum, gingivaler 1044  
 Bleivergiftung 904, 1041  
 - berufsbedingte 60  
 - Porphyrinurie 1044  
 - Zahnfleischveränderung 914  
 Bleomycin 695  
 Blickparese  
 - pontine 597  
 - supranukleäre 600  
 - vertikale 637  
 Blickrichtungsnystagmus 588, 603–604  
 Blindsightsyndrom 381–382  
 Block  
 - atrioventrikulär s. AV-Block 321  
 - sinuatrialer 320  
 Bloom-Syndrom 898  
 Blue Toe 438  
 Blut  
 - Entnahme zur Blutkultur 703  
 - okkultes, im Stuhl 375  
 - pulmonalvenöses 296  
 - systemarterielles 296  
 - systemvenöses 296  
 - Untersuchung bei Fieber unbekannter Ursache 656  
 Blutabgang, analer 375, 388, 1059  
 - okkulter 375  
 Blutbild 752  
 - Differenzierung  
 -- maschinelle 800  
 -- mikroskopische 800  
 - Dysplasien 830  
 - Endokarditis 708  
 - leukoerythroblastäres 833  
 - Lupus erythematoses, systemischer 733  
 - Malaria 726, 728  
 - Mononukleose, infektiöse 688  
 - rotes 797, 809  
 - Viruskrankheit 708  
 - weißes 798, 822  
 Blutdruck 564  
 - Abfall 570  
 -- orthostatischer 494, 614  
 - Amplitude  
 -- schmale 271  
 -- weite 259, 266  
 - Anstieg, diastolischer, akuter 972  
 - arterieller, mittlerer 494  
 - Grenzwerte 549, 570  
 - Messung 565, 572  
 -- präventive 66, 548  
 - nächtliches Dipping 549  
 - Seitendifferenz 1006  
 24-h-Blutdruckmessung 548, 566, 572  
 Bluteosinophilie 149, 1110  
 - Aspergillose, bronchopulmonale, allergische 148, 219  
 - Leukämie, akute myeloische 828  
 - Schistosomiasis 729  
 - Shulman-Syndrom 903  
 Bluterbrechen s. Hämatemesis 1053  
 Blutfluss  
 - Behinderung, mechanische 239  
 - Geschwindigkeit 236  
 - Muster, Doppler-Echokardiografie 237  
 - Richtung 236  
 -- Aortenklappeninsuffizienz 260  
 -- Mitralsuffizienz 263  
 Blutgasanalyse  
 - arterielle 205, 517  
 - Dyspnoe 223  
 - Lungenembolie 1001  
 - Lungenödem 242  
 Blutgerinnung s. Gerinnung 860

## Sachverzeichnis

- Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit 61, 751  
 - Arteritis temporalis 970  
 - autoinflammatorische Erkrankung 740  
 - Dermatomyositis 735  
 - erhöhte 737, 751  
 - Kikuchi-Fujimoto-Erkrankung 679  
 - Lupus erythematoses, systemischer 732  
 - niedrige 751  
 - Osteoporose 1138  
 - Periarteritis nodosa 737  
 - Riesenzellarteritis 1107  
 - Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie 679  
 - stark erhöhte 751  
 - Takayasu-Arteritis 1108  
 Blutkultur 130, 702  
 - bei Endokarditis 707–708  
 - Blutentnahme 703  
 Blutsturz 122  
 Bluttransfusion (s. auch Transfusion) 401  
 Blutung  
 - alveolare 154  
 - gastrointestinale 414–415, 1032  
 -- bei Aortenklappenstenose 251  
 -- chronische 810  
 -- Niereninsuffizienz, chronische 458  
 -- obere 339, 1053  
 --- massive 1053  
 -- unter Antikoagulation 864, 1053  
 - Gerinnungsstörung 869  
 - infratentorielle 969  
 - intrakranielle 83, 685, 749  
 - intrazerebrale 638, 962–963, 968  
 -- hypertensive 638  
 -- Ventrileinbruch 638, 969  
 - mukokutane 864, 869  
 - Reiserückkehrer 725  
 - Schock 244  
 - subarachnoidal s. Subarachnoidalblutung 83  
 - Thrombozythämie, essenzielle 834  
 - unter Antikogulation 877  
 Blutungsbereitschaft, gesteigerte s. Diathese, hämorrhagische 860  
 Blutverlust 85, 582, 797  
 Blutvolumen 492  
 - arterielle, effektives 453, 502, 504–505  
 Blutvorläufererkrankung 822  
 Blutzuckerspiegel 639  
 BNP (Brain natriuretic Peptide) 46, 201, 221, 223, 503, 623  
 Bochdalek-Hernie 178  
 Bodily Distress Disorder 956  
 Body Mass Index 66, 774, 781, 785  
 Boeck, Morbus s. Sarkoidose 107  
 Boerhaave-Syndrom 88, 342  
 Born-Thrombozytenaggregometrie 877  
 Bornholm-Krankheit 689, 990, 1045  
 Borrelia  
 - burgdorferi 283, 709, 769  
 - recurrentis 709  
 - vincenti 688  
 Borrelien-Antikörper 1155  
 Borrelienradikulitis 1046  
 Borreliose 681, 684, 709, 1086  
 - Radikulitis 1086, 1093  
 Boston Rule 623  
 Boston-Exanthem 689  
 Bouchard-Arthrose 1170–1171  
 Bourneville-Pringle, Morbus 163, 488, 906  
 Bouveret-Syndrom 1036  
 Bowel-Bypass-Syndrom 905  
 Brachialgia paraesthesia nocturna 1089  
 Brachioradialgia paraesthesia 1090  
 Brady-Tachykardie-Syndrom 320  
 Bradyarrhythmie 314, 320  
 Bradykarde 314, 970  
 - Koma, hypophysäres 644  
 - Myokardinfarkt 999  
 - Myxödemkoma 644  
 - relative 684, 698, 714  
 - Synkope 613, 615  
 BRAF-V600E-Mutation 833  
 Bragard-Zeichen 1086  
 Brain natriuretic Peptide 46, 201, 221, 223, 503, 623  
 Breakpoint Cluster Region 831  
 Brechdurchfall 369  
 Briden 1034  
 Bridenleus 1035  
 Broca-Aphasie 114  
 Bronchialasthma s. Asthma bronchiale 738  
 Bronchialatmen 129, 180  
 Bronchialinfekt, rezidivierender 218  
 Bronchialkarzinoid 191  
 Bronchialkarzinom 58, 118–119, 122, 164, 167, 169, 188  
 - Atelektase 176–177  
 - berufsbedingtes 60  
 - Bestrahlung 143  
 - Fehldiagnosen 190  
 - Fieber 749  
 - Grading 191  
 - großzelliges 188  
 - Hilusvergrößerung 182, 188  
 - kleinzelliges 169, 188  
 -- Mikrometastasen 188  
 -- Tumormarker 1213  
 - lokale Komplikation 189  
 - Lokalisation 190  
 - Metastasenlokalisierung 190  
 - Mittellappensyndrom 178  
 - nicht kleinzelliges 188  
 - Osteoarthropathie, hypertrophische 1131, 1175  
 - paraneoplastisches Syndrom 191  
 - peripheres 189  
 - Pleuraerguss 1011  
 - Screening, computertomografisches 166  
 - Staging 190–191  
 - zentrales 189  
 Bronchialobstruktion 180  
 - anstrengungsbedingte 211  
 - Asthma bronchiale 209–210  
 - expiratorisch wirksame 214  
 Bronchiektasen 146, 217  
 - Aspergillose, bronchopulmonale, allergische 142, 148, 219  
 - Auswurf 118, 217  
 - Blutung 119  
 - Computertomografie 217, 219  
 - generalisierte 217  
 - Kartagener-Syndrom 219  
 - Mukoviszidose 217–218  
 - Mycobacterium-avium-intracellulare-Infektion 139  
 - postinfektiöse 179  
 - Thoraxröntgenbild 217  
 - Yellow-Nail-Syndrom 913  
 - zystische 173  
 Bronchiolitis 143  
 - akute 213  
 - bei Influenza 690  
 - exogen-allergische 156  
 - konstriktive 213  
 - Metapneumovirusinfektion 690  
 - Mukoviszidose 218  
 - obliterans  
 -- chronische 164  
 -- organizing pneumonia 144  
 - respiratorische 213  
 -- mit interstitieller Pneumonie 153, 213  
 - sekundäre, mit organisierender Pneumonie 153  
 Bronchitis 211, 690  
 - akute 126, 211  
 - chronische 211–212  
 -- Exazerbation 212, 690  
 -- Silikose 157  
 - eosinophile, desquamative 209  
 - tuberkulöse 136  
 Bronchopneumonie 131, 689  
 - bei Influenza 690  
 - Candidainfektion 723  
 - Histoplasmose 724  
 - Nokardiose 131  
 - Pilzinfektion 141  
 Bronchoskopie 122–123, 125  
 - Bronchialkarzinom-Staging 190  
 Bronchospasmus 209, 226  
 Bronchuskarzinoid 383  
 Bronchusstenose 706  
 Bronzedabetes 422  
 Brucella  
 - abortus 714  
 - melitensis 714  
 - suis 714  
 Brucellose 662, 676, 697, 714  
 Brucellosepneumonie 133  
 Brudzinski-Zeichen 680  
 Brugada-Phänotyp 622  
 Brugada-Syndrom 315–316, 329  
 Brugia  
 - malayi 729  
 - timori 729  
 Brummen, intrathorakales 200  
 - expiratorisches 227  
 Bruton-Agammaglobulinämie 744  
 Bubonenpest 668  
 Budd-Chiari-Syndrom 398, 413, 419, 424, 864, 867, 1063  
 - portale Hypertension 420  
 Buerger, Morbus 1095, 1106–1107, 1114, 1116  
 Bulimia nervosa 776  
 - atypische 777  
 - Kompensationsstrategien 777  
 Bulk 847  
 Bulky Disease 844, 846–847  
 Bullosis diabetorum 892  
 Bunyavirusinfektion 663, 686  
 Buphtalmus 907  
 Burkitt-Lymphom 846, 850  
 Burning-Feet-Syndrom 457  
 Burning-Mouth-Syndrome 916  
 Bursitis 1158  
 Buruli-Ulkus 668–669  
 Busulfan-Lunge 155  
 Bypass 995  
 - jejunioilealer 414  
 Byssinose, berufsbedingte 60

## C

- C1-Esterase-Inhibitor-Mangel 770  
 - erworbener 770  
 C1-Inhibitor-Mangel 742, 746, 897  
 C1q-Bindungstest 734  
 C2/C3-Reizsyndrom 976  
 C3-Komplementfaktor, erniedrigter 734  
 C3-Nephritis-Faktor 747  
 C4-Komplementfaktor, erniedrigter 732, 734, 739, 1107  
 C5-Syndrom 1088  
 C6-Syndrom 1088, 1090  
 C7-Syndrom 1088, 1090  
 C8-Syndrom 1088  
 C-Peptid 1214  
 C-Zell-Karzinom 1236, 1258  
 CA 15–3 1211  
 CA 19–9 404, 1211  
 - Pankreaskarzinom 1211  
 CA 125 1211  
 Café-au-Lait-Flecken 886  
 CAGE-Fragen 925  
 Caisson-Krankheit 60  
 Calcinosis cutis 882, 898  
 Calcium-sensing Receptor 531, 534  
 Calciumapatitablagerung 1166  
 Calprotectin im Stuhl 368, 370, 373, 1024  
 Calymmatobacterium granulomatis 677  
 Campylobacter  
 - coli 698  
 - jejuni 697–698  
 Canadian Triage and Acuity Scale 73  
 Canalolithiasis 606  
 cANCA 731, 1208  
 Candida-Metastasen, septische 706  
 Candida-Sepsis 704  
 Candidafagämie 706, 722  
 Candidainfektion 895  
 - bei Neutropenie 722  
 - bei zellulärer Immunschwäche 722  
 - hepatosplenische 701  
 - opportunistische 722  
 - Pneumonie 141

- Candidastomatitis 722, 915  
 - AIDS 717  
 Candidiasis  
 - hepatosplenische 723  
 - mukokutane 731  
 -- chronische 745, 747  
 - opportunistische 722  
 - Ösophagitis 357  
 Canities 904  
 Cannabinoide 646  
 Cannabiskonsum 338  
 Cannon-Wave 227  
 Caplan-Syndrom 157  
 Capnocytophaga canimorsus 666, 715  
 - Sepsis 715, 722  
 Captia-IgM-Test 713  
 Captopril-Test 556  
 Caput medusae 400, 416, 419  
 Carboanhydrasehemmer 1212  
 Carcinoma in situ, vesikales 488  
 Carney-Komplex 915  
 Case Finding 54, 65–66  
 Castleman-Erkrankung 188, 678, 852  
 - hyalin-vaskuläre 678  
 - multizentrische 678, 722  
 - Plasmazelltyp 678  
 Castleman-Lymphom 107  
 Cauda-equina-Kompression 1101  
 Cauda-equina-Syndrom 1180, 1183, 1189, 1192, 1196  
 Caudatum-Infarkt 957  
 CCS-Klassifikation, chronisch stabile Angina pectoris 990  
 CD3 745  
 CD4 745  
 CD4-Lymphozytenzahl  
 - Abfall 716, 718  
 - HIV-Infektion 717–718  
 CD4-T-Zell-Mangel-Syndrom, idiopathisches 745  
 CD4/CD8-Quotient 746  
 CD19 826  
 CD22 826  
 CD34 826  
 CD38 826  
 Cer-Exposition 277  
 Cerebellar Fits 639  
 Cetuximab, akneiforme Nebenwirkung 904  
 Chagas-Krankheit 283, 354, 730  
 Charcot-Leyden-Kristalle 211  
 Charcot-Trias 428, 1062  
 Check-up 54, 64, 68  
 Chediak-Higashi-Syndrom 747  
 Cheilitis 1167  
 Cheiralgia paraesthesia 1090  
 Cheiropathie, diabetische 1172  
 Chemische Stoffe  
 - Hautveränderungen 903  
 - Intoxikation 903  
 Chemoembolisation, transarterielle 405  
 Chemosis 971  
 Chemotaxisinhibitoren 747  
 Chemotaxisstörung 747  
 - medikamentös bedingte 747  
 Chemotherapeutika 819  
 Cheyne-Stokes-Atmung 200, 226, 289, 292, 632, 936  
 Chief Complaint 55  
 Chikungunya-Virus 675, 716  
 Chilaiditi-Syndrom 1063  
 Chilblain-Lupus-erythematoses 902  
 Child-Pugh-Klassifikation, Leberzirrhose 417  
 Chinese Herbs Nephropathy 478  
 Chitotriosidase 1130  
 Chlamydia  
 - psittaci 132–133, 667, 691  
 - trachomatis 677, 691, 713  
 Chlamydien-trachomatis-Infektion 713  
 - Prostatitis 713  
 Chlamydieninfektion 371  
 - Perihepatitis 700, 1037  
 - Pneumonie 132  
 Chlamydophila pneumoniae 132, 691  
 Chlamydophila-Pneumonie 132, 691  
 Chlorid  
 - Depletion 525  
 - Konzentration im Urin 525  
 - Verlust 525–526, 1240  
 Chloriddiarröhö 525  
 Chloridspiegel 1212  
 Chlorom 825, 827  
 Chlороquintherapie, Nägelfarbveränderung 913  
 Cholangiografie  
 - endoskopische retrograde 401, 405, 426, 1061  
 - perkutane transhepatische 401, 405, 426, 1069  
 Cholangiokarzinom 428–429  
 Cholangiopankreatikografie, endoskopische, retrograde 401, 1031, 1061  
 - Steinextraktion 1031  
 Cholangiopankreatikografie, endoskopische, retrograde s. ERCP 696  
 Cholangitis 696, 1062  
 - akute 405  
 - bakterielle, Leberabszess 430  
 - Labordiagnostik 1210  
 - primär sklerosierende 370, 404, 426, 1206, 1208  
 -- Autoantikörper 426, 1208  
 - sekundäre sklerosierende 426  
 Choledocholithiasis 79, 427, 696, 1062  
 Choledochusödem 696  
 Choledochusstein 1061–1062  
 Cholelithiasis 399, 1031–1032, 1059–1060  
 - bei Ileumausfall 382  
 - Papillenstenose 427  
 Cholera, pankreatische 384  
 Cholestase 398, 413, 696, 1032, 1206, 1218, 1221  
 - cholangiolitische 425  
 - chronische 423  
 -- biliäre Zirrhose 426  
 - extrahepatische 398, 424, 427, 1210  
 -- Sonografie 427  
 - hepatokanalikuläre 425  
 - Hyperlipidämie 1264, 1270  
 - intrahepatische 398, 424  
 -- bei Infektionskrankheit 425  
 -- progressive, familiäre 1210  
 -- Sonografie 427  
 - kanalikuläre 425  
 - medikamentös induzierte 425  
 - nicht obstruktive 396, 424  
 - obstruktive 396, 399, 424  
 - Parameter 402, 414, 425  
 - rezidivierende, idiopathische 1210  
 - Serumcholesterin 403  
 Cholesterinembolie 451, 472, 668, 735  
 - Differenzierung von rasch progredienter Glomerulonephritis 474  
 Cholesterinester-Speichererkrankung 1272  
 Cholesterinkonzentration  
 - im Serum 66, 403, 463  
 - Pleurapunktat 1010–1011  
 Cholesterinkristallembolie 1110  
 Cholesterinstein 1060  
 Cholezystektomie 1062–1063  
 Cholezystitis 427, 696, 701, 706  
 - akute 1021–1022, 1030, 1062  
 -- sonografische Zeichen 1030  
 - Fistelbildung 1036  
 - hereditäre Sphärozytose 818  
 - Schmerzmuster 1029  
 Cholezystolithiasis 1022  
 Cholinergikumintoxikation 64  
 Cholinesterase  
 - Aktivität 1212  
 - Inhibitor 1214  
 - Mangel 1213  
 -- hereditärer 1214  
 Chondritis 990  
 Chondrokalzinose 581, 1150, 1166, 1171  
 Chondrom, intrapulmonales 192  
 Choroathetose 1084  
 Chorioidea-Arteritis 738  
 Choriomeningitis  
 - lymphozytäre 684  
 - Pneumonie 140  
 Choriongonadotropin, humanes 1223  
 Chorioretinitis 729  
 - Toxoplasmose 715  
 - Zytomegalie 709, 722  
 Chromasie, erythrozytäre 796, 800  
 Chromonychie 912  
 Chromosomenaberration 63  
 - autosomale, Kleinwuchs 787  
 - Leukämie, chronische, myeloische 832  
 Chromosomenanalyse 826  
 Chromosomensatz 63  
 Chromosomentranslokation 849  
 Chronic Fatigue Syndrome s. Fatigue-Syndrom, chronisches 930  
 Chronic widespread Pain 1195  
 Churg-Strauss-Syndrom s. Granulomatose, eosinophile, mit Polyangiitis 149  
 Churg-Strauss-Vaskulitis 211  
 Chvostek-Zeichen 530  
 Chylaszites 767  
 Chylomikronämie 1264, 1273, 1275  
 Chylomikronen 1273  
 - Pleurapunktat 1011  
 Chylomikronen-Remnants 1273, 1276  
 Chylothorax 163, 1009, 1011  
 Chylurie 729  
 Chymotrypsin im Stuhl 1065  
 Cingulum-Läsion 1084  
 Cirrhose cardiaque 224, 226  
 CKD-EPI-Formel 1227  
 Claudicatio  
 - arteriosa 1100–1101  
 - intermittens 1096, 1100–1101  
 -- akute 1110  
 -- Ergotismus 1112  
 -- Schmerzcharakter 1100  
 - masticatoria 736, 972  
 - spinalis 1100, 1180, 1189  
 - venosa 1100–1101  
 Clearance, mukoziäre, Störung 121  
 Climacterium praecox 1220  
 Clonorchis sinensis 427, 429  
 Clostridienseptikämie 706  
 Clostridium  
 - difficile 369, 697  
 - perfringens 699, 706  
 Clubbing s. Uhrglasnägel 912  
 Cluster-Kopfschmerz 341, 962–963, 965, 974  
 Clusterung von Erkrankungen 45  
 CO<sub>2</sub>-Narkose 526  
 Coccidioides immitis 724  
 Cockett-Venae-perforantes 1119  
 Cod-Fish-Wirbel 1143  
 Coeruloplasminkonzentration im Serum, verminderte 423  
 Cogan-Syndrom 588, 593  
 Colica mucosa 1037  
 Colitis ulcerosa 370–371  
 - Differenzierung vom Morbus Crohn 371  
 - Hautveränderungen 370, 894–895, 905  
 - Hypoproteinämie 764  
 - Karzinomrisiko 370  
 - Koloskopie 370  
 - Schleimhautveränderungen 370  
 - Stufenbiopsien 371  
 - Verteilungsmuster 371  
 Colon irritabile s. Reizdarmsyndrom 1019  
 Coma s. auch Koma  
 - diabeticum s. Koma, diabetisches 630  
 - paraproteinaemicum 645  
 - vigile 628  
 Common Cold s. Erkältungskrankheit 689  
 Common variable Immunodeficiency 217, 876

## Sachverzeichnis

- Common-Type-Vorhofflimmern 326  
 Commotio cerebri 638  
 Community acquired Pneumonia s.  
     Pneumonie, zu Hause erworbene  
         123  
 Compliance  
     – linksventrikuläre, Abnahme 245  
     – pulmonale, Abnahme 220  
 Computertomogramm(-grafie)  
     122, 125, 304, 405, 663  
     – abdominales 344, 663  
     – bei Halsschwellung 101  
     – bei Kopfschmerzen 964  
     – Bronchietasendarstellung 217,  
         219  
     – Dünndarmuntersuchung 374  
     – farbkodiertes quantitatives 216  
     – Herzuntersuchung 304  
     – Hilusbeurteilung 181  
     – hochauflösendes 139, 162–163,  
         214  
     – Lungenerkrankung 304  
     – kardiales 238  
     – koronares 994  
     – kranielles 344  
     – Lungenemphysemnachweis  
         214–215  
     – Phäochromozytomnachweis 560  
     – thorakales 125, 723  
 Condylomata lata 371, 713  
 Confusional Arousal 937  
 Conn-Syndrom 558  
 Continuous positive Airway Pressure 566  
 Contusio  
     – cerebri 638  
     – cervicalis posterior 1079, 1084  
 Coombs-Test 732, 819  
 COP (Cryptogenic organizing Pneumonia) s. Pneumonie, organisierende, kryptogene 144  
 COPD Assessment Test 212  
 COPD s. Lungenerkrankheit, chronisch obstruktive 690  
 Cor  
     – pulmonale 248, 265, 281, 289  
     – Adipositas-Hypoventilations-Syndrom 292  
     – Blue Blaster 216  
     – chronisches 288  
     – Lungenfibrose, idiopathische 150  
     – triatriatum 269  
 Cornell-Kriterien 231  
 Cornell-Voltage-Produkt 554  
 Corona phlebectatica paraplanaris 1119–1120  
 Coronavirus 140, 693  
 Cortisolmangel 644  
 Cortisolwert 510, 576  
     – 24-h-Urin 1215  
     – Mitternachtsspeichel 1215  
     – Plasma 1214  
     – erniedriger 578, 644  
     – Speichel 562  
 Corynebacterium diphtheriae 688  
 Courvoisier-Zeichen 399, 427,  
     1069  
 Cowden-Syndrom 905  
 Coxiella burnetii 133, 669, 692  
 Coxsackie-Viren, Gruppe A16 667  
 Coxsackie-Virus-Infektion 666–  
     667, 1014  
     – Erkältungs-krankheit 689  
     – Meningitis 683  
     – Perikarditis 695, 1003  
     – Pleurareiben 1008  
     – Thoraxschmerzen 990  
 CPAP-Beatmung (Continuous positive Airway Pressure) 566  
 Crampus-Syndrom 1081  
 Crazy-Paving-Muster, pulmonales 162  
 CRB-65-Score, Pneumonie, zu Hause erworbene 128  
 Creatinkinase 223, 998, 1214  
     – erhöhte 1168, 1216  
     – MB-Fraktion 998  
 Crescendo-Decrescendo-Herzgeräusch 230  
 CREST-Syndrom 1115, 1168  
 Crigler-Najjar-Syndrom 398–399,  
     407  
 Critical Appraisal 50  
 Critical Illness Polyneuropathy 85  
 Crohn, Morbus 372, 664, 1208  
     – Differenzierung von Colitis ulcerosa 371  
     – Hautveränderungen 373, 894–  
         895, 897, 905  
     – Lokalrezidiv 373  
     – Rezidiv, postoperatives 373  
     – Verteilungsmuster 371–372  
 Cronkhite-Canada-Syndrom 377,  
     905  
 Crowding 70, 72  
 Cruveilhier-von-Baumgarten-Syndrom 419  
 Cryptococcus-neoformans-Infektion  
     – Meningitis 685  
     – opportunistische 723  
 CT-Angiografie 1097, 1104  
     – 3D-rekonstruierte 1111  
 CT-Phlebografie 1097  
 Cullen-Zeichen 1031  
 Cumarin 1238  
     – Hautveränderung 903  
 Cumarinnekrose 903–904  
 CUP-Syndrom 109  
 Cupulolithiasis 606  
 Curschmann-Spiralen 211  
 Cushing, Morbus 561–562, 776  
     – Gesichtsfarbe 884  
     – Nägeelfarbveränderung 913  
 Cushing-Syndrom 557, 559, 561,  
     563, 1214  
     – ACTH-abhängiges 562  
     – ACTH-unabhängiges 563  
     – Hautveränderung 900  
     – Kleinwuchs 794  
     – Labordiagnostik 1215  
     – Osteoporose 1138  
     – paraneoplastisches 563  
 Cushing-Ulkus 1051  
 Cut-off-Wert 51  
 Cutis laxa 900  
 CW-Doppler 237  
 Cyclospora cayetanensis 699  
 Cystathione-β-Synthetase-Defekt  
     790  
 Cystic fibrosis transmembrane Conductance Regulator, Genmutation 1066  
 Cystinkristalle im Urinsediment 448  
 Cystinose 1141  
 Cytochrome-b5-Reduktase 310  
  
**D**  
 D-Dimer 46  
 D-Dimer-Test 1001, 1117, 1216  
 D-Laktatazidose 523  
 D-Penicillamin 745  
 Dabigatran 878  
 Darier-Zeichen 887  
 Darm  
     – Atonie 1038  
     – Blutung 1054  
     – chronisch entzündliche Erkrankung 784, 1139  
     – distenderter 1033  
     – Entzündung, ulzerogranulomatöse, segmentäre 372  
     – Gangrän 1038  
     – gasfreier 1035  
     – geblähter 1036  
     – Infarkt 364  
     – Ischämie, akute 78, 80  
     – Kolik 1033  
     – Milzbrand 669  
     – Nekrose 1040  
     – Perforation 370, 1037  
     – Resektion 382  
     – Steifungen 1033  
     – Transitzzeit, verkürzte 382  
     – Tuberkulose 373, 699  
     – Ulzeration 737  
 Darm-Blase-Fistel 377  
 Darwin-Höcker 899  
 Dauerkathereter, Sepsis 705  
 Dauerschmerz  
     – neuralgiformer 1080  
     – Osteonekrose 1132  
 Daumenägel, hypoplastische 912  
 DDAVP (Desmopressin) 507  
 De-Quervain-Thyroiditis 1256,  
     1261  
 Deafferenzierungsschmerz 1080–  
     1081  
 DEBONEL (Dermacentor-borne Necrosis Erythema and Lymphadenopathy) 669  
 Decrescendo-Herzgeräusch  
     – diastolisches 229, 231  
     – spätsystolisches 264  
     – systolisches 231  
 Defäkation  
     – anorektale Störung 386  
     – Reizunterdrückung 392  
     – Rhythmus 392  
 Defäkografie 388, 393  
 Défense musculaire 1027, 1040  
 Defibrillation 70, 81  
     – elektrische 329  
 Defibrillator 81  
     – externer, automatischer 81  
     – implantierbarer 304  
 Defizit, neurologisches, Fieber 685  
 Degeneration 61  
 Dehydratation 85, 582, 797, 1232  
     – Cholera 699  
     – hypoosmolare 1233  
     – Obstipation 392  
     – viral bedingte Diarröh 699  
 Déjà-vu 625  
 Déjerine-Roussy-Syndrom 969,  
     1079, 1084, 1088  
 Dekompressionskrankheit 60  
 Dekortikationszeichen 632  
 Dekubitus-Angina 989  
 Deliranter Zustand 629  
 Delirium 85  
     – tremens 63, 421  
 Demenz 739  
     – Alzheimer-Typ 957  
     – depressive Störung 957  
     – Schwindel 593  
 Demenzielle Entwicklung 58, 593  
 Demenzkrankheit 629  
 Dengue-hämorrhagisches-Fieber 673, 716, 729  
 Dengue-Schock-Syndrom 673, 729  
 Dengue-Virus 673, 729  
 Dengue-Virus-Infektion, Exanthem 667  
 Denken  
     – differenzialdiagnostisches 47,  
         54, 56  
     – logisches 49  
 Denkstörung 63  
 Densitometrie 1137, 1144  
 Deoxycorticosteron 559  
 Depigmentierung 885  
 Depression 66, 714, 925, 940  
     – atypische 941–942, 946  
     – endogene 1214  
     – Komorbidität 946  
     – Mischbild 940  
     – mit Hirnleistungsstörung 957  
     – mit Körperkrankheit 946  
     – Screening 947  
     – somatische Symptome 947, 949  
     – unipolare 941, 946  
     – vaskuläre 957  
     – Zytokinhypothese 944  
 Depressive Störung 940–941, 946  
     – Anamnesefragen 948, 954  
     – Körperkrankheit 946  
     – Morbus Alzheimer 957  
     – organische Ursache 954  
     – Risikopatienten 949  
     – somatische Symptome 949  
 Deprivation, soziale 793  
 Dermacentor-borne Necrosis Erythema and Lymphadenopathy 669  
 Dermatitis  
     – atopische 891, 909, 1225  
     – exfoliative 884  
     – herpetiformis Duhring 891, 915,  
         1057  
     – periorale 909  
     – seborrhoische 909

- Dermatom  
- Schmerzen 1085
- Dermatomyositis 731, 734, 888, 898, 901–902, 1150, 1154, 1156, 1209
- Exanthem 667, 734
  - Mikroangiopathie 1115
  - Thoraxschmerzen 1014
  - Tumor, okkulter 734, 901
- Dermatose  
- akantholytische, transitorische 890
- berufsbedingte 60
  - gastrointestinale Erkrankung 905
  - lichtinduzierte 890
  - neutrophile 667
  - pustulöse, subkorneale 895
- Dermoidzyste 192, 194
- Hilusvergrößerung 182
  - zervikale 96, 104
- Dermopathie, diabetische 899
- Descending Perineum Syndrome 393
- DESK 48
- Desmopressin 507
- Desorientiertheit 628–629
- Desquamation 908
- Deviation conjugée 601, 637
- Dexamethason-Hemmtest 1215
- kurzer 563
- 1-mg-Dexamethason-Hemmtest 561, 563
- Dezerebrationszeichen 632
- Diabetes insipidus 163, 507, 797, 834, 1232
- Natriumkonzentration im Serum 1233
  - nephrogener 507, 1246
  - Schwangerschaft 507
  - zentraler 507, 579, 1246
- Diabetes mellitus 220, 957, 991, 1063, 1066, 1131
- Abdominalschmerzen 1045
  - Antikörperbestimmung 1248
  - Ätiologie 1246
  - Candidastomatitis 915
  - Definition 1245
  - Diarröh 383
  - familiäre Häufung 1249
  - Folgeerkrankung 1245, 1250–1251
  - makrovaskuläre 1251
  - mikrovaskuläre 1251
  - Gewichtsverlust 779, 785
  - Hämochromatose 422
  - Hautveränderung 899
  - Hypoglykämie 640
  - Hypotonie 580
  - immungener 1248
  - Langzeitüberwachung 1251
  - medikamentös induzierter 1251
  - Mikroalbuminurie 466
  - Mukormykose 722
  - Mukoviszidose 218
  - Niereninsuffizienz, chronische 455
- normoglykämische Einstellung 1251
  - Ödembildung 765
  - Osteoporose 1139
  - Prävalenz 1246
  - schlecht eingestellter 794
  - Screening 66
  - sekundärer 1251
  - Sepsis 704
  - Symptomatik 1246
  - neurologische 640
  - Triage 1248
  - Diagnose 45
  - Findung 47
  - DESK 48
  - Fehlermöglichkeiten beim Arzt 49
  - Fehlermöglichkeiten beim Patienten 50
  - Fehlermöglichkeiten, technische 49
  - psychiatrisches Manual 950
  - vorgefasste Meinung 49–50
  - geschlechtsabhängige 58
  - Kriterien 39
  - Richtlinie 50
  - Überprüfung 48
  - vorläufige 47
  - therapeutische Konsequenz 47
- Diagnostikverfahren, bildgebendes 47
- Dialysepatient
- HCV-Infektion 412
  - Malignom 460
- Diaphorese 256, 258
- Diarröh 362, 1212, 1225
- akute 362, 364, 367–368
  - Alarmzeichen 362, 365, 370
  - alternierend mit Obstipation 363–364, 375, 377
  - Anamnese 364
  - antibiotikaassoziierte 369
  - Begleitsymptome 364
  - bei immunkompromittierten Personen 697
  - bei Kindern 697
  - in Entwicklungsländern 698
  - blutige 362, 365, 369, 698, 737, 1038
  - chronische 362–363, 365, 367, 370, 699, 1059
  - funktionelle 365
  - Clinical Pathway 366
  - Colitis ulcerosa 371
  - community-acquired 697
  - Definition 362
  - Diabetes mellitus 383
  - Dünndarmtumor, neuroendokriner 383
  - Dysenterietyp 368
  - endokrin bedingte 383
  - entzündlich invasive 368
  - Erreger 698
  - exsudativ bedingte 363
  - falsche 362
  - Fieber 697
  - funktionelle 365
  - Hyperthyreose 383
  - im Kollektiv 365
  - in tropischen Ländern 697
  - infektiöse 368
  - Erregerspektrum 368
  - Laktasemangel 377
  - Lebensmittelvergiftung 699
  - Malaria tropica 726
  - Mastozytose, generalisierte 384
  - medikamentös bedingte 369
  - Morbus Crohn 371–372
  - motorisch bedingte 363
  - Nahrungsmittelallergie 369
  - nosokomiale 697
  - Notfall 364
  - organische 365
  - osmotisch bedingte 363
  - parasitär bedingte 368, 699
  - psychogene 378
  - Reisertickkehrer 725
  - Salmonelleninfektion 698
  - SARS 693
  - sekretorisch bedingte 363
  - toxisch bedingte 369
  - Triage 366
  - Tropenrückkehrer 365, 368
  - Tumor, endokrin aktiver 383
  - Typ-I-Allergie 63
  - Verner-Morrison-Syndrom 384
  - viral bedingte 699
  - vorgetäuschte 369
  - wässrige 368, 697–699, 1051
  - Zöliakie 1057
- Diät
- glutenfreie 1057
  - laktosefreie 1057
- Diathese, hämorrhagische 860, 863, 868
- Blutungsmuster 869
  - Clinical Pathway 861
  - Erstmanifestation 869
  - Familienanamnese 869
  - Gerinnungsstörung 862–863
  - Grunderkrankung 869
  - hereditäre 869
  - INR 1238
  - Laboruntersuchungen 871
  - Lebererkrankung 400
  - Leptospirose 714
  - Leukämie 822, 825
  - Morbus Waldenström 857
  - Niereninsuffizienz, chronische 457
  - Polycythaemia vera 832
  - vaskuläre 870
- Dickdarm
- Ileus 1034, 1036
  - mechanischer 1034
  - Obstruktion 338
  - Perforation, divertikulitische 377
  - Polypen 375
- Differenzialblutbild 797
- Differenzialdiagnose 1268
- anatomiebasierte 39
  - ätiologische 39
  - Entscheidung 42–43
  - Einflussfaktoren 43
  - erste 75
  - nosologische 39
  - pathophysiologische 39
- patientenzentrierte 51
- Differenzialzyanose 308
- Diffusionskapazität, alveoloarterielle, reduzierte 214, 216
- DiGeorge-Syndrom 532, 534, 742, 745
- Digitalgia paraesthesia 1090, 1092
- Digitalistoxizität 530
- Dihydrofolatreduktase 814
- Dilatation  
- batriale 273
- linksatriale 261, 269
  - linksventrikuläre 246, 251, 261
  - nach Myokardinfarkt 287
  - rechtsventrikuläre 233, 248, 265
  - Kardiomyopathie, rechtsventrikuläre, arrhythmogene 284
  - ventrikuläre, Kardiomyopathie 281
- Dip-Plateau-Phänomen 271
- Diphtherie 688
- kutane 668
  - Diplopie 588, 680
- Disaccharidasedefizit 378
- Discus intervertebralis 1187
- Massenprolaps 1192
  - Nervenendigungen 1188
- Diskus
- Degeneration 1180
  - Hernie 79, 1085–1086, 1189
  - intraforaminal 1192
  - lumbale 1192
  - mediolaterale 1192
  - subligamentäre 1187, 1192
  - intraartikulärer, Verkalkung 1166
  - Prolaps, lumbaler 1179–1180
- Dissektion 1106
- Dissimulation 50
- Dissoziation
- elektromechanische 1002
  - ventrikuloatriale 316
- Dissoziative Störung 625
- Diszitis 1183
- Diurese
- osmotische 1233
  - tachykardiebedingte 324
- Diuretika 476, 763
- Abusus 525–526, 765
  - Chloridverlust, renaler 525, 1212
  - Hypokaliämie 496
  - Hyponatriämie 506
  - Phosphatverlust 538
- Divertikelblutung 364, 377
- Divertikulitis 377, 701, 706, 1021–1022
- Schmerzmuster 1029
- Divertikulose 377, 1059
- stenosierende 377
- Dix-Hallpike-Manöver 606
- Dizziness 586
- Dobrava-Virus 673
- Dobutamin-Stress-Echokardiografie 254
- Doeble-Einschlusskörperchen 753
- Dolichocephalie 790
- Dopamin-β-Hydroxylase-Mangel 581

## Sachverzeichnis

- Doppelbilder 592, 599, 971, 974  
 - horizontale gekreuzte 599  
 - Hypoglykämie 639  
 Doppelröntgenabsorptiometrie 1137  
 Doppler-Druck, Knöchelarterien 1103  
 Doppler-Echokardiografie 236  
 - Aortenklappeninsuffizienz 257, 259  
 - Aortenklappenstenose 253–254  
 - Ausflussbahnbstruktion, links-ventrikuläre 275  
 - Mitralsuffizienz 263  
 - Pulmonalstenose 255  
 Double-Outlet-Ventrikel, rechter 255  
 Down-Syndrom 915  
 Drainage, lymphatische, pulmonale 227  
 Dranginkontinenz 489  
 Drehschwindel 588, 592, 605  
 Drei-Gläser-Probe 701  
 Dreigefäßerkankung, koronare 283  
 Dreitagefieber 666, 672  
 DRESS-Syndrom 884  
 Dressler-Syndrom 730, 1003  
 Dringlichkeitsbeurteilung 39  
 III. Ventrikel, Obstruktion 969  
 Drogenabusus  
 - Hepatitisvirusinfektion 59  
 - Ikerus 1210  
 - Pilzendokarditis 708  
 - Rechtsherzendokarditis 706  
 - Screening 951  
 - Trikuspidalklappenendokarditis 265  
 Drogenüberdosierung 244, 646  
 - Koma 646  
 Drop Attack 625, 637  
 Druck  
 - inspiratorischer, maximaler, reduzierter 288  
 - interstitieller, pulmonaler, negativer 242  
 - linksatrialer, Anstieg 239  
 -- akuter 260  
 - linksventrikulärer 271  
 -- diastolischer 241  
 - onkotischer 241, 493  
 -- verminderter 242  
 - osmotischer 493  
 - pulmonalarterieller 264  
 -- mittlerer, erhöhter 248  
 - pulmonalkapillärer 241  
 -- erhöhter 242  
 - pulmonalvenöser 227  
 -- erhöhter 267  
 - rechtsventrikulärer 271  
 - ventrikulärer, systolischer 272  
 - zentralvenöser 494  
 Druckbelastung (s. auch Herz, Druckbelastung)  
 - atriale 277  
 - Kreislaufdruck 245  
 - linksventrikuläre 251  
 -- Adaptation 245–246  
 Druckdolenz bei Kopfschmerzen 964  
 Druckgradient  
 - Aortenklappenstenose 252, 254  
 - Herzkloppenstenose 236  
 - instantaner, maximaler 254  
 - portosystemischer 419  
 - Pulmonalstenose 255  
 - Trikuspidalinsuffizienz 237, 264  
 - Trikuspidalstenose 271  
 Druckkurve  
 - aortale 252  
 - linksventrikuläre 251–252  
 Druckmessung, intrakardiale 242, 253, 272  
 Druckneuropathie  
 - Armschmerzen 1079  
 - Beinschmerzen 1079  
 Druckkulkus 1114  
 Druse 131, 680  
 Dubin-Johnson-Syndrom 398–399, 402, 407, 1210  
 Ductus  
 - arteriosus, offener 306  
 -- Auskultationsbefund 231  
 -- Computertomogramm 304  
 -- Eisenmenger-Syndrom 300, 308  
 - Botalli s. Ductus arteriosus 231  
 - hepaticus, Verschluss 428  
 - thoracicus, Verletzung 1011  
 Duhring-Dermatitis 891  
 Dumping-Syndrom 1056  
 Dünndarm  
 - Biopsie 380, 383, 1057  
 - Diarröh 362  
 - Dilatation 374  
 - fehlende Zotten 380  
 - hämorrhagisch infarzierter 80  
 - Ileus 1034–1036  
 - Karzinoid 374, 383  
 - Karzinom 374  
 - Lymphom, malignes 374, 1055  
 - Mukosaatrophie 379  
 - Mukosaerkrankung 379  
 - Obstruktion 338  
 - Profil 379  
 - Tumor 1054  
 -- benigner 374  
 -- maligner 374  
 -- neuroendokrin aktiver 383  
 - Überwucherung, bakterielle 378, 382, 1229  
 Duodenaldivertikel 1055  
 Duodenalkarzinom 374, 1051  
 Duodenalperforation 1037  
 Duodenalkulcus s. Ulcus duodeni 1050  
 Duodenum  
 - Abklemmung 1035  
 - Kompression, arteriomesenteriale 1036  
 Duplexsonografie 404, 419, 1103, 1106  
 - Aneurysmadarstellung 1111  
 - Angiodysplasie 1112  
 - farbkodierte 556, 1097, 1117  
 - Nierenarterienstenosen-Nachweis 556  
 - Stenosemaximum 1104  
 Dupuytren-Kontraktur 905  
 Durafistel, passagere 970  
 Durchblutungsstörung  
 - akrale 1101, 1115  
 - arterielle 895, 1100, 1106  
 -- Risikofaktoren 1106  
 - lokale 310  
 - zerebrale 736  
 -- Aortenklappenstenose 251  
 - Zyanose 296  
 Durchflusszytometrie 877  
 Durst 501, 1233, 1245  
 Durstversuch 441, 509  
 DXA (Doppelröntgenabsorptiometrie) 1137  
 Dysaksis 607  
 Dysarthrie 114, 1084  
 Dysarthrophonie 114, 588  
 - paroxysmale 610  
 Dysästhesie 1080  
 - taktile 1078  
 Dyschromie der Haut 885  
 Dysenterie 697–698  
 Dyserythropoese 396–397  
 - Ikerus 399  
 Dysfibrinogenämie 861, 1218  
 Dysfunktion  
 - diastolische 223–224, 245–246, 267, 286  
 -- bei Aortenklappenstenose 251  
 -- Kardiomyopathie, hypertrophe 274  
 - erektil 579  
 - oromandibuläre 972  
 - systolische 223–224, 286, 570  
 Dysglossie 114  
 Dyshidrose 1080  
 Dyskeratosis congenita 912  
 Dyslipidämie 457, 991, 1268  
 - metabolisches Syndrom 1250  
 - monogenetische 1265, 1268  
 - Primärprävention 66  
 - sekundäre 1265  
 Dyslipoproteinämie 991, 1268  
 Dysodie 114  
 Dysphagia lusoria 352  
 Dysphagie 348, 350, 1059, 1084  
 - oropharyngeale 348  
 - ösophageale 348, 356  
 - sideropenische 904  
 Dysphonie 114–115  
 - spastische 115  
 Dysplasie, fibromuskuläre 555–556, 1095, 1106, 1109  
 - Aortendissektion 1007  
 - Arteriografiebefund 1105  
 - Nierenarterie 555  
 Dyspnoe 44, 77, 97, 118–119, 494  
 - akute 198–199, 220  
 - Anämie 287, 456  
 - Angina-pectoris-Schmerzen 987  
 - anstrengungsabhängige 44  
 - Aortenklappeninsuffizienz, akute 256  
 - Aortenklappenstenose 251  
 - Atemregulationsstörung 289  
 - Ätiologie 45  
 - Begleitsymptome 200  
 - Blutgasanalyse 223  
 - Brain natriuretic Peptide 201, 223, 503  
 - Bronchiolitis 214  
 - chronische 198–199, 220–221  
 - folgenreiche Ursache 200  
 - hepatopulmonales Syndrom 422  
 - Herzinsuffizienz 220, 223, 225, 238, 240  
 - Herzrhythmusstörung 315, 1006  
 - Hypertonie, pulmonalarterielle 248, 989  
 - Hypoxie, hypobare 287  
 - kardiale 198–200, 220  
 -- Elektrokardiogramm 231  
 - Karzinom, bronchoalveoläres 160  
 - Langerhans-Zell-Histiozytose 163  
 - Larynxerkrankung 208  
 - Lungenaneurysma, arteriovenöses 173  
 - Lungennemphysem 216  
 - Lungenfibrose 150  
 - Lungenfunktionstests 201  
 - Lungeninfarkt 145  
 - Lungenödem 241  
 - Lungenschattung 123–124  
 - Mediastinaltumor 181, 194  
 - Miliar tuberkulose 694  
 - Mitralsuffizienz 262  
 - Müdigkeit 924  
 - Mukoviszidose 219  
 - nächtlich verstärkte 200  
 - nächtliche, paroxysmale 199, 220, 226, 258, 275  
 - Notfall 204  
 - Ösophaguskarzinom 352  
 - Pleuraerguss 1008  
 - Pneumonie 126  
 -- organisierende, kryptogene 152  
 - psychogene 199  
 - pulmonale 198–200, 205, 221  
 - Reiserückkehrer 725  
 - Röntgenthorax 200, 222  
 - SARS 140  
 - Schweregrad 198  
 - Siliukose 157  
 - Spontanpneumothorax 1013  
 - stoffwechselbedingte 199  
 - Trachealerkrankung 208  
 - Triage 204  
 - Typ-I-Allergie 63  
 - Volumenüberschuss 503  
 - Zwerchfellparese 288  
 Dysproteinämie 751, 896  
 Dysregulation, orthostatische 570  
 Dysrythmie, kardiale 615, 620  
 Dysthymie 942, 946  
 Dystonie 1081  
 - vegetative 748  
 Dystrophie, muskuläre 273  
 Dysurie 435, 482, 484–485, 702  
 - Divertikulitis 377  
 - Fieber 701  
 - Notfall 483  
 - Triage 483  
 - Zweit symptom 483

**E**

- Early Cancer 1052  
 Ebola-hämorrhagisches-Fieber 673  
 Ebola-Virus 672–673  
 Ebstein-Anomalie 265, 306–307,  
 309  
 Echinococcus  
 – granulosus 701  
 – multilocularis 701  
 Echinokokkenhäkchen 170–171  
 Echinokokkose 429–430, 895  
 – alveolare 429, 701  
 – Ikterus 398  
 – pulmonale 170–171  
 – zystische 429, 701  
 Echinokokkuszyste 428  
 – Ruptur 170  
 ECHO-Virus-Infektion 666, 689  
 – Meningitis 683  
 Echokardiografie 234, 302–303,  
 554, 663  
 – 4-Kammer-Blick 303  
 – Aortenklappeninsuffizienz, chrono-  
 nische 259  
 – Aortenklappenstenose 253  
 – bei Synkope 621  
 – Hypertonie, pulmonalarterielle  
 249–250  
 – Infarktkomplikation 1002  
 – Kardiomyopathie 276, 278  
 – koronare Herzkrankheit 993  
 – Mitralsuffizienz, chronische  
 262  
 – Mitralklappenprolaps 264  
 – Mitrastenose 269  
 – Perikarderguss 1005  
 – Pulmanalstenose 255  
 – transösophageale 270  
 – transthorakale 47  
 – Vierkammerschnitt, apikaler  
 235  
 – Vorhofmyxom 270  
 3D-Echokardiografie 269  
 Eczema herpeticum 891  
 Edoxaban 878  
 Effloreszenzen 882  
 – bräunlich-rötliche, generalisierte  
 887  
 – Meningokokkenseptikämie 682  
 – noduläre 667  
 Effluvium 909  
 – diffuses 909  
 -- Addison-Krankheit 900  
 -- Hyperthyreose 900  
 -- Hypothyreose 900  
 EGSS Score 623  
 Ehlers-Danlos-Syndrom 63, 898–  
 899, 914, 1139  
 – Aortendissektion 1007  
 – Aortenklappeninsuffizienz 259  
 Ehrlicha 669, 710  
 – chaffeensis 710  
 Ehrlichiose 662, 710  
 – humane Granulozytäre 710–711  
 Eierschalenhilus 193  
 Einblutung in Organe 869  
 Einflusstauung, obere 95, 803  
 – Bronchialkarzinom 189
- idiopathische mediastinale Fi-  
 brose 196  
 – lymphombedingte 841  
 – Mediastinaltumor 180, 193  
 Einklemmungsneuropathie 1046  
 – Armschmerzen 1079  
 – Beinschmerzen 1079, 1092  
 Einschlusskörper, leukozytäre  
 710–711  
 Einschlussskörpermyositis 735  
 Einziehung  
 – interkostale 241  
 – supraklavikuläre 241  
 Eisen  
 – Aufnahme 809–810  
 – freies 812  
 – Indizes 422  
 – Konzentration im Serum 1217  
 – Mangel 810, 916, 935, 1121,  
 1216, 1243  
 -- Ferritinwert 1217  
 – Metabolismus 809  
 – entzündlich bedingte Verände-  
 rung 811  
 – Resorptionsstörung 810  
 – Speicherung 422  
 – Substitution 810, 1217  
 – Überladung 815  
 -- hepatische 422, 1043  
 Eisenmangelanämie 58, 802, 810–  
 811, 904, 1048, 1217, 1221  
 – Magenkarzinom 1052  
 – Malassimilationssyndrom 378  
 – Nagelveränderung 911  
 Eisenmenger-Syndrom 265, 296–  
 297, 299–300, 305–306, 308–  
 309  
 – bei persistierendem großem  
 Ductus arteriosus 308  
 – Systemerkrankung 309  
 – Thoraxröntgenbild 302  
 Eiterabgang, rektaler 370  
 Eiterbildung 668  
 – intramuskuläre 668  
 Eiweiß s. auch Protein 751  
 Eiweißverlust 1237  
 – enteraler 764  
 Eiweißverlustsyndrom 742  
 – IgA-Mangel 745  
 Ejektionsfraktion, Herzinsuffizienz  
 225, 244  
 Ekchymose 457, 875, 897  
 – periumbilikale 1031  
 Eklampsie 425  
 – Lungenödem 243  
 – mikroangiopathische Hämolyse  
 820  
 Ektasien, aortale 259  
 Ektasien, arteriovenöse, gastrale  
 1168  
 Ektazyometrie 818  
 Ekthyma 907–908  
 – gangraenosum 668, 896, 908  
 Ektoblasttumor 194  
 Ektodermosis pluriorificialis 892  
 Ekzem 890  
 – berufsbedingtes 60  
 – Wiskott-Aldrich-Syndrom 746  
 Ekzema herpeticum 672
- Ekzemneigung 900  
 Elastase im Stuhl 1065  
 Elastolyse, generalisierte 900  
 Elektroenzephalografie 633  
 Elektrokardiogramm 316, 980,  
 982, 991  
 – Artefakt 329  
 – bei Synkope 620  
 – Delta-Wellen 317, 325  
 – Early Repolarization 999  
 – Epsilonwelle 285  
 – Erstickungs-T 999  
 – Herzachsenrotation nach rechts  
 1001  
 – Herzensuffizienz 231  
 – Hyperkaliämie 511  
 – Hypertoriezeichen 553  
 – Hypokaliämie 511  
 – Ischämiezeichen 996, 999  
 – ischämische Veränderung 997  
 – Kardiomyopathie, hypertrophe  
 276  
 – Linkslagetyp 232, 259  
 – Mitralstenose 268  
 – Myokardinfarkt 999  
 – Myokardinfarktlokalisierung 999  
 – Myokarditis 1003  
 – Narbenzeichen 999  
 – Nekrosezeichen 999  
 – Niederspannung 271, 281  
 – P  
 – mitrale 268  
 – zweigipfliges 259  
 – P-Welle 316  
 – negative 320, 326  
 – retrograde 324  
 – vor QRS-Komplex 320  
 – Perikarditis 1003–1004  
 – PQ-Intervall, verkürztes 324  
 – Pseudoinfarktbild 276  
 – Q-Wellen, prominente 276  
 – Q-Zacke  
 – pathologische 996, 999  
 – verbreiterte 1003  
 – QRS-Komplex 316  
 – verbreiterter 284, 323, 325,  
 327, 329, 530  
 – wechselnde Morphologie 329  
 – QT-Intervall  
 – verkürztes 530  
 – verlängertes 329, 530, 625  
 – R-Verlust 991, 999  
 – Rechtstagetyp 250  
 – Repolarisationsstörung 256,  
 1006  
 – S1/Q3-Typ 1001  
 – Sägezahnflatterwellen 326  
 – ST-Strecke  
 – aszendierende 993  
 – deszendierende 993  
 – dynamische Veränderung 997  
 – ST-Strecken-Hebung 79, 988,  
 993, 996, 999  
 – Perikarditis 1003–1004  
 – Persistenz 999  
 – Rechtsherzinfarkt 1002  
 – Ursachen 999  
 – ST-Strecken-Senkung 231, 250,  
 253, 276, 993, 996
- Perikarditis 1003  
 – T, koronares 999  
 – T-Welle  
 -- Inversion 284, 996–997, 1003,  
 1006  
 -- tief negative 276, 997  
 – T-Wellen, symmetrisch hohe  
 999  
 Elektrolytentgleisung 339  
 Elektrolythaushalt 492  
 – Niereninsuffizienz, chronische  
 458  
 Elektrolytstörung 492, 560  
 – Nephritis, tubulointerstitielle  
 475  
 – Ödembildung 765  
 Elektrolytverlust, erbrechenbeding-  
 ter 342  
 Elektrolytverteilung 493  
 Elektromyogramm 735  
 Elephantiasis 729, 767  
 Embolie  
 – arterielle 1097, 1106, 1109  
 – arterioarterielle 1110–1111  
 – gekreuzte 1110  
 – septische 654, 696  
 – systemische 251, 261, 268  
 -- bei Vorhofmyxom 270  
 – zerebrale arterielle 707  
 Embolusquelle 1073, 1110  
 – kardiale 1110  
 Emergency Severity Index 73–74  
 Emotion 944  
 Empfindungsstörung, dissozierte  
 1084  
 – gekreuzte 1084  
 Emphysem, subkutanes 95  
 Empty Sella 580, 1264  
 Empyem  
 – bei Pneumonie 691  
 – subdurales 687  
 Encephalomyelitis disseminata s.  
 – Multiple Sklerose 1079  
 Endocarditis  
 – fibroplastica 754  
 – parietal, eosinophile 281  
 Endokardfibrose 739  
 Endokarditis 662  
 – Aortenklappeninsuffizienz 244,  
 257  
 – bakterielle 705  
 -- Aneurysma 1006  
 -- Diagnosefindung 49  
 -- Milabszess 701  
 -- subakute 751  
 – Blutbild 708  
 – Blutkultur 708  
 -- negative 707  
 – Capnocytophaga-canimorsus-In-  
 fektion 715  
 – Erreger 707  
 – Fieber 706  
 – Hautveränderung 666, 906, 908  
 – Katzenkratzkrankheit 669  
 – Labordiagnostik 1216, 1244  
 – Leitsymptome 707  
 – Libman-Sacks 732  
 – Mitralklappeninsuffizienz 244  
 – nach Klappenersatz 705–707

## Sachverzeichnis

- Endokarditis**
  - nicht infektiöse 706
  - postoperative 706
- Endokardkissendefekt** 264
- Endokardläsionen, abakterielle, parietale** 732
- Endokardose, fibröse** 383
- Endokardverdickung** 281
- Endokrine Störung** 63
  - Bauchkrämpfe 1045
- Endokrinopathie** 852
  - Anämie 815
  - Arthropathie 1172
  - Diabetes mellitus 1251
  - Hautveränderung 900
  - Osteoporose 1138
- Endometriose** 1036, 1047
- Endomyokardbiopsie** 286
- Endomyokardfibrose** 227, 277, 281
- Endomysium-Antikörper** 380
- Endoplastisit** 704, 749
- Endoprothesenträger, Fieber** 654
- Endoskopie** 1048, 1050, 1052, 1058
- Endosonografie** 1031, 1048
- Endothelfunktionsstörung, Atheroskleroseentwicklung** 1106
- Endotoxine in organischem Feinstaub** 156
- Endstrombahnerkrankung** 1095, 1114
- Energie**
  - Bedarf 782
  - Bilanz 772–774
  - Restriktion 778
  - Verbrauch 776
  - Zufuhr 776
- Engwinkelglaukom, akutes** 70
- Entamoeba histolytica** 175
  - Leberabszess 701
- Enteritis**
  - febrile 698
  - Hautveränderungen 905
- Enterobacteriaceae-Infektion**
  - Arthritis 674
  - Cholangitis 696
  - Cholezystitis 696
  - Pneumonie 131–132
  - Sepsis 706
- Enterokokkeninfektion**
  - Cholangitis 696
  - Cholezystitis 696
  - Endokarditis 707
  - nosokomiale 705
- Enterokokkenmetastasierung, septische** 705
- Enterokolitis**
  - Candidainfektion 723
  - ischämische 372
  - nekrotisierende 701
  - neutropenische 697
- Enteropathie**
  - diabetische 383
  - exsudative 373, 1049, 1202, 1204, 1214, 1223
  - gluteninduzierte 379, 810, 891
- Enteroskopie** 374, 1054
- Enterotoxin** 697
- Enterovirusinfektion** 667
  - Erkältungskrankheit 689
- Meningitis** 683
  - Nachweis 684
- Enthesitis** 1151, 1174
- Entrapment-Syndrom** 1108, 1112
- Entscheiden, differenzialdiagnostisches** 47
  - rationales medizinisches 51
  - wahrscheinlichkeitsbasiertes 50
- Entscheidungstheorie** 38, 43
- Entwicklungsstörung** 793
- Entwicklungsverzögerung, konstitutionelle** 786
- Entzündung** 61
  - Blutkörperchenentsenkungsgeschwindigkeit 751
  - chronische 797
  - Amyloidose 855
  - Anämie 811
  - Atherosklerose 991
  - extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom 849
  - eitrig-hämorrhagische 669
  - eitrige
  - des pharyngealen Raums 680
  - Katzenkratzkrankheit 677
  - Ferritinwert 810
  - Fieber 657
  - granulomatöse 738
  - eosinophile 728
  - Marker im Stuhl 368
  - mediastinale 195
  - neurogene 1189
  - nicht eitrige 708
  - Parameter 751, 1033
  - Riesenzellarteriitis 1107
  - Vorhofmyxom 270
  - pulmonale 124
  - Reaktion, systemische, niederschwellige 944
  - unbekannter Ursache 654
  - zervikale 95, 102
- Enzephalitis** 636, 685
  - Abgrenzung von der Meningitis 968
  - Acanthamoeba-Infektion 685
  - Arbovirusinfektion 686, 716
  - Exanthema subitum 672
  - granulomatöse 685
  - Herpes-simplex-Reaktivierung 671
  - infektiös bedingte, nicht virusbedingte 686
  - limbische, paraneoplastische 637
  - Lyme-Erkrankung 710
  - Mumps 679
  - opportunistische Infektion 686
  - postinfektiöse 686
  - Unterscheidung von aseptischer Meningitis 685
  - Zytomegalie 722
- Enzephalitisviren, zoonotische** 685–686
- Enzephalomyelitis**
  - disseminierte (s. auch Multiple Sklerose) 686
  - akute 686
  - Lyme-Erkrankung 710
- Enzephalopathie**
  - äthylyse 644
- hepatische** 414–416, 421, 644
- hypertensive** 636, 644, 972
- hypoxische** 628
- urämische** 457
- Enzephalorrhagie** 685
- Enzymdiagnostik** 980, 982
  - Dyspnoe, akute 204
  - Koronarsyndrom, akutes 997
- Enzymopathie, genetisch bedingte** 62
- Eosinopenie** 754
  - Miliartuberkulose 694
- Eosinophile**
  - fehlende 754
  - im Urinsediment 445
  - Pleurapunktat 1011
- Eosinophilenleukämie, chronische** 832
- Eosinophilenzahl, Leukämie, chronische, myeloische** 831
- Eosinophiles Syndrom** 654
- Eosinophilie** 754
  - Arzneimittelfieber 750
  - Aspergillose, bronchopulmonale, allergische 142
  - Asthma bronchiale 211
  - Echinokokkose 170, 430
  - Endomyokardfibrose 277
  - Faszioliasis 696
  - Filariose 769
  - Granulomatose, eosinophile, mit Polyangiitis 149
  - Hodgkin-Lymphom 188
  - hypereosinophiles Syndrom 149
  - Leukämie, chronische, myeloische 831
  - postinfektiöse 754
  - pulmonale 147
- medikamentös induzierte** 148
- tropische** 147, 729
- Reiserückkehrer** 725
- T-Zell-Lymphom, peripheres** 851
- Wurmerkrankung** 147
- Eosinophilie-Myalgie-Syndrom** 895, 903
- EPH-Gestose** 425
- Epicondylitis** 1174
- Epidermolytis bullous** 892, 912, 915
- Epididymitis** 689
  - Chlamydia-trachomatis-Infektion 713
- Epiglottitis** 208, 690
  - akute 654
- Epikrise** 76
- Epilepsie** 790
  - Anfallsäquivalente 971
  - vestibuläre 609
- Epiphysenfugenschluss, verfrühter** 791
- Episode, depressive** 941–942, 946
- Epistaxis** 669, 825
- Epithelzellen im Urinsediment** 446
- Epithelzyylinder im Urin** 447
- Epizoonose** 892
- Epley-Manöver** 606
- Epstein-Barr-Virus-Infektion** 671, 676, 851
- Aminopenicillinwirkung** 666
- Burkitt-Lymphom** 850
- Mononukleose, infektiöse** 688
- opportunistische** 721
- Oral hairy Leukoplakia** 722
- Epworth-Schlafgerichtsskala** 929–930
- Erb-Punkt** 251
- Erblindung s. auch Amaurose**
  - Arteritis temporalis 736, 963
  - diabetische Mikroangiopathie 1114
  - Enzephalopathie, hypertensive 972
  - Glaukom, akutes 963
  - Morbus Behçet 740
  - Trachom 713
- Erbrechen** 334, 336, 1225
  - Abdominalschmerzen 340
  - Alarmsymptome 343
  - Arteria-mesenterica-superior-Syndrom 338
  - bei Kopfschmerzen 968
  - Blutung, intrazerebrale 969
  - Darmobstruktion 338
  - Ehrlichiose 710
  - Gastritis 1029
  - Gelbfieber 729
  - Hirnerschütterung 638
  - Hirntumor 970
  - Hyperkalzämie 530
  - Inhalationsanthrax 692
  - Labordiagnostik 1213, 1225
  - Laktatazidose 643
  - Magenobstruktion 338
  - Mallory-Weiss-Syndrom 1053
  - medikamentenbedingtes 338
  - Meningitis 683, 968
  - metabolisch bedingtes 338
  - Migräne 340
  - Morbus Ménétrier 1049
  - morgendliches 1052
  - Myokardinfarkt 338, 999
  - Nahrungsmittelallergie 339
  - Natriumkonzentration im Serum 1233
  - Niereninsuffizienz, chronische 458
  - Okklusivhydrozephalus, akuter 969
  - postoperatives 338
  - postprandiales 338
  - Reizmagen 1049
  - Salmonellose, enteritische 698
  - strahlentherapiebedingtes 338
  - Strangulationsileus 1034
  - Syndrom der zuführenden Schlinge 1057
  - Triage 342
  - Ulcus ventriculi 1051
  - Viruskrankheit 708
  - zyklisches 338
- Erdbeerzunge** 678, 915
- Erden, seltene, Pneumokoniose** 158
- Ereignisrekorder** 317
- Ergometrie** 317
- Ergotamintartrat** 1112
- Ergotismus** 1106, 1112–1113
  - gangraenosus 1113

- Ergüsse 732  
 Erkältungskrankheit 139, 211, 687,  
   689  
   - bakterielle Superinfektion 689  
   - Erreger 689  
 Ermüdbarkeit 577  
 Ermüdungsfraktur 1122  
 Ernährung  
   - Anamnese 776  
   - ballaststoffarme 392  
   - kochsalzarme 1233  
   - vegane 1243  
 Erregbarkeit, neuromuskuläre 494,  
   511  
 Ersatzrhythmus  
   - junktionaler 322  
   - ventrikulärer 322  
 Ersatzschlag 320  
 Erscheinungsbild des Patienten 786  
 Erschöpfungssyndrom, chronisches  
   921, 930  
 Erstbeurteilung, klinische 56  
 Erstickungs-T 999  
 Erstsekundenvolumen 150, 206–  
   207  
   - Asthma bronchiale 210  
   - Lungenkrankheit, chronisch ob-  
 struktive 212  
 Erysipel 668, 751, 758–759, 768,  
   882, 888, 890, 907, 1121  
   - rezidivierendes 767  
 Erysipeloid 908  
 Erythem 665, 667, 888  
   - diffuses 667  
   - erysipeloides 741  
   - generalisiertes 667, 882  
   - Kawasaki-Syndrom 678  
   - lokalisiertes 882, 888  
   - Lupus erythematoses, systemi-  
 scher 732  
   - Mittelmeerfieber, familiäres 741  
   - nekrolytisches, migratorisches  
     899  
   - oropharyngeales 678  
   - rheumatisches Fieber 903  
   - Schocksyndrom, toxisches 666,  
 668  
   - stammbetones 903  
 Erythema  
   - e pudore 888–889  
   - exsudativum multiforme 667,  
 891–892, 915  
   -- fieberhaftes 750  
   -- Hepatitis 905  
   -- Major-Typ 891  
   -- medikamentös bedingtes 891  
   -- Minor-Typ 891  
   -- Pneumonie 140  
   - induratum Bazin 894  
   - infectiosum 666, 671  
   - marginatum 903  
   - migrans 684, 709–710, 888  
   - multiforme 668, 884  
   - nodosum 193, 368, 750, 894,  
 905, 908  
   -- Colitis ulcerosa 370  
   -- Kokzidiodomykose 724  
   -- Löfgren-Syndrom 187  
   -- Morbus Crohn 373  
   -- nach Yersinienenteritis 699  
   -- Tuberkulose 693–694  
 Erythrocytosis crurum 305, 310  
 Erythrodermie 884, 890  
 Erythromelalgie 904, 1112, 1114  
   - hereditäre 1114  
 Erythropoese  
   - gesteigerte 832  
   - ineffektive 396, 799, 811  
   - neoplastische Veränderung 828  
   - Testosteroneinfluss 797  
 Erythropoetin  
   - Mangel 455, 815  
   - Produktion  
     -- hypoxieunabhängige 821  
     -- pathologische 821  
   - Rezeptor 820  
   - Transkription 821  
 Erythropoetinspiegel 800, 820, 822  
   - Anämie 800  
   - Polycythaemia vera 833  
 Erythrozyanose 1114  
 Erythrozyten 809  
   - Agglutinate 819  
   - basophile Punktierung 1044  
   - Chromasie 796, 800  
   - dysmorphie 444, 462, 467  
   - Ektazytometrie 818  
   - eumorphe 444–445  
   - Glutathionmetabolismus, Stö-  
 rung 816  
   - Hexosemonophosphatweg, Stö-  
 rung 816  
   - hyperchrome 817  
   - hypochrome 809, 811  
   - makrozytäre 813  
   - Masse 797  
   - mikrozytäre 810–811  
   - mittleres zelluläres Volumen  
 800  
   - oxidative Resistenz, verminderte  
 816  
   - Phagozytose 834  
   - Urinsediment 444  
   - Zahl 796, 798, 809  
   -- erhöhte 820  
   - Zylinder im Urin 435, 444–446,  
 453, 469  
 Erythrozytose 488, 798, 820  
   - idiopathische 822  
   - medikamentös induzierte 822  
   - primäre 820  
   - relative 820  
   - sekundäre 297–298, 306, 820  
   -- erworbene 821  
 Erythrozyturie 708  
 Eschar 668–670  
 Escherichia coli  
   - diffus adhärente 698  
   - enteroaggregative 698  
   - enterohämorrhagische 698  
   -- hämolytisch-urämisches Syn-  
 drom 698  
   -- thrombotisch-thrombozytope-  
 nische Purpura 698  
   -- verotoxinbildende 698  
   - enteroinvasive 368, 698  
   - enteropathogene 698  
   - enterotoxische 368, 698  
   - enterovirulente 697–698  
   - Meningitis bei Neugeborenen  
 683  
   - Peritonitis 700  
   - Pyelonephritis 702  
   - Sepsis 706  
   - Zystitis bei der Frau 702  
 Ess-Brech-Sucht s. Bulimia nervosa  
   776  
 Essattacken 776  
 Essgewohnheiten 59  
 Esstsörung 776, 780  
   - chronische 526  
   - schlafassozierte 937  
 Ethanolintoxikation 647  
 Ethnische Gruppe 59  
 Ethylenglykolvergiftung 523, 648,  
   1208  
 Euphorie 941  
 Evidence-based Medicine 50  
 Evidenz, wissenschaftliche 51  
 Evidenzklassen 51  
 Exanthem 64, 888  
   - akneiformes 892  
   - Aminopenicillin-bedingtes 689  
   - Arbovirusinfektion 716  
   - Arzneimittelfieber 664  
   - Dermatomyositis 734  
   - fieberhaftes 689, 890  
   - generalisiertes 888  
   - Hepatitis 400  
   - Hypereosinophilie-Syndrom 739  
   - infektiös bedingtes 890  
   - Leptospirose 667, 714  
   - Lues, sekundäre 713, 908  
   - Lupus erythematoses, systemi-  
 scher 902  
   - makulopapulöses 665–666  
   -- Arzneimittelreaktion 667, 750  
   -- Dengue-hämorrhagisches-Fie-  
 ber 729  
   -- Ehrlichiose 710  
   -- HIV-Infektion 666, 716  
   -- Infektion, bakterielle 666  
   -- Infektion, virale 666  
   -- Kawasaki-Syndrom 678  
   -- Meningitis 683  
   -- Meningokokkenseptikämie 682  
   -- nach Fieber 672  
   -- Reiserückkehrer 725  
   -- Rickettsiose 669  
   -- malignomassoziiertes 890  
   - medikamentös bedingtes 890  
   - Mononukleose, infektiöse 688  
   - morbilliformes 889  
   - Morbus Still 903  
   -- adulter 1158  
   - Myositis 734  
   - nicht infektiös bedingtes 667  
   - palmoplantares 666  
   - papulöses 713  
   - retroaurikuläres 908  
   - rheumatisch bedingtes 890  
   - rubeoformes 889  
   - Scharlach 688  
   - Schocksyndrom, toxisches 889  
   - schuppendes 890  
   - skarlatiniformes 888  
   - Sternenhimmelbild 890  
   - Whirlpool-Dermatitis 59  
 Exanthema subitum 666, 671–672  
 Exanthema-subitum-ähnliches  
 Krankheitsbild 671  
 Exercise induced bronchial Hyper-  
 reactivity 211  
 Exkretion, fraktionelle 493  
 Exophthalmus 834, 971  
 Expektoration, maulvolle, mor-  
   gendliche 217  
 Explicit Knowledge 42  
 Exsikkose 504  
   - Koma, diabetisches 642  
 Exsudat 1010  
   - peritoneales 418  
   - Pleuraerguss 1009–1011  
   - pulmonales 123  
 Extrapyramidales System 602  
   - chronischer Prozess 593  
 Extrasystolen 316, 320, 1006  
   - atriale 326  
   - junktionale 320  
   - kompensatorische Pause 320  
   - ventrikuläre 227, 320  
   -- Myokardinfarkt 999  
 Extraton, systolischer 270  
 Extrauterin gravidität 1021  
 Extrazellulärsvolumen 492, 502, 505  
   - Anstieg 504  
 Extremität  
   - Hypertrophie 766, 1112  
   - Ischämie 1097  
   -- kritische 1096, 1101  
   - neurologischer Ausfall 1096  
   - Ruheschmerz  
   -- ischämischer 1096  
   -- nicht vaskulärer 1100  
   - Schwellung 1096  
   -- einseitige 1096  
 Extremitätenarterie  
   - Aneurysma 1110  
   - Verschluss 310, 1072–1073  
 Extremitätenschmerzen 1072  
   - Arterienverschluss, embolischer  
 1109  
   - arthrogene 1100  
   - Clinical Pathway 1075  
   - einseitige 1072, 1074  
   - gefäßbedingte 1094  
   -- Diagnostik 1097  
   -- Leitsymptome 1096  
   -- Notfall 1097  
   -- Triage 1098  
   - Lokalisation 1074  
   - muskuloskeletale 1100  
   - neurogene 1073, 1100  
   - Ursache 1076  
   - venös bedingte 1073  
 Ezetimib 1265, 1278

**F**

- Fabry, Morbus 893, 898–899, 1094  
   - Augenveränderungen 899  
   - Kardiomyopathie, restriktive  
 277, 281  
 Fabry-Krise 899  
 Facettengelenk 1186

## Sachverzeichnis

- Facies
  - leontina 669
  - mitralis 268, 884, 905
- Fadenpilzinfektion, Nagelveränderung 911
- Fahrrad-Ergometrie 317
- Faktor VII, inhibierende Autoantikörper 873
- Faktor-IIa-Antagonist 878
- Faktor-IX-Empfindlichkeit gegen Vitamin-K-Antagonisten 877
- Faktor-V-Leiden 866
- Faktor-VIII-Mangel 872
  - sekundärer 874
- Faktor-Xa-Antagonist 878
- Faktor-XI-Mangel 59
- Fallot-Tetralogie 255, 306–307
  - nicht operierte 309
  - Schwirren, thorakales 228
- Falschbehandlung 49
- Fanconi-Anämie 816, 875
- Fanconi-Syndrom 442–443, 523, 1141
  - Kalziumverlust 534
  - Kleinwuchs 794
- Farb-Doppler-Echokardiografie 270
- Farb-Doppler-Sonografie 260
- Farmerlunge 60, 64, 156
- Fasciculus longitudinalis medialis 594, 597, 600
- Fasciola hepatica 427, 696
- Fassthorax 221
- Fast Tracks 73
- Fasten
  - Ketoazidose 522
  - Wirkung bei Diarröhö 363
- Fastentest 641
- Fasziitis
  - eosinophile 903
  - nekrotisierende 98, 654, 668, 884
    - zervikale 106
- Faszioliasis 696
- Fatigue 920
  - Schwergradskala 930
- Fatigue-Syndrom, chronisches 748, 930, 945
- Faustschlussprobe 1102
- Favismus 816
- Fazialisparese 112–113, 769, 976
  - Heerfordt-Syndrom 187
  - Lyme-Erkrankung 710
  - periphere 110
- Febris uveoparotidea 111, 187
- Fehlbildung
  - Lungenverschattung 124
  - zervikale 103
- Fehldiagnose 49
- Fehler
  - systematischer 48
  - systemischer 48
  - technischer 49
  - Umgang 48
  - Modell 48
- Feinnadelaspirationszytologie 101, 103, 110
- Feinnadelpunktion, ultraschallgesteuerte 101, 664
- Feinstaub, organischer 156
- Felty-Syndrom 1158, 1209
  - Laboruntersuchungen 1209
- Feminisierung, testikuläre 910
- Femoralis-Dehnschmerz 1078–1079, 1086, 1091
- Femoralarteriografie 1110
- Fenster, aortopulmonales 306
  - Eisenmenger-Syndrom 308
- Ferritinkonzentration 422, 800, 810–811, 1216
  - erhöhte 422, 749, 1158
- Ferruginous Bodies 159
- Fersenfalltest 1191
- Fertilitätsdiagnostik 1220
- $\alpha$ -Fetoprotein 403, 1205
  - hepatozelluläres Karzinom 429, 1205
- Fetteinlagerung, rechtsventrikuläre 284–285
- Fettintoleranz 1060
- Fettkörnchenzelle 447, 463
- Fettleber 1218
  - alkoholinduzierte 413
  - Cholestase 1210
  - Sonografie 413
- Fettmalabsorption 383
- Fettsäuren, gesättigte 991
- Fettstoffwechselstörung 1066
  - Hautveränderung 899
- Fettverteilungsmuster 775
- FEV1/FVK-Quotient 207, 210
- Fever of unknown Origin s. Fieber unbekannter Ursache 652
- FGF-23 (Fibroblast Growth Factor 23) 1141
- Fibrillin-1-Gen-Mutation 790
- Fibrin-D-Dimere 875
- Fibringenmangel 1218
- Fibrinogenspiegel 1218
- Fibrinolyse 1117, 1216, 1218
- Fibroblast Growth Factor 23 528, 538, 1141
- Fibroelastose, pleuroparenchymale, idiopathische 150
- Fibrome, periunguale 906
- Fibromyalgie 945, 1151, 1173
- Fibrose
  - kardiale, altersbedingte 243, 246, 251
  - mediastinale, idiopathische 196
  - retroperitoneale 196, 450, 1040
    - symptomatische 1041
- Fieber 201, 658
  - Abdominalschmerzen 664, 699, 1028, 1059
  - Abszess, epiduraler 687
  - Adenoviruspneumonie 139
  - ältere Person 652, 655
  - ambulanter Patient 653
  - Arboviruskrankung 716
  - Autoimmunkrankheit 730
    - organbezogene 653
  - Babesiose 710
  - Behcet, Morbus 740
  - bei endokriner Störung 748
  - bei implantiertem Fremdmaterial 654
  - bei künstlicher Herzklappe 654
- bei Tumor 748
- Bläschenbildung 667
- Bornholm-Krankheit 689
- Brucellose 714
- Castleman-Erkrankung 678
- Cholangitis 427, 696
- Cholezystitis 1030
- Crohn, Morbus 372
- Definition 652
- Diarrhö 365, 368, 697
- Dressler-Syndrom 1003
- Effloreszenzen, noduläre 667
- Ehrlichiose 710
- Empyem, subdurales 687
- Endokarditis 706
- enterisches 697
- Entzündung 657
- Erbrechen 340
- Erkältungssymptome 687
- Erysipel 758
- Erythema 667
- Exanthem 890
  - makulopapulöses 666
  - Exanthema subitum 672
  - Fabry-Krankheit 899
  - Filariose 729
  - Gastroenteritis 338
  - Gelenkprotheseninfektion 674
  - Gelenkschmerzen 674
  - Gesichtsschwellung 679
  - Gewebsabbau 749
  - Gichtanfall 1165
  - Glomerulonephritis, rasch progrediente 471
  - Granulomatose 653
  - mit Polyangitis 172
  - Halsschwellung 679–680
  - Hämolyse 749
  - Hämophagozytose-Syndrom 749
  - hämorrhagisches 716, 729
  - afrikanisches 672–673
  - argentinisches 672
  - bolivianisches 672
  - mit pulmonalem Syndrom 673
  - mit renalem Syndrom 672–673
  - venezuelanisches 672
  - virales 654, 672–673
- Harnstauung 482
- Harnwegsinfektion 701
- Hautausschlag 664
- Hautinfektion, bakterielle 668
- Hepatitis, alkoholbedingte 414
- Herpangina 689
- Herzfehler 706
- Hirnabszess 639, 687
- Histamin-Flush 888
- HIV-Infektion 654, 718
- Hodgkin-Lymphom 188
- hospitalisierte Person 654–655, 664
- Husten 119, 691
- Hyperglykämie 748
- Ikerus 400, 695–696
- Immundefekt 741
- Immunrekonstitutionssyndrom 720
- immunsupprimierte Person 654
- Infektion, bakterielle 668
- Infektionskrankheit 653, 657, 662
- Influenza 690
- Inhalation von organischem Feinstaub 156
- intermittierendes 188, 400, 726–727, 750
- Kawasaki-Syndrom 678
- Kikuchi-Fujimoto-Erkrankung 679
- Knochenschmerzen 674
- Kollagenose 664
- Kolonkarzinom 375
- Kopfschmerzen 680, 965
- kurz dauerndes 652–653
- lang dauerndes 679, 691
- Leberabszess 430, 701
- Leberabszesse, multiple 695
- Leberzirrhose 657, 664
- Leitsymptom 657, 664
- Leptospirose 714
- Leukämie 664
- Lungeneinfall 144
- Lungenverschattung 123–124
- Lupus erythematoses, systemischer 664
- medikamentös bedingter 732
- Lyell-Syndrom 892
- Lymphknotenschwellung 676
- generalisierte 676
- lokalisierte 676
- Lymphom, malignes 664
- Malaria 726
- maligne Erkrankung 664
- hämatologische 653
- Mediastinalgumor 195
- medikamentös bedingtes 695
- Meningismus 680
- Meningitis 683, 968
- Meningokokkenseptikämie 682
- Metapneumovirusinfektion 690
- Miliarartuberkulose 694
- Milzabszess 701
- Mittelmeerfieber 664, 1038
- Mononukleose, infektiöse 688
- Myokardinfarkt 999
- neurologische Erkrankung 653
- Neutropenie 655
- nicht infektiös bedingtes 695
- Nokardiose 695
- Osteomyelitis 675
- Periarteritis nodosa 737
- periodisches 740, 749
- regelmäßiges 750
- Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes 654, 675, 741
- unregelmäßiges Intervall 750
- Peritonitis 700
- Petechien 664
- Pfortaderthrombose 1040
- Pleuraerguss 1008
- Pneumokokkenpneumonie 129
- Pneumonie 124, 126, 691
- postoperatives 655
- Psittakose 696
- Purpura 664
- thrombotisch-thrombozytopenische 879
- Pusteln 667

- Reiserückkehrer 725
- remittierend-intermittierendes 749
- remittierendes 750
- rheumatisches 903, 1150
- Endokarditis 706
- Pulmonalstenose 255
- Rickettsiose 669
- Riesenzellarteriitis 1107
- Rosai-Dorfman-Erkrankung 679
- Rücken-/Kreuzschmerz 1183
- Salmonellose, enteritische 698
- SARS 693
- Schock, kardiogener 1002
- Sepsis 702
- Sinusitis 690
- Splenomegalie 696, 707
- Symptomatik 662
- Temperaturverlauf 657, 750
- Thoraxschmerz 691
- Thrombophlebitis 749
- Thrombose 749
- Tollwut 715
- Tonsillopharyngitis, bakterielle 687
- Toxocara-Erkrankung 715
- Tracheobronchitis 690
- Triage 662
- Trichinose 715
- Tuberkulose 693
- Tumor 653, 657, 664
- Typhus abdominalis 698
- Ulzeration 668
- unbekannter Ursache 652–654, 696, 749–750, 1107
- Abklärungsprogramm 656
- abschließende Diagnosen 656–657
- Definition 654
- Exanthem 667
- undulierendes 750, 851
- Untersuchungsprogramm 659
- Ursache 656
- Urtikaria 668
- Vaskulitis 664, 735
- Viruskrankheit 662, 708
- mit Hautausschlag 670
- vor makulopapulösem Exanthem 672
- vorgetäusches 664, 750
- Vorhofmyxom 270
- Whipple, Morbus 699
- zeckenstichassozierte Krankheit 709
- Fievre boutonneuse 669
- Filiariose 418, 677, 767, 769
  - lymphatische 729
- Filtrationsrate, glomeruläre 1145, 1227
- Finger
  - Apoplexie 1115
  - Arterienverschluss 1113
  - Endgelenkarthrose 1170–1171
  - Grundgelenkarthropathie 1171
  - Hämatom, rezidivierendes 1115
  - Mittelgelenkarthrose 1170–1171
  - Nekrose 1113, 1168
  - Polyarthrose 1156, 1170–1171
  - Pulskurve akrale 1113
- Fischwirbel 1143
- Fistel
  - Aktinomykose 680
  - arteriovenöse 231, 766, 1112
  - solitäre 1112
  - systemische 266
  - biliodigestive 1036
  - chronische 908
  - innere 373
  - ösophagotracheale 352
  - perianale 372
- Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom 700, 1037
- Fitzpatrick-Hauttypen 884
- Fixationsinstabilität 599
- FLAER-Analyse 817
- Flankenschmerz 435, 469, 485, 487
  - einseitiger 464
- Flapping Tremor 416, 421
- Flaviviridae, Enzephalitis 686
- Fleckfieber 666, 670
  - endemisches 670
  - epidemisches 670
- Fleischkonsum, Zoonoseübertragung 713
- Flexionseinschränkung 1192
- Flimmerskotome 973
- Fludrocortison 559
- Flügelfell 791
- Flughafenmalaria 725
- Fluid Lung 459
- Flumazenil 646
- Floreszenz
  - Antikörper-Test 715
  - Mikrolymphografie 767–768
  - Treponema-Antikörper-Absorptions-Test 712
  - Videomikroskopie 1103
- <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose 663
- Fluorose, berufsbedingte 60
- Flush 884, 888
  - Karzinoidsyndrom 383, 901
- Fluss-Volumen-Kurve 206–208
  - Asthma bronchiale 210
  - Lungenemphysem 214
- Flüssigkeitsspiegel, intraabdominaler 374
- Flüssigkeitsverlust 85, 558, 898
- Flüssreserse, koronare, verminderte 251, 258
- FODMAP-Unverträglichkeit 1057
- Foetor hepaticus 421
- Folatmalabsorption 1218
- Folatmetabolismussstörung 1218
- Follikelstimulierendes Hormon 1138
- Follikulitis 668
- Folsäuremangel 813–814, 916, 991
  - diätetisch bedingter 814
  - medikamentös bedingter 814
- Folsäurespiegel 814, 1218
- Fontan-Palliation 303
- Foramen
  - intervertebrale 1189
  - Stenose 1193
  - Stenose, osteochondrotisch-spondylotische 1086
  - ovale, offenes 255, 306–307
- Format 523
- Formatio reticularis, pontine, paramediane 594, 600
- Fotodermatose 892
- Fotoplethysmografie 1097
- Fötör
  - hepatisch bedingter 421
  - urämischer 438, 458
- Fotosensibilisierung, medikamentös bedingte 903
- Fotosensibilität 733–734, 892, 1041–1043
- Fractional Flow Reserve 994
- Fragmentozyten 474–475, 817, 819, 879–880
- Fraktur
  - Osteogenesis imperfecta 1139
  - Osteomalazie 1141
  - pathologische 1122
  - Gaucher, Morbus 1130
  - primärer Hyperparathyreoidismus 1144
  - Risikofaktoren 1136
  - subchondrale 1133
- Framing 43
- Francisella tularensis 678
- Freizeitdermatose 59
- Fremdkörper
  - aspirierter 119, 121, 176
  - Fieber 654
  - geschluckter 349, 357
  - Reaktion 895
  - Sepsis 704
  - Thrombophlebitis 708
- Friedländer-Pneumonie 174
- Friedreich-Ataxie 1278
- Frontallappenepilepsie, nächtliche 937
- Frozen Shoulder 1174
- Frühdumping 1056
- Früherkennung 38
- Frühgeburt 867
- Frühgeburtlichkeit 867
- Frühchwangerschaft, Toxoplasma-gondii-Infektion 677
- Frühsommermeningoenzephalitis 685, 709
- Fruktoseintoleranz, hereditäre 642, 1141
- FTA-Abs-Test (Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptions-Test) 712
- Fühlstörung
  - bei neurogenen Schmerzen 1078, 1080
  - handschuhförmige 1073
  - sockenförmige 1073, 1093
- Füllungsdruck
  - linksatrialer, erhöhter 248
  - linksventrikulärer, erhöhter 255–256
- Fundus
  - hypertonicus 738
  - paraproteinæmicus 857
  - Venenstauung 680
- Funktionelle somatische Symptome 945
- Funktionsanalyse, nozizeptive 1183
- Furunkel 668
  - zervikaler 96, 100
- Furunkulose 744, 1250
- Fuß
  - Bläschen 667
  - diabetischer 899, 1114
  - Puls 1072–1073
  - Ruheschmerz 1100
- Fuß-Claudicatio 1100
- Fusobacterium
  - necrophorum 680, 688
  - nucleatum 688
- Fußrückenbeschwerden 766
- Fußsohle
  - Erythem 678
  - Exanthem
  - makulopapulöses 666
  - papulöses 713
  - Schuppung 666, 668, 705, 890
  - Kawasaki-Syndrom 678
  - Schwellung 678

**G**

- G-CSF (Granulocyte Colony-stimulating Factor) 667
- Gaisböck-Syndrom 797
- α-Galactosidase
  - -A-Mangel 899
  - -Konzentration im Serum 281
- Galaktosämie 63, 1141
- Gallekolik 427
- Gallenblase
  - Adenomyomatose 1063
  - aufsteigende Infektion 1030
  - Formanomalie 1063
  - Hydrops 1030
  - Karzinom 429
  - Leberinfiltration 428
  - Konkremeante 1062
  - Lageanomalie 1063
  - Perforation 1062
- Gallengang
  - Karzinom 427, 429, 885
  - Stein 696, 1061–1062
  - Verschluss 696
  - extrahepatischer 399, 424, 427
  - extrahepatischer, totaler 427
  - intrahepatischer 424
  - tumorbedingter 398–399, 427
  - vollständiger 403
- Gallenkolik 1029
- Gallensäuren
  - Dekonjugation 382
  - Konzentration, duodenale 381
  - Kreislauf, enterohepatischer 381
  - Mangel 381
- Gallensäureresluxgastropathie 1057
- Gallenstein 1030–1031
  - 5 F 1030
  - Einklemmung 427
  - Pankreatitisauslösung 1031
- Gallensteinileus 1036
- Gallensteinkolik 1060
- Gallenwege
  - Erweiterung 427
  - Infektion, aszendierende 696
  - Karzinom 1211
  - Mikrolithiasis 1031
  - Missbildung, kongenitale 427

## Sachverzeichnis

- Gallenwege**
- Sepsisquelle 704
  - Struktur, postoperative 427
  - Verschluss 381, 427
- Gallenwegserkrankung** 1206
- Gallertbauch** 418
- Galopprhythmus** 145, 200
  - prästytolischer 224, 229
  - protodiastolischer 224, 229
- Gamma-Glutamyltransferase** 401–403, 1218
- Fettleber, alkoholinduzierte 413
  - Normalwert 1218
- Gammahydroxybutyrat-Missbrauch, Koma** 646
- Gammopathie** 1223, 1237
  - biklonale 852
  - monoklonale 113, 443–444, 1223, 1237
  - maligne 1223
  - unklarer Signifikanz 855–856, 1094, 1224
- Ganglion-oticum-Efferenzen, falsch reinnervierte** 976
- Ganglioneurom** 559
- Gangrän** 749, 903
  - akrale 1116
  - Darmabschnitt 1038
  - Ergotismus 1112
  - feuchte 1101
  - trockene 1101
- Ganzkörper-CT** 1143
- Ganzkörper-MRT** 1143
- Gardner-Syndrom** 376, 905
- Gärungsstühle** 362
- Gasbrand** 706
- Gasexposition** 143, 211
- Gastrinom** 383, 1051
- Gastrinspiegel im Serum** 1051
- Gastritis** 79
  - akute 1029
  - Schmerzen 1050
  - alkoholbedingte 339
  - allergische 1030
  - Autoimmunprozess 1048
  - chemisch-toxische 1049
  - chronisch-atrophische 810, 1055
  - chronische 1048
  - erosive 1029
  - Grundkrankheit 1029
  - medikamentenbedingte 1029
- Gastroenteritis** 338
  - ECHO-Virus-Infektion 689
  - eosinophile 370
- Gastroenteropathie, exsudative** 764
- Gastrointestinalblutung s. Blutung, gastrointestinale** 458
- Gastrointestinale Erkrankung**
  - entzündliche 905
  - Gewichtsverlust 784
  - Hautsymptome 905
  - HIV-assoziierte 719
  - Hypokalzämie 1145
  - Hypophosphatämie 1145
  - Ulzeration, enorale 915
- Gastrointestinales Syndrom** 744
- Gastrointestinaltrakt, Sepsisquelle** 704
- Gastroösophagealer Übergang**
  - Läsion, erbrechenbedingte 341
  - Stenose 352, 354
- Gastroparese** 338
- Gastropathie, hypertrophe** 764
- Gastroskopie** 344
- Gaucher, Morbus** 59, 1123, 1126
- Gaumen**
  - Enanthem 688
  - hoher 790
- Gaumenbogeneruptionen, papulo-vesikuläre** 689
- GAVE-Syndrom** 1168
- Gedächtnisstörung** 63
- Gefäßanomalie, mediastinale** 352
- Gefäßerweiterung, konjunktivale** 299
- Gefäßkrankheit**
  - funktionelle 1095, 1112
  - Raucher 58
  - schmerzhafte 1095
  - folgenreiche 1095
- Gefäßnävus** 791
- Gefäßreaktion, obliterierende, endotheliale** 1045
- Gefäßschmerzen** 1080
  - ambulante Klärung 1098
  - Diagnostik 1097
  - Hospitalisation 1098
  - intensivpflichtige Erkrankung 1098
  - Kerndiagnosen 1099
  - Randdiagnosen 1099
  - Triage 1098
- Gefäßverkalkung, intrakranielle** 907
- Gehörgangaspergillose** 723
- Gehstrecke, schmerzfreie** 1100–1103
- Gelbfieber** 673, 716, 729
- Gelbfiebervirus** 673
- Geldschein haut** 400
- Gelenk**
  - Beschwerden 61
  - Blutung 869, 873
  - Erguss 674, 1072, 1151, 1157
  - Protheseninfektion 674
  - chronische 674
  - Prothesenlockerung 674
  - Punktat 674, 709, 1155, 1165
  - Harnsäurekristalle 1165
  - Punktion 1157
  - Schmerzen 930, 1151
  - Basisdiagnostik 1155
  - degenerative 1151
  - entzündliche 1151
  - Müdigkeit 924
  - Notfall 1155
  - Temperaturrempfindlichkeit 1151
  - Schwellung 1072, 1074
  - Gonokokkeninfektion 908
  - Löfgren-Syndrom 187
  - Sonografie 1157
  - Tuberkulose 675
  - Überstreckbarkeit 790
- Gelenkerkrankung** 1150
  - degenerative s. Arthrose 1169
- Gelenkstatus** 1150
- Genitalbehaarungsverlust** 910
- Genitallymphödem** 767
- Genitofemoralisneuropathie** 1046
- Genmutationsanalyse** 826
- Genodermatose** 898
- Genprobe-amplified-Mycobacterium-tuberculosis-direct-Test** 134
- Geräusch, intrathorakales, kontinuierliches** 300
- Geriatrische Aspekte** 58
- Gerinnung**
  - Aktivierung, Promyelozytenleukämie 825, 827
  - Globaltests 871
  - intravasale, disseminierte 860, 864, 868, 878, 1216, 1234, 1238
  - Blutbildveränderung 808
  - Blutungsrisiko 877
  - dekompensierte 878
  - Grunderkrankung 878
  - Hyperfibrinolyse 875
  - kompensierte 878
  - mikroangiopathische Hämolyse 820
  - Promyelozytenleukämie 826
  - tumorassoziierte 819
  - Störung 860
  - Blutungsneigung 862–863
  - Blutungstypen 869
  - Clinical Pathway 861
  - Kolitis, ischämische 372
  - Leitsymptom 863
  - medikamentenbedingte 860
  - plasmatische 869, 871
  - Triage 864
- Gerinnungsfaktoren** 872
  - Bestimmung 403
  - Mangel 1234, 1238
- Gesamt-CO<sub>2</sub>** 1239
- Gesamt-IgA-Spiegel** 1057
- Gesamt-IgE, erhöhtes** 142, 148
- Gesamtcholesterin** 991, 1265, 1276
- Gesamtcortisolkonzentration** 1214
- Gesamteiweißbestimmung** 763
- Gesamtkalzium** 1226
- Gesamtkörperwasser**
  - Defizit 506–507
  - Überschuss 506–507
- Gesäßschmerz** 1192
- Gesäß-Claudicatio** 1100
- Geschlechtskrankheit** 371
  - Ulzeration 668
- Gesicht**
  - Erythem 733, 884
  - schmetterlingsförmiges 201, 438, 732, 902
  - Hautfärbung, vorzeitige 900
  - Neuralgie 962
  - Ödem 715
  - akutes 760
  - Rötung 882
  - intermittierende 882
  - Schmerzen 962
  - akute 964
  - Anamnese 963–964
  - atypische 976
  - Beginn 962
  - Clinical Pathway 965
- Gezwitsch** 729
- Gewebetransglutaminase** 380
- Gewebsabbau, Fieber** 749
- Gewebszapfen, intrabronchiolare** 153
- Gewichtsreduktion** 66
- Gewichtsschwankung** 772, 777
- Gewichtsverlust** 578, 749, 778, 781
  - abklärungsbedürftiger 779, 1059
  - Begleitsymptom 782
  - Bronchialkarzinom 191
  - Brucellose 714
  - Castleman-Erkrankung 678
  - Darmtuberkulose 373
  - Diabetes mellitus 1246
  - Diarröh 362, 365, 370
  - endokrin bedingter 785
  - gastrointestinale Erkrankung 784
  - gewollter 772, 777, 782
  - exzessiver 779
  - Glomerulonephritis, rasch progrediente 471
  - infektionsbedingter 785
  - Malassimilationssyndrom 378
  - Meningitis tuberculosa 684
  - Morbus
  - Addison 577
  - Crohn 372
  - Müdigkeit 924
  - multifaktoriell bedingter 779
  - Obstipation 388
  - Pankreasrezektion 1063, 1066
  - Pankreaskarzinom 1069
  - Periarteritis nodosa 737
  - pharmakaassoziierte 779
  - Pneumonie, organisierende, kryptogene 152
  - Pseudotumor, entzündlicher 679
  - Sprue, einheimische 379

- Tuberkulose 693
- tumorassoziiert 778, 783
- ungewöllter 777, 779, 781
- 9 D 782
- Basisdiagnostik 781
- Energiezufuhr 778
- Laboruntersuchung 782
- Leitsymptom 782
- Mortalität 782
- Triage 783
- Vorhofmyxom 270
- Zöliakie 379
- Gewichtszunahme 772–774
  - Angst 957
  - Basisdiagnostik 775
  - bei Herzinsuffizienz 44
  - Depression, atypische 942
  - Diabetes mellitus 1249
  - endokrin bedingte 773, 776
  - Energiebilanz 773
  - Hypothyreose 1262
  - Leitsymptom 775
  - ödembedingte 759
  - pharmakaassoziierte 773, 776
- GH (Growth Hormone) s. Wachstumshormon 794
- Ghon-Primärkomplex 135
- GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone)
  - exzessive Produktion 791
  - Mangel 793
- Gianotti-Crosti-Syndrom 400
- Giardia-lamblia-Infektion 697
- Gicht 1156, 1164, 1221
  - Anfall 1156, 1165
  - Arthritis 1164
  - chronische 1165
  - Labordiagnostik 1222
  - Tophus 899
- Giemen 200, 210, 221, 241
  - expiratorisches 227
- Gießerfieber 60
- Gigantismus 563
  - hypophysärer 786, 791
  - zerebraler 786, 790
- Gilbert-Meulengracht-Syndrom 1210
- Gilbert-Syndrom 397–399, 402, 407
- Gingivablutung 825
- Gingivahyperplasie 914
- Gingivasaum, schwärzlicher 904, 914
- Gingivitis 914
- Gingivostomatitis herpetica 672, 915
- GIST (gastrointestinaler Stromatumor) 374, 1055
- Gitelman-Syndrom 581
  - Alkalose, metabolische 526
- Glanzmann-Thrombasthenie 868, 875, 877
- Glasfaserdermatitis 60
- Glasgow-Koma-Skala 84, 631–632
- Glaukom 907, 965–966
  - akutes 963, 971
- Gliadin 379
- Gliadin-Peptid, deamidiertes 380
- Glioblastom 970
- Glitazone 765
- Globalinsuffizienz, respiratorische 125, 205, 210, 223, 309
  - Lungenemphysem 216
  - Lungenfibrose, idiopathische 150
- α-Globuline, erhöhte 735
- α<sub>1</sub>-Globuline 1237
  - fehlende 423
- α<sub>2</sub>-Globuline 1237
  - erhöhte 736
- β-Globuline 1237
- γ-Globuline 1237
  - erhöhte 732, 735–736
  - polyklonale Vermehrung 403
- Globusgefühl 348
- Glomeruläre Filtrationsrate 438
  - Autoregulationsstörung 449
  - Hyperphosphatämie 539
  - reduzierte 449, 454
  - akutes nephritisches Syndrom 469
  - Ursachen 461
  - Stadien der chronischen Niereninsuffizienz 455
- Glomerulonephritis 436, 462, 469, 1208
  - akute
  - nach Streptokokkenangina 688
  - nach Streptokokkenhautinfektion 668
  - bei Endokarditis 708
  - bei Hepatitis C 412
  - chronische 475
  - extrakapillär-proliferative 463, 472–473
  - Goodpasture-Syndrom 474
  - Halbmondbildung 472–473
  - Immunkomplexerkrankung 64
  - Komplementfaktoren-Quantifizierung 440
  - Lupus erythematoses, systemischer 732
  - membranoproliferative 463, 469–470, 732, 739, 742, 1227–1228
  - membranöse 439, 463
  - mesangial-proliferative 467
  - mesangiokapilläre, chronische 747
  - mikroskopische Polyangiitis 739
  - pauci-immune 472
  - postinfektiöse 463, 469, 1227–1228
  - rapid progressive 469
  - rasch progrediente 161, 435–436, 462, 471, 474
  - bei Goodpasture-Syndrom 473
  - Nierenbiopsie 472
- Glomerulopathie 462–463, 465
  - immunologische Faktoren 462
  - membranöse 465
  - Nierenbiopsie 465
  - nephrotisches Syndrom 465
  - Niereninsuffizienz, chronische 455
- Glomerulosklerose
  - diabetische 1114
  - fokal-segmentale 463, 465
- noduläre 466
- Glomus-caroticum-Tumor 108
- Glomustumor 108, 1090
- Glossitis 378, 904
- Glossopharyngeusneuralgie 975
- Glucokinasedefekt, genetischer 1250
- Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel 59, 311, 816
- Glukagonom, Hautveränderung 899, 901, 905
- Glukokortikoidexzess 561, 787
- Glukokortikoidmangel 576
  - Hyponatriämie 507
- Glukokortikoidtherapie
  - beendete 579, 642
  - Kleinwuchs 794
- Glukose
  - Konzentration
  - Gelenkpunktat 674
  - im Blut 1031
  - im Plasma 1245
  - diabetisches Koma 642
  - Liquor cerebrospinalis 681–682, 684
  - Pleurapunktat 1010–1011
  - Lösung, hochprozentige 641
  - Stoffwechselstörung, Hypertriglyceridämie 1275
- Glukosetoleranz, verminderte 1066, 1245
  - Prader-Willi-Labhart-Syndrom 791
- Glukosetoleranzkurve, diabetische 381
- Glukosetoleranztest, oraler 564, 1245
  - Indikation 1245
- Glukosurie 642
- Glukoserebrosidasesmangel 1126
- Glutamat-Oxalacetat-Transaminase 401–403, 998, 1206
- Glutamat-Pyruvat-Transaminase 401–403, 1206
- Glutamatdehydrogenase 1219
- Glutaminsäuredecarboxylase, Antikörper 1248
- Glutathionmetabolismus, Störung 816
- Gluten 379
- Glyceroltrinitrat (Nitroglycerin) 986–987
- Glykogenspeicherkrankheit 63, 1141
- Glykolipidspeicherkrankheit 281
- Glykolvergiftung 523
- Glykolyse, anaerobe 523
- Glykosaminoglykanablagerung 765
- Glykosphingolipidablagerung 1126
- Glykosyl-Phosphatidyl-Inositol 816
- Gnathostoma spinigerum 685
- GnRH-Sekretionsstörung 1242
- Gonadendysgenesie s. Turner-Syndrom 791
- Gonadenkarzinoid 383
- Gonadotropine 1220
- Gonadotropinmangel 579
- Gonarthrose 1170
  - aktivierte 1133
- Gonokokkeninfektion 666
  - anogenitale 701
  - Arthritis-Dermatitis-Syndrom 669
  - disseminierte 667, 908
  - Perihepatitis 700
  - septische Metastasierung 705
- Gonorrhö 371, 677, 1037
- Goodpasture-Syndrom 155, 161, 462, 473
  - Glomerulonephritis 471, 473
- Gottron-Papeln 902
- GPⅠb/IX-Defekt 877
- GPⅠb/Ⅲa-Defekt 877
- Gradenigo-Syndrom 976
- Graft-Aneurysma 1112
- Graft-Operation mit Arteria mesenterica-inferior-Verlust 372
- Graft-versus-Host-Krankheit 667
- Graham-Steell-Geräusch 265
- Granulopenie 798
- Granula, thrombozytäre, Sekretionsdefekt 877
- Granulocyte Colony-stimulating Factor 667
- Granulocyte-Macrophage-Colony stimulating Factor s. Granulozyten-Makrophagen-Stimulationsfaktor 162
- Granulom(e)
  - eosinophiles 834
  - der Lunge 162
  - epitheloide 694
  - nekrotisierende, oberer Respirationsstrakt 172
  - nicht verkäsende 187
  - pulmonale 183, 185
  - Riesenzellarteritis 1107
  - Schistosomiasis 729
  - silikotisches 157
  - Takayasu-Arteritis 1107
- Granuloma inguinale 677
- Granulomatose
  - bronchozentrische 172
  - eosinophile, mit Polyanigliitis 149, 161, 473, 666, 731, 738–739, 754, 1208
  - Autoantikörper 731
  - Fieber 653
  - Lungenrundherd 170
  - lymphomatoide 169, 172
  - mit Polyanigliitis 154, 436, 472, 666, 739, 1208
  - Autoantikörper 472, 731
  - Glomerulonephritis 471
  - limitierte 172
  - lokalisierte 738
  - Lungenrundherd 170, 172
  - Nierenbiopsie 472
  - pulmonale 172
  - sarkoidähnliche, nekrotisierende 172
  - septische 705
- Granulozyten (s. auch Leukozyten) 747
  - Chemotaxiestörung 705
  - Liquor cerebrospinalis 681

## Sachverzeichnis

- G**
- Granulozyten
    - neutrophile
    - Bronchialspülflüssigkeit 151
    - Ehrlichenbefall 710
  - Granulozyten-Makrophagen-Stimulationsfaktor 162
  - Granulozytenphagozytosestest 734
  - Granulozytose s. Leukopenie 753
  - Granulozytose 798
  - Grenzstrang 1188
    - sympathischer Schädigung 1087
  - Grey-Turner-Zeichen 1031
  - Grippe s. Influenza 690
  - Grobnaelbiopsie 101
  - Groenblad-Strandberg-Syndrom 900
  - Größenwahn 942
  - Großgefäßvaskulitis 1096, 1107
  - Großwuchs 786, 788, 790
    - endokrin bedingter 786, 791
    - im Kindesalter 791
    - Knochenalter 787
    - Syndrome 786
  - Großzehengrundgelenk, Gichtanfall 1165
  - Grover, Morbus 890
  - Grundkrankheit 56
  - Guillain-Barré-Syndrom 566, 684, 1079, 1081, 1093
  - Gummata 713
  - Gumprecht-Kernschollen 848
  - Gürtelrose s. Herpes zoster 672
  - Gynäkomastie 400, 417, 905, 1236
    - Klinefelter-Syndrom 790–791
- H**
- H2-Atemtest 1024, 1057, 1060
  - 4H 83
  - H5N1-Influenzavirus 690
  - H7N7-Influenzavirus 690
  - H9N2-Influenzavirus 690
  - Haarausfall s. Effluvium 909
  - Haare 882, 909
    - frühzeitiges Ergrauen 904, 906
    - Pigmentstörung 910
    - Veränderung 909
    - Wachstum 909
    - Wachstumsstörung 900
  - Haarzellleukämie 813, 822, 845, 848–849
    - Blutausstrich 849
  - Haarzunge, schwarze 915
  - Habitus, eunuchoider 790–791
  - HACEK-Gruppe 707
  - Haemophilus
    - ducreyi 677
    - influenzae
    - septische Metastasierung 705
    - Typ B 690
  - Haemophilus-b-Konjugat-Impfstoff 683, 690
  - Haemophilus-influenzae-Infektion 744
    - Arthritis 674
    - Meningitis 683
    - Otitis media 690
    - Pneumonie 132, 691
  - Haemosuccus pancreaticus 1054
  - Hahnenkamm-Druckkurve, aortale 251–252
  - Halbmondbildung, glomeruläre 472–473
  - Halbseitenschmerz 969, 1084
  - Half and half Nail 913–914
  - Halluzination 628–629
  - Halluzinogenintoxikation 64, 646
  - Halo-Phänomen, sonografisches 736
  - Halothan 652
  - Hals
    - Abszess 98, 100, 103, 105
    - einschießende, seitliche Schmerzen 976
    - Entzündung 98, 105
    - Fehlbildung 103
    - vaskuläre 104
    - Fistel
    - laterale 103
    - mediane 103
    - Infektion 95
    - dentogene 105
    - otogene 105
    - tiefe 105
    - Innervationsareale 969
    - Palpation 98, 100
    - Phlegmone 105
    - Schmerzen 98
      - Herpangina 689
      - Influenza 690
    - Metapneumovirusinfektion 690
    - Mononukleose, infektiöse 688
    - Reiserückkehrer 725
    - Schildrüsenbereich 1261
    - Tonsillopharyngitis, bakterielle 687
    - Schwellung 94–96, 102, 105, 1252, 1256
      - Begleitsymptome 97
      - Clinical Pathway 99
      - einseitige 97
      - Fieber 679–680
      - rezidivierende 97
      - Triage 98
      - Ursache 96
      - Venenstauung 424
      - Weichteilnekrose 106
      - Zyste 95
      - laterale 103
      - mediane 103
    - Halslymphknoten 94, 100
      - druckdolenter 106
      - Metastase 95–97, 103, 109
      - Lokalisation 109
      - Primärtumorsuche 109
      - Schwellung
      - asymmetrische schmerzlose 676, 678
      - feingeweblichen Diagnostik 106
      - schmerzhafte 676
      - Tumor, maligner 109
    - Halsrippe 95, 310, 1089, 1109–1110
    - Halsvenen
      - Anschwellung, inspiratorische 271
      - diastolischer Puls 270
    - Stauung 221, 227, 244, 265, 762, 1002, 1014
      - High-Output-Failure 266
      - Mitralsuffizienz 262
      - Pericarditis constrictiva 272
      - Perikardtamponade 271
      - Pulmonalstenose 255
      - Trikuspidalstenose 270
    - Halswirbelsäule
      - degenerative Veränderung 965, 971
      - rheumatoide Arthritis 1157
      - Verletzung 971, 1084
    - Halswirbelsynostose, kongenitale 105
    - Haltungsanomalie 1084
    - Hämangioblastom 488
      - cerebelläres 821, 907
    - Hämangi endotheliom, malignes 429
    - Hämangiom
      - kavernöses, hepatisches 428
      - zervikales 104
    - Hamartom 377
    - Hämatemesis 122, 339, 1029, 1053
    - Hämatokrit 266, 298
      - erhöhter 798
      - Senkung 833
      - Zyanose 298
    - Hämato logische Erkrankung
      - Hautveränderung 904
      - Shunt-Bilirubin 399
      - Ulzeration, enorale 915
    - Hämatom 869, 871
      - epidurales 638
      - Immunthrombozytopenie 876
      - pulmonales 165, 171
      - retroperitoneales 1091
      - subdurales s. Subduralhämatom 970
    - Hämatomyelie 1084
    - Hämatoperikard 1005
    - Hämatopoe se
      - extramedulläre 833
      - ineffektive 798, 828
      - Neoplasie 796, 822
      - maligne 798, 803
      - Triage 803
      - Verdrängung 798, 822
      - Vorläuferneoplasie 823
    - Hämatothorax 80
    - Hämaturie 435, 440–441, 482, 484, 486
      - asymptomatiche 462, 466
      - Clinical Pathway 483
      - Dysurie 483
      - familiäre, benigne 468
      - glomeruläre 445, 466–467, 488
      - nicht glomeruläre 445
      - schmerzhafte 486
      - schmerzlose 482
      - Urinsedimentbefund 445
    - Hämiglobin 310
    - Hämiglobinzyanose 297, 310
    - Hamman-Rich-Syndrom 125, 153
    - Hämobilie 1053
    - Hämochromatose 400, 405, 1151, 1217, 1243
      - Aderlassbehandlung 422
    - Arthropathie 1156, 1171
    - Hautfarbe 882
    - HCC-Risiko bei Leberzirrhose 422
    - hereditäre 122, 1243
    - Eisenindizes 422
    - Ikterus 398
    - Kardiomyopathie, restriktive 277, 281
    - Labordiagnostik 1217
    - Magnetresonanztomografie 405
    - Nägelfarbveränderung 913
    - sekundäre 422
    - Hämochromatoseprotein 810
    - Hämodialyse, chronische 1166
    - Hämoglobin 310
      - Abbau 396
      - Chromatografie 812
      - glykosyliertes s. HbA1c 1251
      - instabiles 813
      - Konzentration 796–797
      - erhöhte 820
      - mittlere zelluläre 800
      - Masse 797
      - Mutation, angeborene 821
      - oxygeniertes 1238
      - reduziertes 297–298, 306
      - Sauerstoffaffinität
      - erhöhte 821
      - verminderte 821
      - Synthesestörung 811
      - Zürich-Albisrieden 813
    - Hämoglobin A2 812
    - Hämoglobin M 311
    - Hämoglobin S 812
    - Hämoglobinopathie 296
      - hereditäre 311
      - Hämoglobinurie 441, 726
      - nächtliche, paroxysmale 802, 813, 816, 868
      - Blutbildveränderung 808
    - Hämoglobinzyanose 296–298
      - zentrale 306
    - Hämolyse 399, 423, 441, 695
      - erythrozytäre Hyperchromiasie 817
      - Fieber 749
      - Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel 816
      - komplementvermittelte, Coombs-negative 817
      - Malaria tropica 726
      - mikroangiopathische 819
      - chemotherapeutikabedingte 819
      - Nierenversagen, akutes 451
      - Thalassämie 811
    - Hämolytisch-urämisches Syndrom 472, 698, 802, 819, 879, 1227
      - atypisches 880
      - Blutbildveränderung 808
      - diarröhassoziertes 880
      - Differenzierung von rasch progredienter Glomerulonephritis 474
      - Labordiagnostik 1228
    - Hämophagozytose-Syndrom 749, 834
    - Hämophilie 864, 868
      - CD4/CD8-Quotient 746
      - Schweregrad 873

- Hämophilie A 872  
 Hämophilie B 873  
 Hämoptoe 118, 122, 201, 693
 - Aspergillum 176  
 - Bronchiektasen 217  
 - Goodpasture-Syndrom 473  
 - Lungenaneurysma, arteriovenöses 173  
 - Lungenhämosiderose 161  
 - Lungenlymphom, malignes, primäres 169  
 - Morbus Behcet 740  
 - Teleangiektasie, hereditäre 173  
 - Wegener-Granulomatose 472  
 Hämorhoiden 416, 419  
 Hand
 - Akromegalie 792  
 - Arterienverschluss 1113  
 -- embolischer 1110  
 - Bläschen 667  
 - Gefäßruptur 1115  
 - Hämatom, rezidivierendes 1115  
 - Ischämie 1109–1110  
 - Ödem 463, 1173  
 - Parese, atrope 1084  
 Hand-Fuß-Mund-Exanthem 667, 689  
 Hand-Fuß-Mund-Krankheit 915  
 Hand-Schüller-Christian-Krankheit 834  
 Handfläche
 - Erythem 678  
 - Exanthem
 -- makulopapulöses 666  
 -- papulöses 713  
 - Schuppung 666, 668, 705, 890, 908  
 -- Kawasaki-Syndrom 678  
 - Schwellung 678  
 Handlinien
 - verstärkte 901, 905  
 - Xanthome 1276  
 Handrückenödem 1159  
 Hanta-pulmonales-Syndrom 673  
 Hantaan-Virus 673  
 Hantavirus 673  
 Hantaviruspneumonie 140  
 Haptoglobin 1221
 - Elektrophorese 1221  
 - Mangel, angeborener 1221  
 Harnaufstau 450  
 Harnblase
 - Entleerungsstörung s. Dysurie 482  
 - Sonografie 486  
 - Tamponade 483  
 Harnröhrenstruktur 486  
 Harnsäurekristalle im Urinsediment 448  
 Harnsäurespiegel 1165, 1221  
 Harnsäurestein 1164  
 Harnstauung 482  
 Harnstein 487
 - Passage 487  
 Harnstoff-Kreatinin-Quotient 1222  
 Harnstoffexkretion, fraktionelle 450, 453–454, 494  
 - Berechnung 453  
 Harnstoffspiegel 1222
- Harntrakt, Sepsisquelle 704  
 Harnverhalt 483  
 Harnwegsinfekt 78, 435
 - komplizierter 485  
 - Nitritnachweis im Urin 444  
 - Urin-pH 441  
 - Urinbefundkonstellation 448  
 Harnwegsinfektion
 - akute, bei der Frau 702  
 - Fieber 653, 701  
 - rezidivierende 58, 702  
 Harnwegsobstruktion 450
 - infravesikale 485  
 Harnwegssymptome, untere 482  
 Hartmetall-Pneumokoniose 158  
 Hartnup-Erkrankung 378  
 Hasford-Score 831  
 Hashimoto-Thyreoiditis 97, 1263  
 Hauptbeschwerde 46, 49, 55  
 Hauptstammstenose, koronare 283  
 Haut
 - alabasterweiße 884  
 - Amyloidose 893  
 - Anergie 746  
 - Anhangsgebilde 882  
 - Atrophie 561  
 -- kortikosteroidbedingte 900  
 -- Lupus erythematoses, systemischer 732  
 - Beteiligung bei Systemerkrankung 906  
 - Biopsie 468, 738, 1097  
 - Blutungen 874–875, 897, 904  
 -- Meningokokkenseptikämie 682  
 - braun-schwarze 885  
 - Dyschromie 885  
 - Emphysem 100  
 - Farbe 882, 884  
 - gelbliche 885  
 - Immunglobulinablagerung 734  
 - Infektion 886  
 -- bakterielle 666, 668, 884, 907  
 -- bakterielle, nicht folliculäre 907  
 -- virale 884  
 - Knoten 894  
 - Kolorit
 -- bräunliches 576, 578  
 -- Hämochromatose 422  
 -- urämisches 457  
 - Melaningehalt 884  
 - Nekrose  
 -- cumarinbedingte 903  
 -- zytostatikabedingte 903  
 - Ödem 884  
 - Ossifikation 898  
 - Rötung 884  
 -- entzündliche, generalisierte 890  
 - Schuppung 667  
 -- palmoplantare 666, 668, 890  
 - Sepsisquelle 704–705  
 - Tumor 886  
 -- maligner 895  
 - Turgor 898  
 -- Cholera 699  
 - Typen 884  
 - Überdehnbarkeit 899  
 - Untersuchung 882
- Veränderung 400, 882  
 -- akneiforme 904  
 -- Ausdehnung 882  
 -- bei Nierenfunktionseinschränkung 438  
 -- Cholesterinkristallembolie 1110  
 -- Colitis ulcerosa 370  
 -- endokrin bedingte 900  
 -- Fieber 664  
 -- Herzinsuffizienz 227  
 -- intoxikationsbedingte 64, 904  
 -- Kollagenose 901  
 -- Leberkrankheit 400  
 -- Leberzirrhose 416  
 -- Morbus Crohn 373  
 -- Niereninsuffizienz, chronische 457  
 -- Notfall 884  
 -- psoriasisartige 901  
 -- rheumatische Krankheit 903  
 -- Sarkoidose 187  
 -- Stoffwechselstörung 899  
 -- Triage 884  
 -- tumorassoziierte 900  
 -- Vaskulitis kleiner Gefäße 739  
 - Verbrennung 888  
 - verdickte, wachsartige Bezirke 899  
 - Verkalkung 898  
 -- dystrophe 898  
 -- idiopathische 898  
 -- metastatische 898  
 -- zitronengelbe 904  
 Hautbandtest 734  
 Hautdiphtherie 908  
 Hautkrankheit 1202
 - bläschenbildende s. Bläschen 890  
 - blasenbildende s. Blasenbildung 891  
 - HIV-assoziierte 719  
 - knotenförmige (s. auch Haut, Knoten; s. auch Knoten) 894  
 - Mundschleimhautveränderung 915  
 - papulöse 892  
 - plaqueförmige (s. auch Plaque) 893  
 - Psychosomatik 909  
 - pustulöse (s. auch Pestel) 895  
 - urtikarielle (s. auch Urticaria; s. auch Urtikaria) 897  
 Hautmilzbrand 669  
 Hautnerven, Kopf-Hals-Bereich 969  
 Hauttuberkulose 895, 908  
 HbA1c-Wert 1214, 1245, 1251
 - Bestimmung 1245  
 HBs-Antigen 408–410
 - Carrier, inaktive 411  
 - Nachweis bei Periarteriitis nodosa 737  
 HDL-Cholesterin 1265
 - Idealwerte 1265  
 - Mangel 1277  
 -- monogenetischer 1277  
 HDL-Cholesterin-Spiegel 1264
 - koronare Herzkrankheit 991  
 - metabolisches Syndrom 991  
 - niedriger 1268
- HDL-Defizienz 1277
 - komplett 1277  
 HDL-Defizienz-Syndrom 1264  
 HDV-Superinfektion 409  
 Healthcare-associated Pneumonia 128  
 Heave, rechtsventrikulärer 228  
 Heavy Chain Disease 852–853  
 Heberden-Arthrose 1170–1171  
 Hedinger-Syndrom 383  
 Heerfordt-Syndrom 111, 187  
 Heiserkeit 108, 115, 201
 - Hypertonie, pulmonalarterielle 248  
 - Ösophaguskarzinom 352  
 - Schilddrüsenvergrößerung 1258  
 Helfer-/Induktor-T-Zellen 745  
 Helicobacter pylori
 - Gastritis 1029, 1049  
 - Magenkarzinom 1052  
 - Nachweis 1049  
 - Ulkuskrankheit 1049–1050  
 HELLP-Syndrom 405, 425, 817  
 - mikroangiopathische Hämolyse 820  
 Helminthen 147
 - Larveninvasion, zerebrale 687  
 - opportunistische 723  
 Helminthenbefall
 - Lungeninfiltrat 143  
 - Meningitis 685  
 Hemianopsie 632, 968  
 Hemiataxie 1084  
 Hemichrome 812  
 Hemicrania
 - continua 975  
 - epileptica 971  
 Hemikranie, paroxysmale, chronische 975  
 Hemiparese 632  
 Hemiplegie 968
 - intrazerebrale Blutung 638  
 Hemispasmus facialis 976  
 Henderson-Hasselbalch-Gleichung 516  
 Heparin
 - hoch dosiertes 1139  
 - Thrombozytenzahl 867  
 - unfractioniertes 878, 1234  
 Hepatitusverschluss 428  
 Hepatitis 399, 1218, 1223
 - akute 402, 405, 1030  
 -- Transaminasenwerte 402  
 - alkoholbedingte 414, 1063  
 - Arthralgie 708  
 - cholestatiche, fibrosierende 411  
 - chronisch aktive 905, 1140  
 - chronische 402, 408  
 -- Autoimmunprozesse 413  
 - epidemica, Pneumonie 140  
 - fulminante 408, 672  
 - granulomatöse 664, 696  
 - Hautveränderung 905  
 - Ikterus 398, 695  
 - Leberinsuffizienz 421  
 - medikamentös bedingte 413  
 - plasmazelluläre Reaktion 755  
 Hepatitis A 408–409
 - akute 408–409

## Sachverzeichnis

- Hepatitis B 408–410, 905
  - akute 409–411
  - Arthritis 675
  - beim Kind 400
  - chronische 411
  - extrahepatische Manifestation 411
  - fulminante 410–411
  - HCC-Risiko 411
  - Screening-Test 410
  - Vakzinierung 411
- Hepatitis C 408–409, 411, 905
  - akute 409, 412
  - chronische 403, 412, 1043
  - Glomerulonephritis, membranoproliferative 470
- Hepatitis D 408, 412
- Hepatitis E 408–409, 412
  - Schwangerschaft 413
- Hepatitis-A-Virus 408, 410
- Hepatitis-B-Envelope-Antigen 409–410
- Hepatitis-B-Surface-Antigen 408–410
- Hepatitis-B-Virus 408, 410
- Hepatitis-B-Virus-Infektion
  - chronische 410–411
  - Drogensüchtige 59
  - HDV-Koinfektion 409, 411–412
  - HDV-Superinfektion 409, 412
  - Klassifikation 411
  - Panarteritis nodosa 473
- Hepatitis-C-Virus 408, 410–411
- Hepatitis-C-Virus-Infektion
  - chronische
  - Purpura 666
  - Purpura-Arthralgie-Nephritis-Syndrom 739
  - Drogensüchtige 59
  - Kryoglobulinämie 400, 412
  - Vaskulitis kleiner Gefäße 739
- Hepatitis-Delta-Virus 408, 410, 412
- Hepatitis-E-Virus 408, 410, 412
- Hepatitisviren, Marker 410
- Hepatobiliäre Erkrankung, Laboruntersuchungen 402
- Hepatoblastom 429
- Hepatomegalie 244
  - asymptomatische 413
  - chronisch lymphatische Leukämie 848
  - Fleckfieber, epidemisches 670
  - Gaucher, Morbus 1130
  - Lupus erythematoses, systemischer 732
  - lymphatische Neoplasie 823
  - Myelofibrose, primäre 833
  - Perikardtamponade 271
  - POEMS-Syndrom 852
  - Reiserückkehrer 725
  - schmerzhafte 414, 424
  - Thrombozythämie, essenzielle 834
  - Zirrhose, biliäre, primäre 426
- Hepatopathie 79, 396, 398, 1207
  - alkoholinduzierte 408, 413, 420, 1218
  - cholestatische, medikamentös induzierte 425
- Laborbefund 402
- medikamentös bedingte 408, 413
  - Morbus Wilson 423
  - Porphyria cutanea tarda 1043
  - Schistosomiasis 728
  - toxische 408, 413, 1218
- Hepatopulmonales Syndrom 249, 421
- Hepatorenales Syndrom 421, 454
- Hepatosplenomegalie 400
  - Adenovireninfektion 689
  - Fleckfieber, epidemisches 670
  - Leishmaniose 727
  - Lipidstoffwechselstörung 1268
  - mononukleoseähnliches Krankheitsbild 709
  - Nezelof-Syndrom 746
  - Osteopetrosis, maligne 1131
  - T-Zell-Lymphom 851
  - Toxocara-Erkrankung 715
  - Trypanosomose 730
- Hepcidin 810–811
- Herdenzephalitis 639
- Hereditäre Erkrankung
  - Hautbeteiligung 906
  - Herzbeteiligung 906
- Herniation, transtentorielle 631–632
- Hernie 1034
  - inkarzierte 1021
  - paraösophageale 1055–1056
- Heroinüberdosierung 243
- Herpangina 689
- Herpes
  - genitalis 672
  - simplex 671, 882, 890
  - zoster (s. auch Zoster) 672, 882, 890–891, 1014, 1046, 1086, 1180, 1192
  - Lymphknotenschwellung 677
  - oticus 607
  - sekundär generalisierter 672
  - Thoraxschmerz 980, 1179
- Herpes-simplex-Virus 685
  - Reaktivierung 672
  - Typ 1 671
  - Primärinfektion 671
  - Typ 2 671
- Herpes-simplex-Virus-Infektion 671, 890–891, 908
  - Augenbeteiligung 890
  - bei Neutropenie 721
  - Enzephalitis 636, 685, 968
- Herpesproktitis 672
- Herpessepsis des Neugeborenen 672
- Herpesvireninfektion 671, 749
  - latente 671
- Herpesvirenreaktivierung 671
- Herpesvirus, humanes s. humanes Herpesvirus 671
- Herz
  - Auskultation 200
  - bei Lungenödem 241
  - mit Positionswechsel 270, 275
  - Systematik 228
  - Beschwerden funktionelle 57
- Beteiligung bei Systemerkrankung 906
- blutendes 1002
- Dämpfung, absolute, aufgehobene 216
- Druckbelastung 233, 245
  - Adaptation 246
  - akute 239
  - hypertoriebedingte 246
  - Maladaptation 246
  - Druckmassage 70, 81–82
  - Entenform 233
  - Extrator, fröhdiastolischer 229
  - Größe 231
  - Kalkspangen 272
  - Katheteruntersuchung 253, 255
  - bei Zyanose 304
  - Pericarditis constrictiva 272
  - Konfiguration
  - aortale 233
  - Mitrallvitium 262
  - Konstriktion 272
  - Palpation 228, 300
  - Pumpfunktionsstörung 223, 242, 246
  - Schock 244
  - quer gestelltes 232
  - rechtsseitige Position 218
  - Restriktion 272
  - Rückwärtsversagen 240, 256
  - Sarkoidose 187
  - schwingendes 1005
  - univentrikuläres 303–304
  - Untersuchung 228
  - Volumenbelastung 238, 245, 255
  - akute 239, 256
  - chronische 255, 261
  - Vorwärtsversagen 256
- Herz-Kreislauf-Stillstand 70, 82
  - Reanimation 81
- Herz-Lungen-Quotient 200
- Herz-Zwerchfell-Winkel, Verschattung 178
- Herzbeuteltamponade 83, 85, 981
- Herzbuchtvertiefung 233
- Herzfehler (s. auch Herzvitium)
  - angeborener 300, 306–307
  - Echokardiografie 303
  - Fieber 706
  - Links-rechts-Shunt 306, 308
  - Shunt-Umkehr 308
  - Rechts-links-Shunt 297, 306–307
  - Restdefekt, postoperativer 309
  - zyanotischer 300, 306
  - beim Erwachsenen 309
  - Systemerkrankung 309
- Herzfehlerzellen 144, 201
- Herzgeräusch 228–230, 297
  - Änderung 706
  - Ausstrahlung 228
  - diastolisches 229–231
  - aortales 256
  - frühdiastolisches 229
  - holosystolisches 261
  - hochfrequentes, apikales 262
  - Intensität 228
  - mittel-spätdiastolisches 230
- Herzklappe
  - künstliche
  - Endokarditis 705–707
  - Fieber 654
  - Malfunktion 244
  - Pilzendokarditis 706
  - Öffnungsfläche 237
  - Sklerose 230
- pansystolisches 229
- parasternales 1003
- holosystolisches 1002
- spätdiastolisches 231, 268
- systolisch-diastolisches 231
- systolisches 229–230
- telesystolisches 229
- Herzhöhlendilatation 255
- Herzhöhlenvergrößerung 233–234
- Herzinsuffizienz 44, 78, 182, 223, 315, 423, 571
  - akute 238–240
  - Schwangerschaft 268
  - Anämie 266
  - Auswurffraktion 225, 244
  - reduzierte 225
  - bei arteriovenöser Fistel 1112
  - biventrikuläre 223, 282, 286
  - Kußmaul-Zeichen 227
  - Brain natriuretic Peptide 223
  - chronische 244
  - Ursache 245
  - Dekompensation
  - akute 240
  - medikamentös bedingte 240
  - diastolische 224
  - Doppler-Echokardiografie 236
  - Druckbelastung 245
  - Dyspnoe 220, 223, 225, 238, 240
  - Echokardiografie 234
  - EKG-Befund 231
  - Frabry-Krankheit 899
  - Gastritis 1030
  - Gewichtsverlust 779, 783
  - Hautinspektion 227
  - Herzminutenvolumen 265–266
  - Herzrhythmusstörung 287
  - Kardiomyopathie
  - dilatative 282
  - hypertrophe, obstruktive 274
  - Kontraktionsschwäche 281
  - Kontrastechokardiografie 238
  - koronare Herzkrankheit 286
  - Lungenödementstehung 234, 240
  - Myokarditis, fulminante 286
  - natriuretisches Peptid 1210
  - Non-Compaction, linksventrikuläre 285
  - Ödem 759–760, 762
  - Perfusionsstatus 227
  - Symptome 225
  - abdominale 226
  - zerebrale 226
  - systolische 224
  - Thoraxröntgenbild 231
  - Ventrikelfüllungsbehinderung 267
  - Vitalzeichen 227
  - Volumenbelastung 255
  - Zyanose 296, 299, 305

- Stenose 230, 245
- Doppler-Echokardiografie 236
- Herzklappenfehler 228
- Herzklappensuffizienz 245, 678
  - Doppler-Echokardiografie 237
  - Schock 244
- Herzkrankheit
  - Hautveränderung 882, 905
  - hypertensive 245, 276, 553
  - koronare 66, 990–991
    - bei Adipositas 991
    - Persönlichkeitsstruktur 991
    - bei Diabetes mellitus 991
    - Belastungs-EKG 992
    - Computertomografie 994
    - Diagnostik 991
    - Echokardiografie 993
    - Elektrokardiogramm 991
    - genetische Faktoren 991
    - Herzinsuffizienz 245
    - Magnetresonanztomografie 993
    - Myokardszintigrafie 993
    - Positronenemissionstomografie 993
    - Raucher 991
    - Risikoabschätzung 990
    - Risikofaktoren 990
    - Screening-Methoden 991
    - rheumatische 267, 270
    - Synkope 615, 618
      - Tachykardie, ventrikuläre 327
      - Thoraxschmerzen 986
  - Herzlage 231
  - Herzminutenvolumen 227, 253, 494
    - erhöhtes 566
    - hohes 265–266
    - vermindertes, Nierenversagen, akutes 449
  - Herznotfall, Panikattacke 949
  - Herzrasen 315, 325
  - Herzregion, Inspektion 228
  - Herzrhythmus, Analyse 81
  - Herzrhythmusstörung 239, 245, 314
    - atriale, schnelle, Konversion 321
    - ektop entstandene 314
    - Herzinsuffizienz 287
    - Hypotonie 582
    - Myokardinfarkt 999
    - normofrequente 314
    - Sarkoidose 187
    - sekundäre 315
    - tachykarde 314, 1002, 1006
    - Thoraxschmerz 980, 986, 1006
  - Herzschatztenverbreiterung 231, 1003, 1005
  - Herzschriftmacher 304
  - Herzseptum
    - Bewegung, paradoxe 249, 265
    - Hypertrophie, asymmetrische 246, 252–253, 273–276
  - Herzspitze
    - Aneurysma 228
    - verschobene 259
  - Herzspitzenstoß 228
    - hebender 228, 251, 262, 275
    - verbreiterter 228
    - verlagerter 251
  - Herzstillstand 81
  - Herzstolpern 320
  - Herztod, plötzlicher 251, 618
    - Kardiomyopathie
      - hypertrophe 275
      - rechtsventrikuläre, arrhythmogene 284
      - Myokarditis 286
      - Risikofaktoren 276
    - 2. Herzton 229
      - fehlender 251
      - laute pulmonale Komponente 229, 241
        - lauter 229, 268
        - Lautstärke, pathologische 229
        - Spaltung 229, 255
    - 3. Herzton 229, 241, 262, 278, 282, 997
      - Mitralsuffizienz 261
      - nach Myokardinfarkt 1002
    - 4. Herzton 229, 251, 275, 278, 282
      - Herzvitium (s. auch Herzfehler) 296
        - kongenitales, Doppler-Echokardiografie 237
        - nicht operiertes 305
        - Rechts-links-Shunt 200, 905
        - univentrikuläre Physiologie 306
        - zyanotisches 300, 912
    - Herzwand
      - Aneurysma 233, 286–287
      - Elektrokardiogramm 999
      - Bewegungsstörung 996
      - Ruptur 1002
      - Verletzung 1005
        - iatrogene 1005
    - Heterochromie der Iris 912
    - Heterophorie 971
    - Heuristik 38, 43
    - Heuschnupfen 221
    - Hexosemonophosphatshunt 747
    - Hexosemonophosphatweg, Störung 816
    - HFE-Gen-Mutation 422
    - HHV s. humanes Herpesvirus 671
    - Hiatus leucaemicus 826
    - Hiatusgleithernie, axiale 352
    - Hiatushernie 178, 1055
      - gleitende 352
      - paraösophageale 1055–1056
    - Hibernation, endogene 644
    - Hidden Agenda 42, 54–55, 65, 68
      - Hinweise 68
    - High-Grade-Urothelkarzinom 488
    - High-Output-Failure 265–266
    - High-Turnover-Osteopathie 457
    - Hiluslymphknoten
      - Tuberkulose 182, 193
        - abszedierende 195
        - Vergrößerung, polyzyklische, symmetrische 185
        - verkalkte 142
      - tuberkulöse 193
    - Hiluslymphome 181
      - tuberkulöse 193
    - Hilusvergrößerung 157, 180–182
      - beim Raucher 189
      - Bronchialkarzinom 182, 188
        - doppelseitige 182, 187
        - einseitige 188
    - Hodgkin-Lymphom 181–182, 188
      - Leukämie 188
      - Linksherzinsuffizienz 182
      - Non-Hodgkin-Lymphom 181–182, 188
      - Röntgenaufnahme 181
      - Sarkoidose 180–183
      - Tuberkulose 181–182
    - Hilusverkalkung 193
    - Hinken 1191
    - Hinterhornmikroläsionen, traumatisch bedingte 1084
    - Hinterkopfschmerz, spondylogener 976
    - Hinterstrang 592
      - Funktionsstörung 1078
    - Hinterwandinfarkt, ST-Hebung 79
    - HINTS 608
    - Hirnabszess 173, 639, 683, 686, 968
      - Aktinomykose 680
      - antibiotisch behandelter 683
      - durchgebrochener 682
      - Listerieninfektion 683
      - posttraumatischer 971
      - Toxoplasma-gondii-Infektion 677, 687
      - Ursache 687
    - Hirnarterienaneurysma, basales, konnatales 1112
    - Hirnblutung s. Blutung, intrazerebrale 86
    - Hirndruck, erhöhter 338, 963, 965, 969
      - Hirndrucksyndrom 639
      - Alarmzeichen 970
      - chronisches 969
      - Hydrozephalus 969
      - tumorbedingtes 970
    - Hirndruckzeichen 970
    - Hirnerschüttung 638
    - Hirninfarkt 588
      - Bewusstseinstörung 637
      - ischämischer 637, 969
      - maligner 637
      - lakunärer 969
      - subkortikaler 957
      - venöser, blutiger 970
    - Hirnläsion
      - frontobasale 629
      - kortikale 113
        - diffuse 628
        - subkortikale 113
    - Hirnmetastase 970
    - Hirnnervenausfall 962, 964
      - Fleckfieber, epidemisches 670
      - kaudaler 969, 1084
      - Lupus erythematoses, systemischer 733
      - Mukormykose 723
      - Osteopetrosis, maligne 1131
      - Subarachnoidalblutung 968
    - Hirnnervenparese 108
    - Hirnnervensyndrom 976
    - Hirnödem
      - akutes 505
      - höhenbedingtes 770
    - Hirnquetschung 638
    - Hirnstamm 600
      - Blutversorgung 595
      - Insult 637
      - Ischämie 624, 1081
      - Hirnstamm-Aura 973
      - Hirntrauma 638, 1051
      - Hirntumor 377, 683, 970, 1215
        - Einblutung 639
      - Hirnvenenthrombose 968, 970
      - Hirnventrikeleinblutung 638
      - Hirnverletzung 971
      - Hirschsprung, Morbus 394
      - Hirsutismus 910
        - idiopathischer 910
        - medikamentös bedingter 910
      - Histamin 63
        - Freisetzung, generalisierte 888
      - Histamin-Flush 888
      - Histaminwirkung 963
      - Histidin-t-RNS-Synthetase 734
      - Histozyten 749
      - Histozytom 893
      - Histozytose 798–799, 833, 888, 893
        - maligne 834
      - Histoplasma capsulatum 720
      - Histoplasmose 663, 724
        - Arthritis 675
        - bei AIDS 720
        - Pneumonie 142
      - HIV (Human Immunodeficiency Virus) 716
        - Nachweis 716
      - HIV-1-RNS-Bestimmung, quantitative 717
      - HIV-Antikörpertest bei Fieber unbekannter Ursache 656
      - HIV-Antikörpertiter 716
      - HIV-Infektion
        - akute 716
        - Exanthem 666
        - neurologische Manifestation 716
          - Anamnese 717
          - Angiomatose, bazilläre 677, 908
          - assozierte Krankheiten 718
          - betroffene Organsysteme 719
          - asymptomatiche 716
          - Bartonella-henselae-Infektion 677
          - Candidastomatitis 722, 915
          - Castleman-Erkrankung 678
          - Diarröh 697
          - chronische 699
          - parasitär bedingte 699
          - Enzephalitis 686
          - Fieber 654, 718
          - Hautveränderung 667, 716, 908
          - Hiluslymphknotentuberkulose 193
            - abszedierende 195
            - Hodgkin-Lymphom 851
            - Hypertonie, pulmonale 249
            - Immunschwächeausmaß 717
            - Kardiomyopathie 283
            - Lues 713
            - Lues III 713
            - Lungennabszess 692

## Sachverzeichnis

- HIV-Infektion**
  - Lungeninfiltrat 143
  - Lungentuberkulose, postprimäre 137
  - Lymphadenitis 106
  - zervikale 107
  - Lymphadenopathie 840
  - Lymphknotenschwellung 676
  - Lymphozytopenie 755
  - mononukleoseähnliches Krankheitsbild 688, 716
  - Mykobakteriose, nicht tuberkulöse 695
  - Neurolues 684
  - opportunistische Infektion 686
  - Perikarditis 1003
  - Pneumonie 129
  - Raumforderung, zerebrale 687
  - Risikofaktoren 717
  - sexuell übertragbare Erkrankung 371
  - Toxoplasmose 677
  - Reaktivierung im ZNS 715
  - Tuberkulinsprobe 693
  - Tuberkulose
  - extrapulmonale 693
  - Reaktivierung 693, 719
  - Zyste, lymphoepithelial 679
  - Zytomegalievirusinfektion 709
- HIV-p24-Antigen 716
- HIV-Primärinfektion 688
- HIV-Replikation, Aktivität 717
- HLA-Assoziation, Lupus erythematoses, systemischer** 734
- HLA-B27 1155, 1160, 1194
  - Arthritis, reaktive 698
- HLA-B35 1261
- HLA-DR3 1259
- HMB-45 163
- Hochdosismedikation, Venous-occlusive Disease 424
- Hoden
  - Atrophie 422, 579, 790
  - fibrosierte 791
  - Funktionsstörung 1242
  - Schmerz 738
  - Torsion 70
  - Tumor 1242
  - Unterfunktion 910
- Hodgkin-Lymphom 110, 844–845, 851
  - A-Symptomatik 749
  - aggressives 823
  - B-Symptomatik 749
  - CT-Thorax 846
  - EBV-positives 851
  - Fieber 188
  - Hilusvergrößerung 181–182, 188
  - lymphozytenprädominantes, noduläres 851
  - mediastinale Lymphknoten 846
  - mediastinaler Befall 851
  - nodulär-sklerosierendes 851
  - Positronenemissionstomografie 846
  - Prognose 851
  - pulmonales 169
  - Röntgenthorax 846
  - Splenomegalie 697, 851
- Subtypen 851
- Höhenatmung 1239
- Höhenkopfschmerz 972
- Höhenkrankheit 963
- Höhenlungenödem 243
- Höhenschwindel 605
- Hohlhandbogen, arterieller, Durchgängigkeitsprüfung 1102
- Homocystein 813
- Homocysteinspiegel 1222
- Homocystinurie 786, 790, 1139, 1223
  - Haarfarbe 910
- Homogentisinsäureeinlagerung 899, 1171
- Honeycomb Lung s. Wabenlunge 164
- Hormon
  - adrenokortikotropes s. ACTH 559
  - antidiuretisches s. ADH 576
  - folliclestimulierendes 1138, 1220
  - luteinisierendes 1220
  - melanozytenstimulierendes 577
  - thyreotropes s. TSH 343
- Horner-Syndrom 964, 969, 976, 1088
  - bei Cluster-Kopfschmerz 974
  - Ösophaguskarzinom 352
  - Pancoast-Tumor 169
- Horton-Arteritis 736
- Hospital acquired Pneumonia s.
  - Pneumonie, im Krankenhaus erworbene 128
- hs-Troponin 998
- Hühnerbrust 790
- Humanes Herpesvirus 6 671–672
- Humanes Herpesvirus 7 671
- Humanes Herpesvirus 8 671, 678
  - opportunistische Infektion 721–722
- Hundebiss, Infektion 666
- Hungerödem 764
- Hungry Bone Disease 532–534, 539
- Hunner's Ulcer 1047
- Hunt-Neuralgie 976
- Hunter-Glossitis 916
- Hurler-Syndrom 264
- Husten 118, 121, 201, 212
  - ACE-Hemmer-bedingter 119, 121, 226
  - akuter 118, 121
  - Bronchienkasten 217
  - chronischer 118–121
  - Dysphagie, ösophageale 348
  - Erkältungskrankheit 689
  - Fieber 119, 691
  - infektiös bedingter 119
  - Karzinom, bronchoalveoläres 160
  - Langerhans-Zell-Histiozytose 163
  - Lungenfibrose, idiopathische 150
  - Lungenstauung 226
  - Lungenverschattung 123–124, 126
  - Metapneumovirusinfektion 690
- Mycobacterium-avium-intracellulare-Infektion 139
- Mycoplasma-pneumoniae-Infektion 132
- Pathophysiologie 121
- Pneumonie, organisierende, kryptogene 152
- produktiver 690, 695
- protrahierte 691
- Reiserückkehrer 725
- SARS 140, 693
- therapieresistenter 693
- Toxocara-Erkrankung 715
- Triage 119
- Tuberkulose 693
  - viral bedingter 121
- Husten-Asthma 210
- Hutchinson-Zähne 914
- Hydantoin, IgA-Mangel 745
- Hydralazin, SLE-Auslösung 732
- Hydratationszustand 339
- Hydronephrose 450, 1040
  - rechtsseitige 1032
- Hydrophobie 715
- 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel 496
- β-Hydroxybutyrat 522
- 5-Hydroxyindolessigsäure-Bestimmung im Urin 384
- Hydroxylapatit-Arthropathie 1166
- 17α-Hydroxylase-17,20-Lyase-Mangel 564
- 11β-Hydroxylase-Defekt 559
- 1β-Hydroxylase-Defekt 564
- 17-Hydroxylase-Mangel 63
- 21-Hydroxylase-Mangel 559, 581
- 1α-Hydroxylierung, verminderte 1140–1142, 1145
- 25-Hydroxylierung, verminderte 1140
- Hydroxymethylbilan-Synthetase-Aktivität, erythrozytäre 1042
- 17α-Hydroxyprogesteron 559
- 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 510
- 5-Hydroxytryptamin 384
- Hydrozephalus 969
  - malresorptiver, akuter 969
  - Osteopetrosis, maligne 1131
- Hygrom, zystisches 104
- Hypakusis 592–593, 607, 609
- Hypalbuminämie 383, 416–417, 421
  - Kalziumkonzentration im Serum 528
  - Magnesiumkonzentration, totale, im Serum 528
  - nephrotisches Syndrom 435, 462
- Hypalgesie 1078, 1080
- Hypästhesie 1078, 1080
- Hyper-IgD-Syndrom 741
- Hyperaldosteronismus 496, 1212, 1225, 1238, 1240
  - familiärer, Typ 1 559, 564
  - glukokortikoidsupprimierbarer 559, 564
  - hyperreninämischer 496
  - hyporeninämischer 496
- primärer 557–558, 1203
- sekundärer 504, 558–559, 581
- Hyperalgesie 1080, 1087, 1189, 1194
- Hyperalgetische Zonen viszeraler Organe 1197
- Hyperalimentation, parenterale, Sepsis 704
- Hyperalphalipoproteinämie 1272
- Hyperammonämie 1207
- Hyperamylasämie 1031, 1065
- Hyperamylasurie 1065
- Hyperästhesie 680, 1080
- Hyperbilirubinämie
  - Hyperemesis gravidarum 425
  - konjugierte 398–399, 403, 407
  - nicht hämolytische, isolierte 407
  - unkonjugierte 398, 407
  - Zirrhose, biliäre, primäre 426
- Hyperchlorhydrie 1051
- Hypercholesterinämie 220, 1264, 1268
  - autosomal-rezessive 1272
  - Clinical Pathway 1273
  - familiäre 1106, 1264, 1270
  - Algorithmen 1271
  - Arthropathie 1171
  - heterozygote, Score 1271
  - homozygote 1272
  - Kaskaden-Screening 1271
  - Mutationsnachweis 1271
  - genetische, rezessive 1272
  - Hypercholesterinämie 1270
  - Laboruntersuchungen 1268
  - nephrotisches Syndrom 463
  - sekundäre 1270
  - Zirrhose, biliäre, primäre 426
- Hyperchromasie, erythrozytäre 817
- Hyperemesis gravidarum 338, 425
- Hypereosinophiles Syndrom 149
- Hypereosinophilie-Syndrom 723, 739
- Hyperfibrinolyse 868, 875, 1218
- Hypergammaglobulinämie 852
  - polyklonale 416, 679, 851
  - nach Immunglobulinsubstitution 854
    - Sarkoidose 183, 186
    - Shulman-Syndrom 903
- Hypergastrinämie 1051
- Hyperglykämie 503, 991, 1245–1246
  - Clinical Pathway 1248
  - initiale Behandlung 1246
  - mit Fieber 748
  - postprandiale 1057
- Hyperhidrose 900, 909
- Hyperhomocystinämie, Atherosklerose 991
- Hyperhydratation 458, 765, 1232
  - hyperosmolare 1233
  - hypoosmolare 1233
- Hyperinfektionssyndrom 699
- Hyperinsulinismus 640–641, 791
  - Lokalisationsdiagnostik 641
- Hyperkaliämie 82, 581
  - anstrengungsinduzierte 513

- diagnostisches Vorgehen 515
- EKG-Befund 511
- Nephritis, tubulointerstitielle 475
- Niereninsuffizienz, chronische 455, 458
- Hyperkalzämie 558
- Hyperkalzämie 487, 530, 534, 1123, 1227, 1234
  - diagnostisches Vorgehen 535
  - Hautverkalkung 898
  - humorale 535
  - Hyperparathyreoidismus 1144
  - hypokalziurische, familiäre 534, 541
  - multiples Myelom 855
  - nicht parathyreogene 1234
  - paraneoplastische 488
  - Sarkoidose 186
  - thiazidbedingte 536
  - tumorinduzierte 1143–1144
  - Ursache 536
- Hyperkalzuriurie 487, 530
- Hyperkapnie 526
  - chronische 525–526
- Hyperkeratose
  - Lupus erythematoses, systemischer 732
  - palmoplantare 899
  - subunguale 911–912
- Hyperkinetisches Herzsyndrom 266
- Hyperkoagulabilität 991
- Hyperkortisolismus 561, 1138, 1212, 1214, 1225, 1240
  - bei Depression 945
  - Labordiagnostik 1215
  - paraneoplastischer 1214
- Hyperlipidämie 991, 1264, 1266
  - familiäre, Abdominalschmerzen 1045
  - gemischte 1273
  - Laboruntersuchungen 1268
  - sekundäre 1273
  - Kaskaden-Screening 1264, 1271
  - kombinierte 1264
  - familiäre 1276
  - monogenetische 1264
  - nephrotisches Syndrom 462–463
  - Risiko koronarer Ereignisse 1265
  - sekundäre 1268
  - Laboruntersuchungen 1268
  - Zieve-Syndrom 414
- Hyperlipoproteinämie, Arthropathie 1171
- Hyperlordose 1189
- Hypermagnesiämie 540, 1231
  - Zeichen 530
- Hypermagnesiurie 530
- Hypermelanose 886
- Hypermenorrhö 810
- Hypermetabolismus 778, 782
- Hypernatriämie 458, 507
  - Diabetes insipidus 579
  - diagnostisches Vorgehen 508
  - euvoläme 507
  - hypervoläme 507
- hypovoläme 507
- Hypernephrom 749
- Hyperosmolalität 501, 507
- Hyperostose 1130
  - SAPHO-Syndrom 1014
  - sternokostoklavikuläre 1014
  - toxische 1130
- Hyperostosis frontalis interna 1131
- Hyperöstrogenismus 1213–1215
- Hyperoxalurie 487
- Hyperoxie-Test 302
- Hyperparathyreoidismus 460, 888, 898, 1051, 1123, 1138, 1143
  - Fieber 748
  - Hyperkalzämie 534, 537
  - Hypophosphatämie 537
  - primärer 487, 1143, 1145, 1227, 1234–1235
  - sekundärer 530, 1142–1143, 1145, 1234
  - bei Niereninsuffizienz 532, 534, 1145
  - tertärer 1146
- Hyperpathie 1078, 1080, 1087
- Hyperphagie 942
- Hyperphosphatämie 459, 530, 537–538, 1145, 1235
  - Hypoparathyreoidismus 531
  - Vitamin-D<sub>3</sub>-Hydroxylierungsstörung 532–534
- Hyperpigmentierung 577–578, 885–886
  - Addison-Krankheit 644, 900
  - chronische venöse Insuffizienz 1119–1120
  - endokrin bedingte 886
  - Hämochromatose 400, 422
  - Leberzirrhose 905
  - lokalisierte 904
  - medikamenteninduzierte 886
  - Neurofibromatose 906
  - orale 915
  - periorale 377
  - postinflammatorische 886
  - Tumor 901
- Hyperplasie
  - adrenale, kongenitale 559, 581
  - noduläre
  - fokale, der Leber 428
  - regenerative, der Leber 420
- Hyperprolaktinämie 1139, 1220
- Hyperreagibilität, bronchiale 209
- Hyperreflexie 530, 680
- Hypersensitivität, zentrale 945
- Hypersensitivitätsangiitis 739
- Hypersensitivitätsneumonitis 125, 150, 155
- Hypersensitivitätsreaktion
  - medikamentenbedingte, dosisunabhängige 476
  - pulmonale 155
    - Typ II 161
- Hypersomnie 290, 639, 920, 923, 929, 942
  - idiopathische 934
  - periodische 934
  - zerebraler Insult 637
- Hypersplenismus 817, 887
- Hyperthekosis ovarii 1242
- Hyperthermie 652
  - habituelle 664, 748
  - maligne 652, 1215
  - Labordiagnostik 1216
- Hyperthyreose 1254, 1256, 1258–1259
  - Amiodaron-bedingte 1262
  - Diarröh 383
  - Fieber 748
  - Gewichtsverlust 779, 785
  - Hautveränderung 900
  - High-Output-Failure 266
  - Hypertonie 557, 581
  - jodinduzierte 1262
  - Labordiagnostik 1260
  - Nägelfarveränderung 913
  - Osteoporose 1139
- Hypertorie
  - arterielle 59, 220, 530, 548, 1131
  - 11β-Hydroxylase-Defekt 559
  - Angina pectoris 988
  - Aorta dissecans 1007
  - Aortendissektion 1039
  - Basisabklärung 552
  - bei Frabry-Krankheit 899
  - Beratung 66
  - Cushing-Syndrom 561
  - Definition 549
  - endokrin bedingte 550, 557
  - Endorganschäden 553
  - essenzielle 548, 550, 554, 564
  - exogene 550, 566
  - Gaisböck-Syndrom 797
  - Gefahrensituation 549–550
  - genetisch bedingte 564
  - Gesichtsfarbe 884
  - Herzinsuffizienz 239, 246–247
  - Herzkonfiguration 233
  - Hyperaldosteronismus 558
  - hypokaliämische 559
  - isoliert systolische 554
  - kardiovaskuläre 550, 565
  - Kopfschmerzen 972
  - koronare Herzkrankheit 991
  - Lungenödem 241, 243
  - maligne 820
  - medikamentös bedingte 552, 566
  - metabolisches Syndrom 557, 991
  - monogene 564
  - nächtliche 566
  - nephritisches Syndrom 469, 764
  - Nephrosklerose 475
  - neurologische Erkrankung 550, 566
  - Organschädigung, mikrovaskuläre 247
  - Phäochromozytom 559
  - Primärprävention 66
  - proximale 565
  - renale 454, 457, 550, 555
  - renoparenchymatos bedingte 550, 555, 1203
  - renovaskuläre 473, 550, 555, 1203
  - Schilddrüsenfunktionsstörung 557
- Schlafapnoe-Syndrom, obstruktives 936
- schwangerschaftsexazerbierte 564
- schwangerschaftsinduzierte 566
- Schweregrade 548, 554
- sekundäre 550, 552–553, 555
- systolische 957
- Therapieresistenz 553, 557, 560
- portale 249, 415–416, 419
- Aszites 417, 419
- Gastritis 1030
- idiopathische 421
- intrahepatische Ursache 420
- Kardinalsymptome 419
- Kollateralkreislauf 419
- posthepatische Ursache 420–421
- prähepatische Ursache 419–420
- portopulmonale 249
  - pulmonalarterielle 157, 248, 300, 989, 1169
- assoziierte Krankheiten 249
- Echokardiografie 249–250
- Eisenmenger-Syndrom 300
- EKG-Befund 250
- Herzkatheter 249
- idiopathische 184
- postkapilläre 144
- sekundäre 154
- pulmonale 205
- Auskultationsbefund 248
- bei Mitralklappenstenose 267
- Blue Bloater 216
- fixierte 267
- Herzauskultation 229
- Herzinsuffizienz, akute 239
- Labordiagnostik 249
- Lungefunktionstest 249
- postkapilläre 248
- präkapilläre 248
- Pulmonalsuffizienz 231
- Röntgenbefund 248–249
- Trikuspidalinsuffizienz 265
- pulmonalvenöse 198, 249, 267
- venöse, konstante 1120
- Hypertonieherz 233
- Hypertrichose 900
  - bei Diabetes mellitus 899
  - über der Wirbelsäule 907
- Hypertrichosis lanuginosa 901
- Hypertriglyceridämie 1065, 1264, 1273
  - endokrin bedingte 1275
  - genetisch bedingte 1275
  - Laboruntersuchungen 1268
  - medikamentös bedingte 1275
  - monogenetische 1273
  - multifaktoriell bedingte 1273
  - polygenetische 1273
  - Ursache 1275
- Hypertrophie
  - linksventrikuläre 231, 554
  - Angina pectoris 988
  - Aortenklappeninsuffizienz, chronische 258
  - Aortenklappenstenose 252
  - EKG-Befund 231

## Sachverzeichnis

- Hypertrophie, linksventrikuläre**
  - exzentrische 233, 243, 246
  - Herzspitzenstoß 228
  - Kardiomyopathie 274
  - konzentrische 243, 245–246, 251, 274
  - rechtsventrikuläre 227
  - EKG-Befund 231
  - exzentrische 248
- Hyperurikämie** 1221
- Hyperventilation** 146, 240, 526, 1212, 1229, 1240
  - alveoläre 287
  - Bewusstseinsstörung 632
  - panikassozierte 950
  - Panikattacke 288
- Hyperviskositäts syndrom** 857
  - Koma 645
- Hypervitaminose D** 535
- Hyperzirkulation, pulmonale** 234, 302, 308
- Hyphen** 723
- Hypnic Headache** 975
- Hypnotikumintoxikation** 647
- Hypoaldosteronismus**
  - hyperreninämischer 500
  - hyporeninämischer 458, 500, 579, 581, 1225
  - isolierter 578
- Hypobetalipoproteinämie** 1278
  - homozygote 1278
- Hypochromasie, erythrozytäre** 809, 811
- Hypocretin-Defizienz** 933
- Hypocretin-Neuronen** 934
- Hypodermitis** 1119
- Hypofibrinogenämie** 428, 1218
- Hypogammaglobulinämie** 742, 744
  - Common variable Immunodeficiency Syndrome 219
- Hypoglycaemia factitia** 1214
- Hypoglykämie** 83, 560, 577, 639–640, 1214
  - Koma 639
  - medikamentös-toxisch bedingte 640, 642
  - organisch bedingte 641
  - reaktive 640–641, 1057
- Hypoglykämieneigung** 791
  - beim Neugeborenen 794
- Hypogonadismus** 1138
  - beim Mann 1138, 1220, 1236, 1242
  - Anämie 815
  - Gewichtszunahme 773
  - Osteoporose 1138
  - primärer 791
- Hypohidrose** 899
  - thalliumbedingte 904
- Hypokaliämie** 82, 376, 511, 513, 530, 557–558, 1225, 1240
  - Cushing-Syndrom 563
  - erbrechenbedingte 342
  - Gitelman-Syndrom 581
  - Kaliumgradient, transtubulärer 513
  - Laxanzienabusus 384
  - Ödembildung 765
  - übermäßige Cortisolproduktion 559
  - WDHA-Syndrom 384
- Hypokaliurie** 558
- Hypokalzämie** 530–532, 534, 1141, 1227, 1234
  - diagnostisches Vorgehen 533
  - hyperkalziurische, familiäre 531
  - Hyperparathyreoidismus, sekundärer 1145
  - Pankreatitis 1031
- Hypokalzurie** 581
- Hypokapnie** 205, 526
- Hypokortisolismus** 641–642, 644, 1214
  - diagnostisches Vorgehen 540–541
  - Gitelman-Syndrom 581
  - Hypoparathyreoidismus 531
  - Zeichen 530
- Hypomanie** 941–942
  - Anamnesefragen 948
- Hyponatriämie** 503, 505, 1232
  - diagnostisches Vorgehen 505
  - erbrechenbedingte 342
  - evoläme 506
  - hypervoläme 506
  - hypovoläme 505
  - Morbus Addison 576–577
- Hypoparathyreoidismus** 530–532, 534, 731, 1234–1235
  - angeborener 532, 534
  - Hyperphosphatämie 537
  - Hypokalzämie 531
  - primärer 745
- Hypoperfusion** 227
  - renale 502
- Hypopharynxdivertikel** 354
- Hypophosphatämie** 530, 537, 1140–1142, 1145, 1235
  - diagnostisches Vorgehen 538
  - X-chromosomal vererbte 794
- Hypophosphatasie** 914, 1141–1142, 1204
  - Adenom 970, 1264
  - wachstumshormonproduzierendes 791
  - Aplasie 793
  - Apoplexie 644, 970
  - Hypoplasie 793
  - Metastase 580
  - Nekrose, postpartale 579, 644, 1264
  - Tumor 580, 1051, 1144
- Hypophysenhormonausfall** 794
- Hypophyseninsuffizienz** 580, 882
  - Hautfarbe 884
  - kongenitale 580
- Hypophysenvorderlappen**
  - Adenom
  - ACTH-produzierendes 562
  - wachstumshormonproduzierendes 564
  - Hormonausfall 644
- Insuffizienz** 571–572, 579
  - Labordiagnostik 1220
- Hypopigmentierung** 885
  - generalisierte 899
  - makulöse, progressive 885
  - medikamenteninduzierte 885
  - tuberöse Sklerose 906
- Hypopituitarismus** 910
- Hypopnoe** 290, 292
- Hypoproteinämie** 373
  - Ödembildung 759, 763
- Hyporeflexie** 530
- Hyposiderinämie** 161
- Hypospadie** 486
- Hypothalamische Erkrankung** 774
- Hypothalamusläsion** 748
- Hypothalamustumor** 793
- Hypothenar-Hammer-Syndrom** 1113
- Hypothermie** 82, 702, 1121
- Hypothyreose** 290, 764, 1254, 1262
  - Anämie 815
  - angeborene 1262, 1264
  - Gewichtszunahme 776
  - Hautveränderung 884, 900
  - Hyperlipidämie 1264
  - Hypertonie 581
  - Hyponatriämie 507
  - hypophysär bedingte 1262–1263
  - Kindesalter 1262
  - Kleinwuchs 794
  - Laborbefund 1262
  - medikamentös bedingte 1263
  - Obstipation 388
  - primäre 1263
  - sekundäre 1263
  - tertiäre 1263
  - zentrale 581
- Hypotonie**
  - arterielle 453, 530, 570–571
  - akut behandlungsbedürftige 572
  - asymptomatische 576, 582
  - Clinical Pathway 573
  - distale 565
  - endokrin bedingte 571, 580
  - genetisch bedingte 581
  - hypovolämische 582
  - idiopathische 576
  - kardial bedingte 1002
  - kardiovaskulär bedingte 571, 582
  - medikamentös bedingte 571, 582
  - Myokardinfarkt 1002
  - neurogene 571, 576
  - orthostatische 570, 576, 581–582, 618
  - Perikardtamponade 271, 1002
  - renal bedingte 571–572, 582
  - Schilddrüsenerkrankung 581
  - Schock, kardiogener 1002
  - sekundäre 571–572, 576
  - Triage 572–573
  - Tubulusnekrose, akute 450
  - Koma, hypophysäres 644
- ICA (Inselzellantikörper)** 1248
- ICD-10-Kodierung** 39
- Ichthyosis acquisita** 901
- Icterus**
  - juvenilis intermittens Meulengracht s. Gilbert-Syndrom 407
  - prolongatus 1262
- IgA s. auch Immunglobulin A** 1227
- IgA-Myelom** 747, 854
- IgA-Nephropathie** 463, 467
  - Differenzierung von Poststreptokokken-Glomerulonephritis 470
  - Nierenbiopsie 467–468
- IgA-Paraprotein** 678
- IgA/IgG-Subklassen-Mangel** 744
- IgD-Erhöhung** s. Hyper-IgD-Syndrom 741
- IgE-Antikörper** 209
  - Nachweis 211
- IGF-1-Mangel, angeborener** 794
- IGF-II (Insulin-like Growth Factor II)** 641
- IgG siehe auch Immunglobulin G** 854
- IgG-Myelom** 854
- IgG4-assoziierte Erkrankung** 654

- IgH-Gen-Mutation 848  
 IgM s. auch Immunglobulin M 746  
 IgM-Antikörper, Zytomegalie-Virus-Infektion, frische 709  
 19S-IgM-FTA-Abs-Test 713  
 IgM-Paraproteinämie 645, 857  
 IGRA (Interferon- $\gamma$ -Release-Assay) 694  
 Ikterus 396, 398, 406–407  
 – ambulante Klärung 405  
 – Autoimmunhepatitis 413  
 – Babesiose 710  
 – Bilirubinkonzentration im Serum 396  
 – Cholangitis 428  
 – cholestaticischer 396, 398, 424  
 – Dyserythropoese 399  
 – Fieber 695–696  
 – folgenreiche Ursache 398  
 – Gallenwegsverschluss 427  
 – Gelbfieber 729  
 – hämolytischer 396, 398  
 – Hautveränderungen 400  
 – hepatischer 695  
 – Hepatitis 398, 695  
 -- alkoholbedingte 414  
 – Hepatitis A 408  
 – Hepatopathie  
 -- medikamentös induzierte 413  
 -- toxische 413  
 – hepatozellulärer 396–398, 407, 1210  
 – Hospitalisation 405  
 – Hyperbilirubinämie  
 -- konjugierte 407  
 -- unkonjugierte 407  
 – in der Schwangerschaft 425  
 – intensivpflichtige Erkrankung 405  
 – Leberabszesse, multiple 696  
 – Lebervergrößerung 399  
 – Leptospirose 684, 714  
 – medikamentös-toxischer 397–398  
 – Pankreaskopfkarzinom 900  
 – Papillenkarzinom 376  
 – posthepatischer 696  
 – prähepatischer 695  
 – Reiserückkehrer 725  
 – rezidivierender 818  
 – Schmerzen 399  
 – schmerzloser 399  
 – Triage 405  
 – Veno-occlusive Disease 424  
 – Virushepatitis 396, 407  
 – Zieve-Syndrom 414  
 – Zirrhose, biliäre, primäre 426  
 Ileocolitis Crohn s. Crohn, Morbus 372  
 Ileozäkaltuberkulose 373  
 Ileumausfall 381  
 Ileumpseudopolypen 374  
 Ileumresektion 381  
 Ileus 340, 1033  
 – Dünndarmtumor 374  
 – mechanischer 78, 1021–1022, 1033, 1035  
 -- Lokalisationsdiagnostik 1034  
 -- Ursache 1034  
 – paralytischer 700, 1030, 1033  
 -- Ursache 1036  
 – radiologische Zeichen 374  
 Iliac Horns 469  
 Iliakarterienstenose 1108  
 Iliosakralgelenk s. Sakroiliakalge- lenk 1189  
 Immunabwehr, eingeschränkte  
 – Infektion 45  
 – Pilzpneumonie 140–141  
 – Tuberkuloseaktivierung 137  
 Immunantwort  
 – humorale 730  
 – zelluläre 730  
 Immundefekt  
 – Fieber 741  
 – humorale 742–743  
 -- primärer 744  
 -- sekundärer 745  
 – kombinierter 742, 746, 1223  
 -- schwerer 746  
 – primärer 742  
 – zellulärer 742, 745  
 -- primärer 745  
 -- sekundärer 745  
 Immundefizienz  
 – Candidiasis 722  
 – humorale 721  
 -- Splenektomie 722  
 – Infektion 721  
 -- Erregerspektrum 721  
 – Urämie 460  
 – zelluläre 721  
 -- Infektion, bakterielle, opportunistische 722  
 -- Pilzerkrankung, opportunistische 722  
 -- Virusinfektion, opportunistische 721  
 – Zytomegalievirusinfektion 709  
 Immundysregulation 183  
 Immunfluoreszenzfärbung 470  
 Immunglobulin  
 – Ausscheidung, renale 442  
 – Verlust 464  
 Immunglobulin A s. auch IgA 744, 1223, 1227  
 – Ablagerung 739  
 – Mangel 219, 746  
 -- hereditärer 1228  
 -- medikamentös bedingter 745  
 -- selektiver 744  
 – sekretorisches 744  
 Immunglobulin E (s. auch IgE) 1224  
 – erhöhte 715  
 Immunglobulin G (s. auch IgG) 1223  
 – Subklassen-Mangel 744  
 Immunglobulin M (s. auch IgM) 1223  
 – erhöhtes 403  
 – Mangel 746  
 Immunhämolysen 730  
 Immunitätslage, Pneumonie 128  
 Immunkomplexe 61, 731, 1227  
 – Ablagerung 64  
 -- glomeruläre 462  
 – Periarteriitis nodosa 737  
 – zirkulierende 64, 732, 734  
 Immunkomplexglomerulonephritis 471  
 Immunkomplexkapillaritis 162  
 Immunkomplexkrankheit 64, 742, 1228  
 Immunkomplexnephritis 469  
 Immunmangelsyndrom 219, 1223  
 – Sepsis 704  
 Immunodefizienz  
 – Diarröhö  
 -- chronische 699  
 -- parasitär bedingte 699  
 – Toxoplasma-gondii-Infektion 677  
 Immunpathogenese 61  
 Immunphänotypisierung 803, 817, 822, 825–826, 848  
 Immunrekonstitutionssyndrom 719–720  
 Immunschwäche, progrediente 716  
 Immunsialadenitis 111  
 Immunsuppression  
 – Diarröhö 368–369, 697  
 – Enzephalitis 686  
 – Fieber 654  
 – HCV-Infektion 412  
 – Hepatitis E, chronische 413  
 – medikamentöse 745  
 – Mukormykose 722  
 – Pneumocystis-jiroveci-Pneumo- nie 141  
 – Pneumonie 691  
 Immunsystem  
 – humorales 743  
 – sekretorisches 744  
 – zelluläres 745  
 Immunthrombozytopenie 730, 868, 876  
 Impaired fasting Glucose s. Nüchternlukose, erhöhte 1245  
 Impedanzaggregometrie 877  
 Impetigo contagiosa 668, 907  
 – bullöse 892  
 Impfkomplikation 746  
 Impfstatus 65  
 Impfung 65  
 Impuls, rechtsventrikulärer 255, 265  
 111In-Octreotid-Szintigrafie 1143  
 In-vivo-Blutungszeit 877  
 Inborn Error of Metabolism 62  
 Indinavir-Kristalle im Urinsedi- ment 448  
 Infarktpneumonie 144  
 Infekt  
 – bronchopulmonaler, rezidivie- render 179  
 – grippaler 687, 689  
 – respiratorischer 59  
 – unterhalb des Zwerchfells 706  
 – viraler, bakterielle Superinfekti- on 895  
 Infektion 58, 61, 1218  
 – akute, Leukämie 825  
 – bakterielle 666, 1236  
 -- Cholestase, intrahepatische 425  
 -- Fieber 668  
 -- fulminante 746  
 -- Hautveränderung 666, 907  
 -- Immunantwort 730  
 -- Lungenrundherd 170  
 -- Meningitis 682  
 -- opportunistische 722  
 -- Pneumonie 691  
 -- Prokalzitoninwert 752  
 – berufsbedingte 60  
 – chronische, Anämie 811  
 – endovaskuläre 708  
 – Erythema nodosum 894  
 – Fieber 652  
 – Fieberreaktion beim älteren Menschen 652  
 – Hauausschlag 664  
 – Hautmanifestation 665  
 – Immunabwehrstörung 45  
 – immunkompromittierte Per- sonen 721  
 -- Erregerspektrum 721  
 – intestinale 697  
 – intraabdominale 699  
 -- Erregerspektrum 700  
 – Labordiagnostik 1215  
 – Leukozytenzahl 798  
 – Lungenödem 243  
 – Lymphozytenzahl 798  
 – nach Organtransplantation 721  
 – Nephritis, tubulointerstitielle 475  
 – nosokomiale 653  
 -- bei Neutropenie 722  
 – opportunistische 900  
 -- AIDS-definierende 717–718  
 -- Diarröhö 697  
 -- Enzephalitis 686  
 -- Hirnabszess 687  
 -- Pneumonie 691  
 – parameningeale 682  
 – per continuitatem, Hirnabszess 687  
 – phlegmonöse 706  
 – pleuropulmonale, chronische 691  
 – postoperative 705  
 – sexuell übertragbare 371, 711, 724  
 -- Reiserückkehrer 724, 730  
 – systemische  
 -- Hautveränderung 908  
 -- Hirnabszess 687  
 -- HIV-assoziierte 719  
 -- Lymphadenopathie 840  
 – urtikarielle Effloreszenzen 668  
 – virale 708, 825  
 -- aplastische Anämie 816  
 -- Diarröhö 697, 699  
 -- Enzephalitis 685  
 -- Erkältungskrankheit 211, 689  
 -- Extremitätenenschmerzen 1074  
 -- Fieber 708  
 -- fulminante 746  
 -- Hautmanifestation 908  
 -- Immundefekt 745  
 -- Meningitis 682  
 -- Myokarditis 282  
 -- opportunistische 721  
 -- Pneumonie 691  
 – zeckensichassoziierte 709  
 Infektionsanfälligkeit 460, 744  
 – Leukämie 822

## Sachverzeichnis

- Infektionskrankheit  
– Abdominalschmerzen 1045  
– bakterielle, subkutane 680  
– Cholestase, intrahepatische 425  
– chronische 669  
– durch Nahrungsmittel übertragene 724  
– Fieber 653, 657, 662  
– gastrointestinale 905  
– Gewichtsverlust 779, 785  
– Hautbeteiligung 906  
– Hautfarbe 882  
– Herzbeteiligung 906  
– Ikterus 695  
– Nachtschweiß 662  
– pulmonale 118  
– Reisender 724  
– tropische 724  
– Ulzeration, enorale 915  
– Vaskulitis 735
- Infiltration  
– brettharte, zervikofaziale 680  
– bronchopneumonische 132  
– leukämische, gingivale 825, 827  
– parakardiale 133
- Inflammatory Pseudotumor 679
- Influenza 690  
– bakterielle Superinfektion 690  
– Impfung 65  
– Pneumonie 139  
– Staphylokokkenpneumonie 131, 139  
– Typ A, Subtypen 690
- Influenzavirus 690
- Information, komplexe 42
- Informationstechnologie 44
- Inhalationsanthrax 692
- Inhalationsfieber 60
- Injektion, versehentlich intraarterielle 1108
- Innenohrschwerhörigkeit s. auch Schwerhörigkeit 1139, 1262
- INR (International normalized Ratio) 871, 1238
- Inselzellantikörper 1248
- Inselzellhyperplasie 384
- Insomnie 920, 923, 929  
– akute 932  
– chronische 932  
– Depression 957  
– paradoxe 932  
– psychophysiologische 932  
– symptomatische 932  
– Tagesbeschwerden 932
- Inspiration, Jugularvenenpulsabfall 227
- Insuffizienter-Schlaf-Syndrom 935
- Insuffizienz  
– lymphatische 242  
– venöse, chronische 765, 895, 1094, 1096, 1119–1120  
– bei arteriovenöser Fistel 1112  
– Pathogenese 1119  
– Ruheschmerz 1101  
– vertebrobasiläre 1108
- Insulin  
– Mangel 62  
– absoluter, akuter 642  
– Rezeptor, Punktmutation 1250
- Sekretionsstörung 1246, 1249
- Insulin-like Growth Factor 1 564
- Insulinautoimmunsyndrom 642
- Insulinhypoglykämie 580  
– autoimmune 1214
- Insulinom 641, 1214
- Insulinresistenz 557, 563, 887, 1246, 1249  
– PPAR $\gamma$ -Mutation 565
- Insulinresistenzsyndrom s. metabolisches Syndrom 1250
- Insulinspiegel 1214  
– Bestimmung in Pankreasvenen 641  
– erhöhter 886
- Insulintherapie 1229  
– Hypophosphatämie 537  
– Kaliumshift, transzellulärer 511
- Insult  
– hämorrhagischer 554  
– ischämischer 113, 554
- zerebrovaskulärer 173, 566, 619, 867, 1215  
– bei Periarteriitis nodosa 737  
– febriler 707
- Intensivpflegepatient, Prokalzitoninwert 752
- Intensivstation 85  
– Gate Keeper 88  
– Triage 88
- Interferon  $\alpha$  814
- Interferon- $\gamma$ -Release-Assay 135, 181, 694
- Interferontherapie, Major Depression 957
- Interkostalmuskulatur, Verletzung 980, 990
- Interkostalneuralgie 980, 1046, 1179
- Interleukin-2-Rezeptor- $\gamma$ -Gen, Defekt 746
- Interleukin-6-Produktion, erhöhte 678
- Interlobärerguss 171, 1009
- Intermediate-Care-Station 85  
– Triage 88
- International Classification of Diseases 39
- International normalized Ratio 871, 1238
- International prognostic Scoring System, myelodysplastisches Syndrom 830
- Internationaler Prostata-Symptom-Score 486
- Interprofessionalität 75
- Intervention, koronare, perkutane 989, 995  
– Belastungs-EKG 992
- Intervertebralgelenksdysfunktion 1179
- Intoleranz, orthostatische 615
- Intoleranzreaktion, nicht allergische 897
- Intoxikation 83, 572, 1240  
– Abdominalschmerzen 1020, 1041  
– Diarrhö 369  
– Erbrechen 338
- Hyperostose 1130
- Hypotonie 582
- intestinale 1036
- Koma 645
- Körpertemperatur 64
- osmotische Lücke 1233
- Vitalzeichen 64
- Intrazellulärvolumen 492
- Intrinsic Factor  
– Autoantikörper 814, 1048
- Mangel 814, 1243
- Intubation 82
- Intuition 38, 43–44
- Invagination 1035
- Inzidentalom  
– adrenals 561, 563  
– hypophysäres 562
- Ionen, divalente, renale Ausscheidung 529
- IPSS (International prognostic Scoring System), myelodysplastisches Syndrom 830
- Iridozyklitis 370, 971
- Leptospirose 714
- Morbus Crohn 373
- IRIS (Immune Reconstitution inflammatory Syndrome) 720
- Irishamartom 906
- Iriszittern 790
- Iritis 970–971
- Irritable Bowel Syndrome s. Reizdarmsyndrom 1019
- Ischämie  
– kritische 1098, 1101, 1113
- mesenteriale 364, 458
- mikrovaskuläre 1120
- spinale 1081
- Ischämieschmerz, abdomineller 1020
- Ischiadikusläsion, iatrogene 1092
- Ischias 1091
- Isomaltose-Saccharose-Intoleranz 378
- Isthmenurie 441
- Isotopennephrographie 556
- Isozyanantoxikation 161
- IX-Propeptid-Mutation 877
- J**
- Jahreszeitabhängige Erkrankung 59
- JAK2-Mutation 822
- JAK2-V617F-Mutation 831–834
- Jamaïs-vu 625
- Janeway-Läsion 707, 906, 908
- Jarisch-Herxheimer-Reaktion 884
- JC-Virus-Infektion, opportunistische 721
- Jejunalsaft, Bakterienkultur, quantitative 382
- Job-Syndrom 747
- Jod  
– Exzess 1259, 1264
- Mangel 1256, 1262, 1264
- Verwertungsstörung 1257
- Zufuhr 1260
- Jodidexposition 1263
- Jugularvenenpuls  
– Abfall bei Inspiration 227
- Anstieg bei Inspiration 227
- erhöhter 227, 265
- Jugularvenenpulsation 265
- Jugularvenenthrombose 95  
– septische 654, 680, 706
- K**
- Kachexie 339, 785, 1218
- Ödembildung 764
- Sprue 379
- Kalium 1224  
– Ausscheidung  
– gastrointestinale 512  
– renale 509, 512, 514  
– Störung 1225
- Bilanz, interne 513, 1203, 1238
- Störung 1225
- Gradient, transtubulärer 510, 513
- Konzentration  
– im Serum 509, 1224
- Pankreatitis 1031
- im Urin 510
- Shift, transzellulärer 509, 511, 513
- Zufuhr  
– vermehrte 1225
- verminderte 1225
- Kalkdepot, subakromiales 1167
- Kallmann-Syndrom 1220
- Kälteagglutinationskrankheit 1113
- Kälteagglutinin 857
- Kältehämagglytinationskrankheit 888
- Kälteintoleranz 1262
- Kältezittern 652
- Kalziphylaxie 457, 530, 884
- Kalzitoninkonzentration im Serum 1258
- Kalzium 528  
– Absorption, verminderte 1145
- fraktionelle Exkretion 533, 538
- Konzentration im Serum 1226
- bei erhöhtem Parathormonspiegel 1145
- Hypalbuminämie 528
- Retention, renale 536
- Sequestration 533
- Verlust 532, 534, 1145
- Kalzium-Phosphat-Produkt, erhöhtes 457, 459, 530
- Kalzium-Score 994
- Kalzium-Sensing-Rezeptor, Set-Point-Erhöhung 1143
- Kalziumantagonisten 765
- Kalziumchelation 532, 534
- Kalziumhaushalt  
– Regulation 528
- Störung 530–531, 1226
- Kalziumnephrolithiasis 487
- Kalziumoxalatkristalle im Urin 523
- Kammerflimmern 81, 329
- Kammerfrequenz  
– Vorhofflimmern 327
- Vorhofflimmern 327

- Kammerfüllungston 229  
 Kammertachykardie s. Tachykardie, ventrikuläre 324  
 12-Kanal-EKG 620  
 Kapillardruck, pulmonaler s. Druck, pulmonalkapillärer 241  
 Kapillarendothel, pulmonales, Schädigung 149  
 Kapillaritis, alveolare 154  
 Kapillarmikroskopie 1097, 1103, 1113, 1115, 1169  
 Kaposi-Sarkom 667, 893, 896  
 - gingivales 914  
 - intestinales 374  
 - pulmonales 161  
 Kapselendoskopie 1054  
 Karbunkel 668  
 Kardiakarzinom 352  
 Kardiomegalie 222, 231, 233, 253, 286, 760  
 - Aortenklappeninsuffizienz 256  
 - bei Frabry-Krankheit 899  
 - Kardiomyopathie, dilatative 282  
 Kardiomyopathie 273  
 - alkoholbedingte 283, 423  
 - bradykardieinduzierte 287  
 - Chagas-Krankheit 730  
 - dilatative 245, 273–274, 281, 286  
 -- Herzkonfiguration 234  
 -- sekundäres Vorhofflimmern 287  
 - endokrin bedingte 273  
 - Hämochromatose 422  
 - Herzinsuffizienz 245  
 - hypertensive 457  
 - hypertrophe 273–275  
 -- apikale 274–275, 277  
 -- Echokardiografie 275–276  
 -- EKG-Befund 276  
 -- obstruktive 231, 274–275, 619  
 - inflammatorische 273  
 - ischämische 286–287  
 - Klassifikation 273  
 - kongenitale 285  
 - medikamentös induzierte 283  
 - metabolische 273  
 - muskuläre Dystrophie 273  
 - obstruktive, Angina pectoris 988  
 - peripartale 283  
 - rechtsventrikuläre, arrhythmogene 273, 283–284  
 - restriktive 245, 273, 277–278  
 -- arrhythmogene 273  
 -- Differenzierung von Pericarditis constrictiva 272  
 -- Druckverhältnisse 273  
 -- familiäre 278  
 -- obliterative 273  
 -- systolischer ventrikulärer Druck 272  
 - rhythmusstörungsbedingte 287  
 - Tachykardie, ventrikuläre 329  
 - tachykardieinduzierte 287  
 -toxische 273, 283  
 - urämische 457  
 - virale 282  
 Kardioversion 287  
 Karditis, Lyme-Erkrankung 710  
 Kardiifikation 146
- Karotinose 885  
 Karotisdissektion 969, 976, 1006  
 Karotismassage 316  
 Karotissinus-Massage 621  
 Karotissinusyndrom 316, 614, 617  
 Karpaltunnelsyndrom 1089, 1172  
 Karpopedalspasmus 528  
 Kartagener-Syndrom 217–219  
 47,XXYY-Karyotyp s. XYY-Syndrom 791  
 Karzinoid  
 - bronchiales 191  
 - Hilusvergrößerung 182  
 - intestinales 374  
 - pulmonales 169  
 Karzinoid-Flush 281  
 Karzinoidsyndrom 383, 884, 888, 901, 905  
 - Endokarditis 706  
 - Kardiomyopathie, restriktive 281  
 - paraneoplastisches 384  
 - Pulmonalstenose 255  
 - Trikuspidalinsuffizienz 265  
 - Trikuspidalstenose 270  
 Karzinom 1205, 1216  
 - adenoidzystisches 113  
 - Gewichtsverlust 779, 784  
 - hepatobiliäres 1211  
 - hepatozelluläres 408, 416, 423, 428, 1043  
 -- bei chronischer Hepatitis B 411  
 -- bei HCV-assoziierten Leberzirrhose 412  
 -- bei Leberadenom 428  
 -- Computertomografie 429  
 -- Leberzirrhose 422  
 -- Magnetresonanztomografie 429  
 -- Verschlusssyndrom 428  
 -- α-Fetoprotein 403, 1205  
 - im Magenstumpf 1056  
 - kolorektales 374, 390, 404, 1211–1212  
 -- Familienanamnese 377  
 -- hereditäres 376  
 -- nicht polypöses, hereditäres 376  
 -- nichtpolypöses, hereditäres 376  
 - obstruirendes 375  
 -- Screening 66  
 - Labordiagnostik 1217  
 - metastasierendes  
 -- hämolytische Anämie 819  
 -- Meningitis 683  
 - neuroendokrines s. Karzinoid 191  
 Kasabach-Merritt-Syndrom 428  
 Käsewäscherlunge 60, 156  
 Katalexie 625, 933  
 Katarakt 899  
 Katayama-Fieber 728  
 Katecholamine 327, 502, 559  
 - Exzess 560  
 - Mangel 582  
 Katzenkratzkrankheit 107, 669, 676–677, 908  
 - Exanthem 667  
 - Fieber 662, 677  
 - Lymphadenopathie 676, 840  
 Kaudakompression 1093
- Kaudaradikulitis 1093  
 Kausalgie 1080  
 Kaverne 173  
 - Aspergillose 176, 723  
 - Blutung 119  
 - im Lungeninfiltat 144  
 - Mykobakteriose, atypische 138–139  
 - tuberkulöse 124, 136–137  
 -- Aspergillum 142  
 -- Differenzierung vom Lungenabszess 174  
 Kawasaki-Syndrom 654, 890, 906, 915  
 - Erythem 667, 678  
 - Exanthem 667, 678  
 - Fieber 678  
 - Leberbefall 678  
 - Leitsymptome 678  
 - Lymphadenopathie 678  
 Kayser-Fleischer-Kornealring 423  
 Keimzelltumor 1205, 1223  
 Keratoconjunktivitis  
 - photoelektrische 60  
 - sicca 1167  
 Keratoderm, palmoplantares 903  
 Keratokonjunktivitis 890  
 Kerley-A-Linien 144  
 Kerley-B-Linien 144, 222, 269  
 Kernig-Zeichen 680  
 Ketoazidose 1225, 1229, 1232, 1240, 1248  
 - alkoholische 647  
 - diabetische 522, 537, 642, 1207–1208  
 - Fastenzustand 522  
 Ketone 442  
 Ketonurie 442, 522  
 Keuchhusten 690  
 Kiefergelenk  
 - Arthropathie 972  
 - Verletzung 971  
 Kiefermuskulatur-Claudicatio 736, 972  
 Kieferspange 290  
 Kieselsäureexposition 157  
 Kikuchi-Fujimoto-Erkrankung 678  
 Kikuchi-Lymphadenitis 107  
 Kimmelstiel-Wilson-Glomerulose  
 - klerose 466, 1114  
 Kinetose 605  
 Kippschwindel 592  
 Kippisch-Untersuchung 317, 621  
 Klasse-I-Antiarrhythmika 327  
 Klatskin-Tumor 429  
 Klaudikation  
 - neurogen 1093  
 - peripher-venöse 1091  
 Klebsiellenpneumonie 132  
 Klebsiellenseptikämie 706  
 Kleine-Levin-Syndrom 934  
 Kleingefäßvaskulitis s. Vaskulitis  
 - kleiner Gefäß 738  
 Kleinhirn, Blutversorgung 595  
 Kleinhirntumor, Einklemmung 639  
 Kleinwuchs (s. auch Zwergwuchs)  
 - endokrin bedingter 787, 789  
 - mit Fieber 674  
 - Knochenalter 788
- konstitutioneller 786  
 - psychosoziale Faktoren 793  
 - Skelettdysplasie 793  
 - Syndrome 787, 791  
 Klick, mesosystolischer 229–230, 264  
 Klinefelter-Syndrom 786, 790–791, 896, 1220  
 Klippel-Feil, Morbus 105  
 Klippel-Trénaunay-Syndrom 786, 790–791  
 Klitorishypertrophie 910  
 Klopferödem 770  
 Klopfschmerz, abdomineller 1027  
 Knöchelarteriendruck 1097  
 - systolischer 1103  
 -- Pseudohypertonie 1107  
 Knöchelödem 763  
 Knöchelregion  
 - Erythrozytanose 1114  
 - Ödem 1119  
 - Ulkus 1119–1120  
 Knochenalter 787–788  
 - retardiertes 786  
 Knochendichte 1137, 1144  
 Knochendichtemessung 66  
 Knochendysplasie, fibröse 887  
 Knochenerkrankung 1122  
 - adynamische 458, 1145  
 Knochenhypertrophie, einseitige 791  
 Knocheninfektion  
 - hämatogene 675  
 - per continuitatem 675  
 Knochenkrise 1130  
 Knochenmark  
 - Aspiration 797, 825  
 - Biopsie 797, 825  
 - Blastengehalt 825  
 - Dysplasien 830  
 - Eosinophilie 828  
 - Erythroblastenanteil 816  
 - Fibrose 832  
 - hypoplastisches 815  
 - Kultur 727  
 - lymphoplasmozytische Infiltration 857  
 - Punktions 664, 803, 841, 844  
 - Speichereisen 810–811  
 - Transplantation 424  
 - Untersuchung 876  
 Knochenmasse 1135  
 Knochenmetastasen 1086, 1123, 1126  
 Knochennekrose, avaskuläre 1122  
 Knochenneubildung, periostale 1131, 1175  
 Knochenresorption 535  
 - subperiostale 1142, 1144–1145  
 Knochenschmerzen 456, 458, 1122  
 - Abklärungsalgorithmus 1124  
 - Basisdiagnostik 1124  
 - Begleitsymptome 1123  
 - belastungsabhängige 1122  
 - generalisierte 1122, 1124  
 - Kerndiagnosen 1125  
 - lokalisierte 1122, 1124  
 - mit Fieber 674  
 - Osteomalazie 1141

## Sachverzeichnis

- Knochenschmerzen  
– Randdiagnosen 1125  
– Ursache 1123  
-- folgenreiche 1123  
Knochensequester 676  
Knochenstoffwechsel, Glukokortikoidwirkung 1138  
Knochensubstanzerlust 1137  
Knochenszintigrafie 1133  
– Morbus Paget 1134  
– Osteomalazie 1143  
Knochenumor 1122–1124, 1126, 1204  
Knochenveränderung  
– generalisierte 1123  
– lokalisierte 1123, 1126  
Knollenblätterpilzvergiftung 369, 398  
Knopflochdeformität 1157  
Knorpel, Homogenitisäureeinlagerung 899  
Knotchen 665  
– Gicht 899  
– konfluierende 893  
– pulmonale 137, 156, 167  
-- perifissurale 166  
-- sternförmige 163  
-- subsolidale 168  
Knoten  
– Angiomatose, bazilläre 908  
– Mykose 908  
– pulmonale 123, 157  
– subkutaner 894–895, 908  
Knotenstruma 1252  
Koagulopathie, intravasale 888  
Kochlea 594  
Kochsalzlösung als Ultraschallkontrastmittel 238  
Koennen-Tumoren 906  
Koffein 975  
Kognition 43–44  
Kohlendioxidpartialdruck 1239  
Kohlenhydratstoffwechselstörung 1058  
– Hautveränderung 899  
Kohlenmonoxidintoxikation 648  
– Hautfarbe 648, 904  
Kohlensäuerstoffintoxikation 648  
Köhlemeier-Degos-Krankheit 1045  
Koilonychie 400, 904, 911  
Kokain 283, 566, 646  
Kokzidiodomykose 724  
– Arthritis 675  
– Endemiegelände 724  
Kokzygodynie 1046–1047  
Kolektomie, totale, prophylaktische 376  
Kolik 1029, 1060  
– Nierenstein 435  
– postprandiale 374  
Kolitis (s. auch Colitis) 364  
– antibiotikaassoziierte 365, 369, 371  
– hämorrhagische 371  
– infektiöse 364  
– ischämische 371–372  
– mikroskopische 371  
– pseudomembranöse 364, 369, 371, 699  
– Zytomegalie 709, 722  
Kollagenaufbau, Funktionsstörung 63  
Kollagenbindungsaktivität 874  
Kollagenkolitis 371  
Kollagenose 61, 155, 731, 897, 1209, 1239  
– Abdominalschmerzen 1045  
– Arthritis 1167  
– Bronchiolitis 213  
– Fieber 664  
– Hautveränderung 901  
– Lungenveränderung, sekundäre 154  
– Lungenverschattung 124  
– Mikroangiopathie 1115  
– Niereninsuffizienz, chronische 455  
– Pleuraerguss 1011  
– Pneumonie  
-- interstitielle 153  
-- organisierte 214  
– Raynaud-Phänomene 1113  
Kollagensynthesestörung, autosomal-dominant vererbte 790  
Kollaps, exspiratorischer 214  
Kollateralgefäße, aortopulmonale 309  
Kolon  
– Angiodysplasie 251  
– Dilatation 371  
– Ileus, mechanischer 1034  
– Karzinom 59, 374, 708  
-- bei Colitis ulcerosa 370  
-- Ileus 1034–1035  
-- Koloskopie 375  
-- Lebermetastasen 375  
– Pseudodivertikel 373  
– Stenose 1033  
– Transitzzeit 388, 392  
– Ulzera 372  
Kolonnahtdehiszenz 706  
Kolorektalkarzinom s. Karzinom, kolorektales 372  
Koloskopie 389, 664, 1024, 1053  
– Colitis ulcerosa 370  
– Ileozökalkarzinoze 374  
– Koliitis, antibiotikaassoziierte 369  
– Kolonkarzinom 375  
– Morbus Crohn 373  
– Polypen, kolorektale 376  
– Polypenentfernung 376  
Koma 84, 628  
– Addison-Krise 644  
– Allgemeinerkrankung 645  
– diabetisches 630, 642  
-- hyperglykämisches 640  
-- hyperosmolares 643  
-- ketoazidotisches 640, 642–643  
– pH-Wert 642  
– Diagnosen 634  
– Drogenintoxikation 646  
– Hemisphäreninfarkt 637  
– hepatisches 416, 421, 630, 644  
– Hyperviskositätsyndrom 645  
– hypoglykämisches 639  
-- beim Diabetiker 640  
– hypophysäres 644  
– Intoxikation 645  
– laktatazidotisches 643  
– Läsionslokalisation 629  
– Mittelhirneinklemmung 639  
– Tollwut 715  
– unklarer Ätiologie 628  
– urämisches 644  
– Vitamin-B<sub>1</sub>-Mangel 645  
Kommunikation 54  
– Defizit 49  
– interprofessionelle 75  
Komorbidität 950  
Komplementdefizienz 721  
Komplementfaktor-C3-Wert, tiefer 734, 1227  
Komplementfaktor-C4-Wert, tiefer 732, 734, 739, 1227  
Komplementfaktorenmangel 742, 746  
– hereditärer 1228  
Komplementfragmente, chemotaktische 747  
Komplementproteinverlust 464  
Komplementrezeptoren 747  
Komplementserumkonzentration, tiefe 747  
Komplementsystemdefekt 742  
Komplikation 48  
Kompression, kostoklavikuläre 1079  
Kompressionsatelektase 176  
Kompressionsatmen 1008  
Kompressionsmanöver, kostoklavikuläres 1089  
Kompressionssonografie 1097, 1117  
Kompressionssyndrom 310, 1106, 1109  
– Aneurysmaentstehung 1112  
– kostoklavikuläres 1113  
– Rückenmarksegment 1085  
Konduktorin 815  
Konfabulationen 629  
Konglomerattumor, intraabdomineller 339  
Konjunktivalgefäß, erweiterte 884  
Konjunktivitis 890, 892  
– Erkältungskrankheit 689  
– Fleckfieber, epidemisches 670  
– Infekt, grippaler 687  
– Kalziumphosphatablagerung 459  
– Kawasaki-Syndrom 678  
– Leptospirose 684  
– Masern 671  
Kontaktdermatitis 888  
– toxische 60  
Kontaktekzem 64  
– berufsbedingtes 60  
Kontinua 750  
Kontraktionsschwäche, myokardiale 245  
Kontraktur 1168  
Kontrastechokardiografie 238  
Kontrastmittel  
– Anwendung 451  
-- Hypertonieexazerbation 560  
– Echokardiografie 422  
– jodhaltiges 1104, 1262  
Kontrazeptiva s. Ovulationshemmer 372  
Konzentrationsfähigkeit, verminderte 226, 1262  
Kopf-Impuls-Test 597, 604, 608  
Kopfgelenkverletzung 971  
Kopfhautdermatitis 902  
Kopfinnervationsareale 969  
Kopfschmerzen (s. auch Gesichtsschmerzen) 288, 962, 967  
– Abszess, epiduraler 687  
– Adenoviruspneumonie 139  
– akute 964  
– Alarmzeichen 964  
– Anamnese 963–964  
– Anfälle, epileptische 971  
– Arteritis temporalis 736, 970  
– Augenerkrankung 971  
– aus dem Schlaf 974–975  
– Beginn 962  
– Blutung, intrazerebrale 968  
– Bornholm-Krankheit 689  
– Chronifizierung, schmerzmittelbedingte 971  
– chronische 690  
– Clinical Pathway 965  
– Cushing-Syndrom 561  
– Dengue-Fieber 729  
– Druckdolenz 964  
– Ehrlichiose 710  
– Empyem, subdurales 687  
– episodische 972  
– Erbrechen 341  
– Exazerbation 965  
– extrem starke 962, 968  
– Fatigue-Syndrom, chronisches 930  
– Fieber 680  
– Fleckfieber, epidemisches 670  
– folgenreiche Ursache 963  
– funktionelle 57  
– Gelbfieber 729  
– Herzinsuffizienz 226  
– Hirnabszess 639, 687  
– Hirnabsesse, multiple 687  
– Hirninfarkt, ischämischer 969  
– Hirnvenenthrombose 970  
– Hypertonie, arterielle 247, 972  
– Hypoglykämie 639  
– Hypoliquorrhösyndrom 970  
– Hypophysenadenom 970  
– idiopathische 962, 964, 972  
– Indometacin-negative 975  
– Influenza 690  
– intensivpflichtige Erkrankung 966  
– Intoxikation 648  
– Karotisdissektion 969  
– Leitsymptom 965  
– Leptospirose 684  
– Malaria 726  
– Medikamentenübergebrauch 974  
– Meningitis 683, 968  
-- tuberkulosa 684  
– metabolisch bedingte 972  
– Miliartuberkulose 694  
– neuralgiforme 962, 964, 975  
– Notfall 966

- Okklusivhydrozephalus, akuter 969
- perakut einsetzende 962, 964, 968
- Phäochromozytom 560
- Polycythaemia vera 832
- posttraumatische 971
- lokalisierte 638
- potenziell lebensbedrohliche 965
- Psittakose 696
- Rhinovirusinfektion 689
- Schädeldurchbruchskrankung 972
- Schlafapnoe-Syndrom, obstruktives 290, 936
- schlagartig einsetzende 682, 685, 968
- Sinusitis 690, 972
- Sinusvenenthrombose 636, 970
- Subaraknoidalblutung 636, 968
- Subduralhämatom 970
- symptomatische 962, 964, 968
- Tagesschläfrigkeit 971
- Territorialinfarkt 969
- Tollwut 715
- toxisch bedingte 972
- Triage 966
- trigeminoautonome 965, 975
- Vertebraldissektion 969
- zervikogene 965, 971
- Kopfspeicheldrüse
  - Schwellung 110
  - Tumor 112
- Koplik-Flecken 671
- Koproporphyrylie, hereditäre 1041–1042
- Koproporphyrinausscheidung 1042–1043
- Koprostase 362
- Korneare-Ablatschpräparat 715
- Korneatrübung 1268, 1277
  - Fabry-Krankheit 899
- Koronarangiografie 263, 286, 992, 994–995
- Koronarerterie
  - anatomische Darstellung 994
  - Aneurysma 678
  - Kalkgehalt 994
- Koronare Herzkrankheit 283, 986
  - bei chronischer Niereninsuffizienz 457
  - chronische, Herzinsuffizienz 286
  - Myokardinfarkt als Erstmanifestation 987
  - Risikofaktoren 1245
  - strahleninduzierte 281
- Koronarschämie 82
- Koronarplaque, atherosklerotische, Ruptur 986, 990
- Koronarsklerose 737, 988, 990
- Koronarspasmen 356
- Koronarstenose 986, 995
  - Dilatation 989
  - hämodynamische Relevanz 994
  - Mehrgefäßkrankung 994
  - residuelle 1002
  - Revaskularisation 994
- Koronarsyndrom, akutes 83, 950, 990, 996
  - EKG-Veränderungen 997
- Enzymdiagnostik 997
  - mit ST-Hebung 999
  - ohne ST-Hebung 996
    - Risikostratifizierung 997
  - Panikstörung 945
  - Thoraxschmerz 980–981, 997, 1179
- Körperbehaarungsverlust 905
- Körperbeschwerden 945
  - Belastung 956
  - Leidensdruck 956
  - Punkte-Score 956
- Körpergedächtnis 955
- Körpergewicht (s. auch Gewicht) 777
  - Messung 774, 781
  - Wahrnehmungsstörung 785
- Körpergröße 786
- Körperliche Symptome
  - angstbedingte 945
  - depressionsbedingte 945
- Körpermassenindex 774, 781, 785
- Körperschemastörung 785
- Körpertemperatur
  - Intoxikation 64
  - Normvarianten 652
  - orale 652
  - physiologische tägliche Schwankung 652
  - rektale 652
- Korsakow-Syndrom 63, 629, 645
- Kortex
  - motorischer 601
  - prämotorischer 601
  - visueller, primärer 602
- Kortikosteroidapplikation, lokale
  - Hautveränderung 900
  - Hypopigmentierung 885
- Kortikosteroidtherapie
  - chronische
  - Hautveränderung 900
  - Mukormykose 722
  - Osteonekrose 1132
  - Osteoporose 1138
- Koryza 689
- Koterbrechen 1034, 1036
- Koxarthrose 1135
- Krampfanfälle
  - Hirnabszess 686
  - Zystizerkose 687
- Krämpfe
  - abdominale 737
  - generalisierte 680
  - tetanische hyperventilationsbedingte 288
- Kraniopharyngeom 580, 793
- Krankenhauseim 652
- Krankheit
  - chronische 44
  - Kleinwuchs 793
  - gefährliche 47
  - HIV-assoziierte 719
  - individuelle Bedeutung 42
  - konsumierende 679
  - Maskierung 50
  - Prävalenz 49, 59
  - resistenzmindernde 683
  - Risikofaktoren 42
  - schwere 47
- sexuell übertragbare s. Infektion, sexuell übertragbare 724
- Verlauf
  - atypischer 39, 48
  - Beobachtung 48
  - vermutete, Ausschluss 50
  - Vorstellungen des Patienten 39
- Krankheitsangststörung 956
- Krankheitsfaktor, medizinischer, Angst 957
- Krankheitsgruppe 54, 61
- Kreatinin 1227
  - Ausscheidung 440
  - Konzentration im Serum 438, 460, 555, 557, 1227
  - Anstieg 454, 471
- Kreatinin-Clearance 438, 815
  - Abnahme 454
  - Normwerte 1227
- Kreatinphosphokinase 735
- Krebskrankung
  - bei Fanconi-Anämie 816
  - Progradienzangst 956
- Kreislauf
  - Beschwerden, funktionelle 57
  - Dekompensation 570
  - Druckerhöhung 245
  - Zentralisation 299, 999
- Kreislaufstillstand
  - 4 H 83
  - 4 T 83
  - zentral-neurologisch bedingter 83
- Krepitation 1151
  - subkutane 1168
- Kretinismus, endemischer 1262, 1264
- Kreuzschmerz (s. auch Rücken-/Kreuzschmerz) 1178
  - Red Flags 1180
- Kribbeln, akrales 1084
- Krim-Kongo-hämorrhagisches-Fieber 673, 716
- Krim-Kongo-hämorrhagisches-Fieber-Virus 673
- Krise
  - aplastische 671
  - hämolytische 695, 749
  - hypertensive 247, 549, 560, 966, 972
  - Labordiagnostik 1244
  - Triage 549
  - renale 474, 1156, 1168
  - thyreotoxische 1254
- Kristallarthropathie 1150, 1154, 1164
- Kristalle im Urinsediment 446, 448
- Kristallurie 440
- Kryoglobulin 666, 857
  - Purpura-Arthralgie-Nephritis-Syndrom 739
  - Vaskulitis kleiner Gefäße 739
- Kryoglobulinämie 154, 400, 412, 440, 857, 888, 1208, 1227
  - Typ II 1239
- Kryohydrozytose 818
- Kryptokokkennachweis 685
- Kryptokokkose 663
  - Arthritis 675
- Liquoruntersuchungsbefund 681
- Meningitis 682, 685
- opportunistische 723
- zelluläre Immunschwäche 722
- Kryptosporidiose 699
- Kuhpocken 673
- Kuhpockenviren 667
- Kupfer
  - Ablagerung 423
  - zerebrale 423
  - Ausscheidung im Urin 423
  - Exkretion, biliäre 423
  - Konzentration im Serum 1228
  - Mangel 1229
- Kurzdarmsyndrom 382
- Kurzes-QT-Syndrom 316
- Kurzhals 105
- Kußmaul-Atmung 528
  - Koma, diabetisches 642
- Kußmaul-Zeichen 227, 271–272
- Kutan-intestinales Syndrom, genetisches 905
- Kwashiorkor 764
- Kyasanur-Forest-Erkrankung 673
- Kyasanur-Forest-Virus 673
- Kyphoskoliose 288, 906

**L**

- L4-Syndrom 1091
- L5-Syndrom 1091
- L-Laktat 523
- L-Tryptophan 148
- Labordiagnostik 46
  - bei Osteoporose 1138
  - Hypertonie, pulmonale 249
  - Lungenödem 242
  - Osteomalazieverdacht 1142
  - Thrombophilie 865
- Laborparameter 1202
  - Referenzbereich 1202
- Labyrinth 338, 594
  - Ausfall 591, 593
  - Blutversorgung 595
- Labyrinthitis 588
- Lagenstagnus 606
- Lagerungsschwindel, paroxysmaler, benigner 338, 588, 606
- Lagerungstraining 606
- Lageschwindel 606
- Lähmung s. auch Parese 973
  - hyperkaliämische, periodische, familiäre 513, 1225
  - hypokaliämische, periodische, familiäre 511, 1225
- Lakritzkonsum 496, 559
- Laktasemangel 377
  - sekundärer 382
- Laktatazidose 523, 643, 1208, 1232, 1240
  - angeborene 1229
  - biguanidinduzierte 1229
  - Kohlenmonoxidintoxikation 648
- Laktatdehydrogenase 998–999, 1229
  - erhöhte 813, 817, 819, 845
  - im Pleurapunktat 1010
  - Normwerte 1229

## Sachverzeichnis

- Laktatkonzentration, Gelenkpunktat 674
- Laktoseintoleranz 378, 1057, 1060
- Lambliasis 699
- Lamina-dura-Verlust 1144
- Landkartenschädel 834
- Langerhans-Zell-Histiozytose 150, 162, 833
  - disseminierte 834
  - extrapulmonale Manifestation 163
  - multiple Läsionen 834
  - solitäre Läsion 834
- Langerhans-Zell-Sarkom 834
- Langerhans-Zelle 833
- Langes-QT-Syndrom 316, 329
- Langzeit-EKG 317, 620
- Laparoskopie
  - bei hepatobiliärer Erkrankung 405
  - explorative 700
- Lärmschwerhörigkeit, berufsbedingte 60
- Laron-Zwerg 787, 794
- Laryngitis 115
- Laryngoskopie 115
- Laryngotracheitis 689
- Laryngozele 95
- Larynxangioödem 770
- Larynxerkrankung 208
- Larynxkarzinom 115, 901
- Larynxödem 746
- Lasègue, umgekehrter 1086
- Lasègue-Zeichen 1078–1079, 1086
- Laser-Doppler-Sonografie 1097
- Laser-Doppler-Technik 1103
- Lassa-Fieber 672–673
- Lassa-Virus 672–673
- Late Onset Anorexia nervosa 785
- Latexallergie 60
- Laufband-Ergometrie 317, 1097, 1103
- Laugier-Hunziker-Syndrom 913
- Lavage, bronchoalveolare 123, 125, 155
  - Alveolarproteinose 162
  - Alveolitis, exogen-allergische 156
  - COP-Nachweis 214
  - Pneumocystis-jiroveci-Nachweis 142
  - Sarkoidosenachweis 187
  - Sarkoidosestadien 185
- Lavageflüssigkeit, bronchoalveolare, Granulozyten, neutrophile 151
- Lawrence-Moon-Syndrom 787, 791
- Laxanzien
  - Abusus 369, 526, 1058
  - Ödembildung 765
  - osmotische 392
  - phosphathaltige 530
  - stimulierende 392
- LC-1-Antikörper (Liver Cytosol Antibody Type 1) 404, 413
- LCAT-Defizienz 1277
- LDL-Cholesterin 991, 1265
  - erhöhtes 1268
- Myokardinfarktrisiko 1270
  - Zielwerte 1265
- LDL-Hypercholesterinämie 1270
  - Lipoprotein(a)-Bestimmung 1272
  - sekundäre 1273
- LDL-Rezeptor-Gen, Mutation 1271–1272
- LE-Zellen, Pleurapunktat 1011
- Lebenserwartung 44
- Lebensmittelvergiftung 338, 699
- Leber
  - Abszess 428, 430, 696, 701, 1062, 1206, 1218
  - Amöbiasis 175, 430
  - anaerobierbedingter 706
  - bakterieller 430
  - Fieber 701
  - Abszesse, multiple 696, 723
  - Adenom 413, 428
  - Biopsie 405, 414
  - Dämpfung, absolute, aufgehobene 216
  - Eisengehalt 422
  - Fibrose 414
  - Gaucher, Morbus 1130
  - kongenitale 420
  - perivenuläre 414
  - Funktion
  - Miliartuberkulose 694, 696
  - Mononukleose 695
  - mononukleoseähnliches Krankheitsbild 709
  - Zytomegalie 689, 695
  - Granulome 420, 677
  - Hämangiom, kavernöses 428
  - Hyperplasie, noduläre
  - fokale 428
  - regenerative 413, 420
  - Infiltrat, periportales 420
  - Karzinom 749, 1206, 1218
  - Kupferablagerung 423
  - Kupfergehalt 423
  - magnetresonanztomografisch schwarze 405
  - Metastasen 399, 428, 1206, 1218
  - bei Kolonkarzinom 375
  - Primärtumor 428
  - Nekrose 369, 1215
  - Parenchymschaden 1218
  - Glutamatdehydrogenase-Bestimmung 1219
  - Pigment, braunschwarzes 399, 407
  - Pulsation 227, 265
  - Ruptur 1053
  - Sarkoidose 187
  - Schwellung 1063
  - Stauung 763, 1002, 1210, 1218
  - kardiale, akute 1045
  - Trikuspidalinsuffizienz 227
  - Steatose s. auch Fettleber
  - makrovesikuläre 414
  - mikrovesikuläre 414, 425
  - Tumor 428
  - maligner 428
  - Vergrößerung
  - Ikterus 399
  - Rechtsinsuffizienz 226
  - Zirrhose s. Leberzirrhose 402
  - Zyste 429
  - Leberegel 696
  - Lebereisenindex 422
  - Leberinsuffizienz 415, 421, 764
  - Leberkrankheit 1062, 1206–1207, 1221
    - Behaarungstyp 400
    - Gastritis 1029
    - hämorrhagische Diathese 400
    - Hautfarbe 885
    - Hautveränderung 400, 882, 905
    - hepatovenöse Ursache 423
    - Labordiagnostik 1211
    - Laboruntersuchungen 401–402
    - Minderwuchs 794
    - Nierenversagen 421
    - Oberbauchschmerzen 1045
    - Ödem 764
  - Lebertransplantat
    - Hepatitis, cholestatische, fibrosierende 411
    - Hepatitis-B-Virus-Reinfektion 411
  - Lebervenen
    - Druck 419
    - Erweiterung 424
    - Verschluss 424
  - Leberversagen 338, 1229
    - akutes 425
    - fulminantes 405, 423–424
    - Hepatitis, alkoholbedingte 414
    - hypoxisches, fulminantes 398, 424
  - Leberwerte 403
  - Leberzellschädigung 397, 402
  - Leberzerrfallkomplex 647
  - Leberzirrhose 402, 414–417, 423, 749, 764, 1011, 1206, 1217–1218, 1223, 1238
    - aktive 415
    - alkoholbedingte 414, 1140
    - $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel 423
    - Ätiologie 414
    - Behaarungstyp 400
    - biläre Krankheit 414
    - Bilirubinkonzentration im Serum 417
    - Budd-Chiari-Syndrom 424
    - chronische Hepatitis 408, 412
    - dekompensierte 398, 405, 415–416
    - Fieber 657, 664
    - Hämochromatose 422
    - Hautveränderung 416, 905
    - HCV-assoziierte, HCC-Risiko 412
    - Klassifikation 417
    - kompensierte 415
    - Labordiagnostik 1210
    - medikamentös induzierte 414
    - Nägelveränderung 913
    - portale Hypertension 420–421
    - Rechtsherzinsuffizienz 424
    - renale Minderperfusion 454
    - Sepsis 704
    - Serumproteinelektrophorese 416
    - Sonografie 416
  - stauungsbedingte 226
  - Steatohepatitis, nicht alkoholbedingte 414
  - Stoffwechselkrankheit 414, 422
  - Tubulusnekrose, akute 454
  - Virushepatitis 414
  - Legionärskrankheit 132, 654, 692
  - Legionella pneumophila 132, 692
  - Legionellenpneumonie 132–133, 691
  - Leichtketten-MGUS 856
  - Leiomyom
    - intestinales 374
    - Magen 1055
    - Ösophagus 352
  - Leishmaniose
    - kutane 668, 727
    - viszerale 727
  - Leistenhernie 417, 1179
  - inkarzerierte 1035
  - Leistungsintoleranz s. Belastungsintoleranz 261
  - Leitlinie 43, 50
  - Leitsymptom 47, 49, 76
    - bei Fieber 657, 664
  - Leitungsbahn, kardiale, akzessorische 325
  - Lemierre-Syndrom 654, 680
  - Lendenwirbelsäule 1186
    - Bandapparat 1186
    - Schmerzursache 1191
  - Lentiginose 888
  - Lepra 668–669, 908
    - lepromatöse 669, 893
    - tuberkuloide 669
  - Leptospira interrogans 714
  - Leptospiämie 714
  - Leptospirose 662, 714
    - Exanthem 667, 714
    - Liquoruntersuchungsbefund 681
    - Meningitis 684
  - Letalität 57
  - Lethargia pituitaria 644
  - Leucinkristalle im Urinsediment 446, 448
  - Leucoderma specificum 713, 885
  - Leukämie 798, 822, 845, 847, 1223, 1229
    - akute 803, 822, 824–825
    - aleukämische 825
    - als Zweitneoplasie 828
    - Altersverteilung 822
    - B-lymphoblastäre 825
    - bei chronischer myeloischer Leukämie 831
    - bilineäre 827
    - bipräotypische 827
    - EGIL-Klassifikation 826
    - erythroblastische 828
    - genetische Anomalien 826
    - Immunphänotypisierung 825
    - Knochenmarkbefund 825
    - lymphatische 822, 825–826
    - Philadelphia-Chromosompositive 832
    - mit myelodysplasieassoziierten Veränderungen 826
    - monoblastäre 827

- monozytäre 827
- myeloische 822–823, 825–828
- Sweet-Syndrom 901
- myelomonozytäre 827
- nicht klassifizierbare 826
- radiotherapieassoziierte 828
- T-lymphoblastäre 825
- therapieassoziierte 826, 828
- undifferenzierte 827
- unklaren Ursprungs 827
- WHO-Klassifikation 826
- zytogenetische Anomalien 825
- chronische 822
- Inzidenz 824
- lymphatische 822, 845, 848
- Stadieneinteilung 849
- Zytogenetik 848
- myeloische 803, 822, 828, 831–832
- juvenile 832
- zytogenetische Anomalien 832
- myelomonozytäre 822
- prognostische Faktoren 831
- Fieber 664
- Hilusvergrößerung 182, 188
- megakaryoblastische 828
- myeloische, hochzellige 803
- myelomonozytäre, juvenile 832
- rekurrente genetische Aberrationen 844, 847
- T-Zell-lymphozytische 846
- Leukämioide Reaktion 752
- Leukenzephalopathie, multifokale, progressive 721
- Leukoaraisos 593
- Leukonychie 905, 913
- Leukopenie 701, 753, 796, 798, 823
- allergische 754
- Clinical Pathway 804
- hämatopoetische Neoplasie 822
- Histoplasmose 724
- Leishmaniose 727
- Lupus erythematoses, systemischer 732–733
- Miliartuberkulose 694
- mit Linksverschiebung 698
- toxische 754
- Triage 803
- Leukoplakie 914
- AIDS 717, 722
- Leukose, Sepsis 704
- Leukostase 823
- Leukozyten (s. auch Granulozyten) 368, 752
- Adhäsionsdefekt 747
- Anomalie von Pelger-Huet 753
- eosinophile s. Eosinophilie 445
- Immunphänotypisierung 817, 822
- Linksverschiebung 370, 753
- neutrophile 752
- Granula 753
- Plasmavakuolisierung 753
- toxische Veränderungen 753
- stabkernige 752
- toxische Granulationen 373
- Zahl
- peritoneales Transsudat 418
- Pleurapunktat 1010
- Leukozytenphosphatase, alkalische 833
- Leukozytenzyylinder im Urin 444–446
- Leukozytose 752, 796, 798, 803, 823, 825
  - Adenoviruspneumonie 139
  - Clinical Pathway 805
  - Colitis ulcerosa 370
  - Hepatitis, alkoholbedingte 414
  - Leukämie, chronische, myeloische 831
  - Linksverschiebung 129, 692, 752
  - Endokarditis 708
  - Lungeninfarkt 144
  - Peritonitis 1037
  - Sweet-Syndrom 667
  - Tonsillopharyngitis, bakterielle 687
  - Triage 803
- Leukozyturie 435
  - sterile 445, 486
- Levator-ani-Syndrom 1046
- LH (luteinisierendes Hormon) 1220
- Lhermitte-Zeichen 1078
- LHRH-Agonisten 1138
- LHRH-Analoga 1139
- Libman-Sacks-Endokarditis 732
- Libman-Sacks-Syndrom 706
- Lichen
  - planopilaris 910
  - ruber 915
  - mucosae 914, 916
  - planus 892–893
  - Nagelveränderungen 912
- Lichtdermatose 892
- Lichtreaktion, träge 680
- Lichtreflexionsrheografie 1097
- Lichtschewu 680, 683
- Liddle-Syndrom 559, 564, 1225
- Lifestyle s. Lebensgewohnheiten 58
- Lift
  - linksatrialer 228
  - rechtsventrikulärer 228
- Liftschwindel 592, 605
- Ligamentum
  - flavum 1187
  - longitudinale posterius 1187
- Light Chain Disease 852
- Likelihood Ratio 51
- Lilaverfärbung der Augenlider 734, 902
- Lingua
  - geographica 915–916
  - plicata 769
  - scrotalis 915
- Links-rechts-Shunt
  - Herzvitium 306, 308
  - systemischer, kongenitaler 249
  - Ventrikelebene 249
  - Vorhofebene 249, 302
- Linksherzendokarditis 706
- Linksherzhypertrophie, EKG 232
- Linksherzinsuffizienz 220, 223–224, 286
  - akute 1002
  - bei Volumenbelastung 256
- Dyspnoe 225
- Hilusvergrößerung 182
- Husten 121
- hypertoniebedingte 247
- Lungenauskultation 227
- Lungenisfiltrat 144
- Lungенödem 241
- Ödem 762
- Pleuraerguss 1008
- Stauungspneumonie 144
- Trikuspidalinsuffizienz 265
- Linksherzversagen 999
- Linkschenkelblock 282, 284, 286, 320, 329, 1001
- Lipase 1031, 1065, 1068, 1231
  - erhöhte 1231
- Lipidsenker 876
- Lipidspeicherkrankheit
  - Hautveränderung 899
  - X-chromosomal-rezessiv vererbte 899
- Lipidstoffwechsel
  - Idealwerte 1265
  - Störung 1265
- Labordiagnostik 1265
- multifaktoriell bedingte 1265
- Zielwerte 1265
- Lipidurie 440, 463
- Lipödem 761, 766, 769
- Lipodermatosklerose 1120
- Lipodystrophie, partielle 742, 747
- Lipohyperplasie 581
- Lipoidpneumonie 144
- Lipom, zervikales 96, 107
- Lipomatose, zervikale 107–108
- Lipoprotein X 1270
- Lipoprotein(a) 1268, 1272
- Lipoproteinelektrophorese 1268
- Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte 794
- Lippenfissuren 678
- Lippenveränderung, Kawasaki-Syndrom 678
- Lippenzyanose 268, 299, 884
- Liquor cerebrospinalis
  - Analyse 632
  - blutiger 682
  - Druck, erhöhter 685, 970
  - Kryptokokkennachweis 685
  - Luesreaktion 684, 713
  - Normalbefund 681
  - Pleozytose 682, 684–685
  - bei Bewusstseinsstörung 637
  - lymphozytäre 709
  - Untersuchung 680
  - xanthochromer 682
  - Zellen 682, 684
  - Zellzahl 681–682, 684
- Liquorfistel 971
- Liquorunterdrucksyndrom 970
- Lisch-Knötchen 906
- Listerien, septische Metastasierung 705
- Listerienmeningitis 683
  - bei Neugeborenen 683
- Listeriensepsis, neonatale 683
- Listeriose 683, 722
- Lithium 1144
  - Autoimmunthyreoiditisinduktion 1264
- Livedo 305, 310, 451, 888
  - racemosa 888, 902, 1115
  - reticularis 867, 888, 1115
- Liver/kidney microsomes antibody 404
- Indocyaningrün-Clearance 403
- Loa-Loa 769
- Loa-Loa-Infektion 729
- Locked-in-Syndrom 629
- Loeys-Dietz-Syndrom 1111
- Löffelnägel 904, 911
- Löffler-Endokarditis 281, 754
- Löffler-Lungeninfiltat 754
- Löffler-Syndrom 147
- Löfgren-Syndrom 181, 185, 187, 894, 1154
- Lone atrial Fibrillation 327
- Looser-Umbauzone 1142
- LORA (Late Onset rheumatoid Arthritis) 1159, 1173
- Loslassschmerz, abdomineller 1027–1028, 1030, 1036–1037
- Lösungsmittelintoxikation 60, 648
- Low-Flow-low-Gradient-Aortenstenose 251, 253–254
- Low-Molecular-Weight-Heparin 878
- Low-Output-Failure 282, 286
- Low-Turnover-Osteopathie 458
- Lower respiratory Tract Infection 126
- Lücke, osmotische 501, 1232
- Lues 107, 371, 711
  - Bakteriämie 713
  - bei HIV-Infektion 713
  - cerebrospinalis 713
  - Diagnostikalgorithmus 712
  - konnatale 713
  - Zahnform 914
  - Labordiagnostik 711
  - latens 713
  - Serologie 711–712
  - Spontanheilung 713
  - subkutane Knotenbildung 895
  - Zungenveränderung 916
- Lues I 713, 840
- Lues II 713
  - Aloperie 713, 910
  - enorale Ulzeration 915
  - Exanthem 892, 908
  - Lymphknotenschwellung 676
- Lues III 713, 1084
- Luesreaktion
  - falsch positive 733–734
  - Liquor cerebrospinalis 684
- Luestest 711–712
  - 19S-IgM-Antikörper nachweisender 713
  - spezifischer 712
- Luft, freie, intraabdominale 1030, 1045
- Luft-Flüssigkeits-Spiegel, intestinale 1033, 1035–1036
- Luftembolie, akzidentelle 309
- Luftempysem, mediastinales 1013
- Luftfilter 309
- Luftschiel, subdiaphragmale 1038
- Luftverschmutzung 212

## Sachverzeichnis

- Lugano-Lymphomklassifikation 847
- Lumbalpunktion 962, 968
- Durafistel, passagere 970
- Lunge 159
  - Abszess 124, 129, 137, 173–174, 691
  - aspirationsbedingter 174
  - Auswurf 118
  - bei Bronchusstenose 706
  - Differenzierung von tuberkulöser Kaverne 174
  - Flüssigkeitsspiegel 174
  - Lokalisation 174
  - metastatischer 175
  - Nokardiose 131
  - parahilärer 692
  - Pseudomonas-aeruginosa-Infektion 722
  - Abszesse, multiple 129, 174
  - Aneurysma, arteriovenöses 173
  - Biopsie 156–157
  - COP-Nachweis 214
  - Sarkoidosenachweis 187
  - Blutung 146, 154
  - Anti-GBM-Krankheit 161
  - Goodpasture-Syndrom 473–474
  - Lupus erythematoses, systemischer 154
  - rezidivierende 161
  - Embolie s. Lungenembolie 77
  - Emphysem 152, 214
  - bei generalisierter Elastolyse 900
  - bullös 173, 216
  - bullös, lokalisiertes 216
  - Computertomografie 215
  - Computertomografie, farbkodierte quantitative 216
  - Fluss-Volumen-Kurve 214
  - panlobuläres 215
  - zentrilobuläres 215
  - Fibrose 148, 150, 154
  - Farmerlunge 156
  - idiopathische 150–152
  - medikamentös induzierte 155
  - Sarkoidose 186
  - Funktionstest
  - Dyspnoe 201
  - Hypertonie, pulmonale 249
  - Funktionverschlechterung, progrediente 218
  - Grenzen, tief stehende 216
  - Hämatom 171
  - Hämösiderose 155, 161
  - sekundäre 161
  - Herde
  - fibroproduktive 136, 138
  - miliare 137, 140
  - Verkalkung 138, 142
  - Hiluszyste 175
  - Infarkt 129, 145
  - bei Periarteriitis nodosa 737
  - infizierter 144
  - Pleuraerguss 1008, 1011
  - Schmerz 980
  - unkomplizierter 146
  - Infiltrat 125, 180, 691
  - Adenovireninfektion 689
  - Aspergillose, bronchopulmonale, allergische 148
  - atypisches 472
  - azinäres 123
  - azinäres, zentripetales 162
  - bei HIV-Infektion 143
  - beim Raucher 189
  - entzündliches (s. auch Pneumonie) 128
  - entzündliches (s. auch Pneumonie), interstitielles 152
  - entzündliches (s. auch Pneumonie), peribronchioläres 153
  - eosinophiles 143, 147, 738, 754
  - eosinophiles, Asthma bronchiale 149
  - eosinophiles, medikamentös induziertes 148
  - fleckförmiges 153
  - flüchtiges 147, 739
  - Goodpasture-Syndrom 473
  - infektiöses (s. auch Pneumonie) 126
  - interstitielles 123
  - konfluierendes 129, 131, 169
  - Legionellenpneumonie 692
  - nicht infektiöses 143
  - peribronchiales 139
  - peripheres 242
  - pleuranahe 131
  - Resorption 130
  - retikuläres 150
  - retikulonoduläres 161, 163
  - wanderndes 148
  - Karzinom (s. auch Bronchialkarzinom), Screening 66
  - Knoten s. Knoten, pulmonale 123
  - Kompression, ergussbedingte 1008
  - lymphoproliferative Erkrankung, primäre 169
  - Metastasen 172
  - milchglasartige Trübung 156
  - Miliar tuberkulose 694
  - Mittelfeldinfiltrate, schmetterlingsförmige 183
  - Ödem s. Lungenödem 146
  - Parenchymerkrankung, diffuse 124
  - Parenchymkonsolidierung 123, 135
  - segmentale 133
  - Perfusionsszintigrafie 422
  - röntgenologisch weiße 125, 140
  - Rundherd 123, 164
  - arteriovenöses Aneurysma 173
  - beim Raucher 189
  - benigner 164, 169
  - Bronchialkarzinom 167, 189
  - Drahtmarkierung 168
  - Echinokokkose 170–171
  - entzündlicher 170
  - Größe 165
  - Hodgkin-Lymphom 169
  - immunologisch verursachter 170
  - Lymphom, malignes 169
  - maligner 164, 167, 169
  - neoplastischer 164
  - prognostisch relevante Charakteristika 167
  - Punktation 164
  - Resektion 168
  - solider 166
  - solitärer 164, 169, 189
  - subsolider 166
  - Volumetrie 166
  - Rundherde, multiple 171–172
  - Schrumpfung 146, 186
  - Sequestration 179
  - Stauung 182, 220, 222, 224, 244, 459, 760, 987
  - Aortenklappeninsuffizienz 256
  - Aortenklappeninsuffizienz, akute 256
  - Aortenklappenstenose 251
  - bei akutem linksventrikulärem Pumpversagen 1002
  - bei Anstrengung 245
  - Druck 241
  - High-Output-Failure 266
  - Kardiomyopathie 282, 286
  - Mitralsuffizienz 256
  - Mitrastenose 269
  - röntgenologische Zeichen 234
  - Szentigrafie 250
  - tief stehende Grenzen 210
  - Transplantation 163
  - Tuberkulose 134, 485
  - chronische 136
  - exsudative 136
  - fibroproduktive 138
  - postprimäre 136, 693
  - primäre 693
  - Tumor 124
  - benigner 169
  - maligner 167, 1131
  - nekrotisierender 695
  - semimaligner 169
  - Verkalkung 169
  - Überblähung 210
  - Umverteilung 144
  - Verschattung 124, 126
  - apikale, bilaterale 149
  - azinäre 129
  - beim Raucher 189
  - bronchopneumonische 146
  - diffuse 123, 149, 155
  - Dyspnoe 123–124
  - Fieber 123–124
  - fingerförmige 142, 148
  - Hodgkin-Lymphom 169
  - homogene 123
  - Husten 123–124
  - inhomogene 123
  - interstitielle 129
  - keilförmige 145
  - kleinfleckige 159
  - Kollagenose 124
  - lokalisierte 123
  - milchglasartige 123, 133, 141, 152–154, 162
  - Pneumonie 123
  - posterobasale 179
  - rechtes Mittelfeld 178
  - retikulonoduläre 151, 154
  - Röntgenbild 123
  - zentrale Aufhellung 124
  - Volumenreduktion 215
  - Volumenverlust 123, 144, 150
  - Zeichnung
  - lineare 123
  - retikuläre 123
  - Zyste 164, 175
  - Zysten, multiple 163, 175
  - Lungen-Kokzidioidomykose 724
  - Lungenembolie 77, 83, 119, 204, 760, 864, 867, 1097, 1116, 1118, 1216
  - Atelektase 176
  - Befundkonstellation 986
  - Blutgasanalyse 1001
  - chronisch rezidivierende 250
  - Differenzierung vom akuten Myokardinfarkt 1001
  - Labordiagnostik 1217
  - massive 619, 761, 980, 986, 1098
  - Peuritis sicca 1008
  - Pleuraerguss 1008
  - rezidivierende 749
  - Fieber 664
  - Röntgenbild 1001
  - septische 680
  - Thoraxschmerz 980–981, 1179
  - zentrale 146, 864
  - Lungengefäße, Kalibersprung 302
  - Lungenkrankheit 118, 121
  - Abdominalschmerzen 1045
  - chronisch obstruktive 44, 58, 152, 198–200, 205, 207, 211–212, 215–216, 221, 248, 690, 784
  - bakterielle Atemwegsbesiedlung 213
  - exazerbierte 78
  - Müdigkeit 928, 931
  - Orthopnoe 225
  - chronische 138
  - Gewichtsverlust 783
  - Computertomogramm(-grafie), hochauflösende 304
  - Dyspnoe 199
  - Gewichtsverlust 779
  - granulomatöse 159
  - interstitielle (s. auch Pneumopathie, interstitielle) 118, 124, 149
  - Autoimmunerkrankung 150
  - chronische fibrosierende 150
  - familiäre 150
  - granulomatöse 150
  - medikamentös induzierte 150
  - kavernöse (s. auch Kaverne) 173, 176
  - parenchymatöse, diffuse 149
  - Raucher 58
  - restriktive 198–200, 205
  - Spontanpneumothorax 1013
  - Uhrglasnägel 912
  - vaskuläre 198–199
  - Zyanose 296, 305
  - zystische (s. auch Lunge, Zyste) 173, 176
  - Lungenmilzbrand 669
  - Lungenödem 146, 204, 494, 557, 761, 1002
  - akutes 246
  - alveoläres 199, 234, 241
  - hypertoniebedingtes 243

- Lungenödem**
- Aortenklappeninsuffizienz, akute 256
  - Auskultationsbefund 227
  - bei diastolischer Dysfunktion 243
  - Diagnostik 241
  - Herzauskultation 241
  - höhenbedingtes 770
  - infektionsbedingtes 243
  - interstitielles 199, 222, 234, 241
  - intraalveoläres 226
  - kardial bedingtes 199, 220, 240, 762
  - Thoraxbild 242
  - lokalisiertes 144
  - Mitralsuffizienz, akute 243, 260
  - Mitralklappenstenose 268
  - nach Gasexposition 143
  - narkotikabedingtes 243
  - neurogenes 243
  - Niereninsuffizienz, chronische 458–459
  - Rechtsherzkatheter 242
  - Stauungspneumonie 144
  - Ursache 242
  - kardiale 242
- Lungenvenen, total falsch mündende** 306
- Lunula**
- dreieckförmige 912
  - rote 909
- Lupus**
- erythematodes discoides 893, 910, 1209
  - chronischer 885, 901
  - erythematodes profundus 893, 902
  - erythematodes, hypertrophischer 902
  - erythematodes, systemischer 731, 876, 888, 898, 1150, 1156, 1227
  - Autoantikörper 731–733, 1208
  - Blutbild 733
  - Diagnoskriterien 733
  - Endokarditis 706
  - Fieber 664
  - Glomerulopathie 465
  - Hautbefall 667, 902
  - Hautveränderung 732, 901
  - HLA-Assoziation 734
  - Krankheitsaktivität 734
  - Laborbefunde 732
  - Laboruntersuchungen 1209
  - Liquoruntersuchungsbefund 681
  - Lungenbeteiligung 154, 733
  - medikamentös bedingter 732, 734, 1209
  - medikamentöse Trigger 902
  - Meningitis 683
  - Nierenbeteiligung 732
  - Niereninsuffizienz, chronische 455
  - Perikarditis 1005
  - Pleuraerguss 1011
  - zentralnervöse Symptome 733
- pernio 187
  - vulgaris 895, 908
  - Lupus-Antikoagulans** 867, 1234, 1238
  - falsch pathologisches 865
  - Lupus-erythematodes-ähnliches Syndrom, medikamentenbedingtes** 904
  - Lupus-Nephritis** 463
  - Luzidität** 628
  - Luziditätsstörung** 628–629
  - LV-Strain** 253
  - Lyell-Syndrom** 884, 892
  - Lyme-Arthritis** 710, 1150, 1154
  - Lyme-Borreliose** 709, 758, 1156
  - Serologie 709
  - Lyme-Karditis** 710
  - Lymphabflussstörung** 1011
  - Lymphadenitis** 98, 840, 1121
    - abszedierende 105, 678
    - Adenovireninfektion 689
    - chronische 106
    - Filariose 729
    - generalisierte 677
    - granulomatöse 677
    - Histoplasmose 724
    - inguinale, abszedierende 713
    - Katzenkratzkrankheit 677
    - Kikuchi-Fujimoto-Erkrankung 679
    - mesenterica 1021
    - Mycobacterium-scrofulaceum-Infektion 139
    - Mykobakterieninfektion 678
    - nekrotisierende 679
    - Pasteurellose 715
    - Pest 678
    - Tularämie 678
    - zervikale 95–97, 107, 687, 1256
  - akute 106
  - chronische 106
  - Lymphadenopathie** 803, 823, 838, 842
  - angioimmunoblastische 722
  - beim Kleinkind 678
  - Brucellose 714
  - Dengue-Fieber 729
  - generalisierte 713, 716, 840, 848
  - hiläre 137
  - HIV-Infektion 716
  - Katzenkratzkrankheit 669, 676, 840
  - Kawasaki-Syndrom 678
  - lokalisierte 840
  - Lues I 713, 840
  - Lues II 713
  - mediastinale 137, 161
  - Morbus Whipple 699
  - multiple Lokalisationen 838
  - Nezelof-Syndrom 746
  - periphere 844
  - generalisierte 851
  - POEMS-Syndrom 852
  - Pseudotumor, entzündlicher 679
  - rasch progrediente 841
  - retroperitoneale 679
  - sexuell übertragbare Krankheit 711
  - Sinushistiozytose 679
  - Triage 841
  - Trypanosomose 730
  - ungeklärter Ursache 678
  - zeckenstichassoziierte 669
  - zervikale 678–679
  - Mononukleose, infektiöse 688
  - Lymphangiektasie, intestinale** 382, 764
  - Lymphangioleiomyomatose** 150, 155, 163, 1011
  - Lymphangiomi, zervikales** 104
  - Lymphangiopathie, obliterierende** 768
  - Lymphangiosis carcinomatosa** 160
  - Lymphangitis** 676, 1096, 1121
    - Filiariose 729
    - rezidivierende 767
  - Lymphfistel** 767–768
  - Lymphgefäß**
    - Aplasie 767–768
    - Erkrankung 1095
    - Erweiterung 767
    - Hypoplasie 767
    - Klappeninsuffizienz 767
  - Lymphknoten**
    - Alkoholschmerz 851
    - apparative Diagnostik 839
    - Biopsie 101, 110, 678, 839–840, 844
      - Sarkoidosenachweis 187
      - Tuberkelbakteriennachweis 193
    - Durchbruch, Primärtuberkulose 136
    - Histologie 838
    - Hyperplasie, angiofollikuläre s. Castleman-Erkrankung 678
    - Infektion 677
    - Konglomerat 110
    - Metastase 838
    - Frühdiagnose 101
    - kaudojuguläre 109
    - kraniojuguläre 109
    - mediojuguläre 109
    - submandibuläre 109
    - zystisch veränderte 103
    - Palpation 839–840
    - schmerzende 930
    - Tumorbulk 844
    - Vergrößerung s. Lymphknotenvergrößerung 838
    - zervikale s. Halslymphknoten 94
  - Lymphknotensyndrom, mukokutanes s. Kawasaki-Syndrom** 890
  - Lymphknotentoxoplasmose** 715
  - Lymphknotentuberkulose**
    - abszedierende 195
    - zervikale 103, 676, 678
  - Lymphknotenvergrößerung** 838, 845, 1121
    - asymmetrische schmerzlose 676
    - axilläre 838
    - Clinical Pathway 841
    - entzündliche 109
    - Fieber 676
    - generalisierte 676
    - nicht infektiös bedingte 676
    - nicht infektiös bedingte 676
    - Hyper-IgD-Syndrom 741
  - indolente 844
  - inguinale 677, 838
  - intraabdominale 838
  - Katzenkratzkrankheit 677, 908
  - Kawasaki-Syndrom 678
  - Leishmaniose 727
  - Leukämie, akute, lymphatische 825
  - lokalisierte 676
  - Lupus erythematoses, systemischer 732
  - Malignitätskriterien 109
  - Müdigkeit 924
  - Mykobakteriose 678
  - okzipitale 676
  - Pest 678
  - regionale 838
  - retroperitoneale 838
  - Röteln 671
  - thorakale 838
  - Toxoplasmose 677
  - Tularämie 678
  - tumoröse 109
  - ungeklärter Ursache 678
  - zervikale 96–97, 106, 838
    - asymmetrische schmerzlose 676, 678
    - schmerzhafte 676
  - Lymphödem** 759, 761, 766, 1121
  - chylöses 767
  - familiär-kongenitales 767
  - irreversibles 767
  - primäres 767
  - sekundäres 767
  - Yellow-Nail-Syndrom 767, 913
  - Lymphografie** 767
  - Lymphogranuloma**
    - inguinale 840
    - venereum 372, 677, 713
  - Lymphohistiozytose, hämophagozytische, familiäre** 749, 834
  - Lymphom** 895, 901
    - anaplastisch großzelliges 847
    - B-lymphoblastisches 844, 847
    - CD20-positives 851
    - diffus großzelliges 849
    - Erythem 667
    - folliculäres 846, 848–849
    - Zentroblastenanteil 849
    - gastrointestinales 219
    - Helicobacter-pylori-induziertes 849
    - intermediäres 851
    - Lugano-Klassifikation 847
    - lymphoplasmozytisches 845, 857
    - malignes 96, 796, 838, 844
    - Blutbild 844
      - Chemotherapie 850
      - diffus großzelliges 850
      - Dünndarm 1055
      - extranodaler Befall 844
      - Fieber 664
      - Gesamtlymphozytenzahl 848
      - Halslymphknoten 110, 1256
      - Immundefekt 745
      - indolentes 847
      - Leberinfiltration 428
      - leukämischer Verlauf 844, 847

## Sachverzeichnis

- Lymphom, malignes**
- Magen 1054
  - Pleuraerguss 1013
  - Tumorlast 845
  - WHO-Klassifikation 844
  - zytogenetische Veränderungen 844
  - PET-CT-avides 847
  - reifzelliges 847
  - langsam wachsendes 844
  - retroperitoneales 664
  - splenisches 845
  - T-lymphoblastisches 845
  - zerebrales, primäres 687
- Lymphomonozytose**
- Mononukleose, infektiöse 688
  - Mumps 679
  - Zytomegalie 689
- Lymphomyeloproliferative Erkrankung** 696
- Lymphoproliferation**
- EBV-positive 846
  - nicht klonale generalisierte 678
- Lymphoproliferative Krankheit** 188, 742, 770
- Anti-C-1-Inhibitor-Antikörper 747
  - der Lunge, primäre 169
  - Immundefekt 745
- Lymphozytäre Reaktion** 708, 754
- Lymphozyten** 754
- atypische 688
  - Immunphänotypisierung 826, 848, 857
  - Liquor cerebrospinalis 681, 684
  - Pleurapunktat 1010
- Lymphozytide Reaktion** 755
- Lymphozytopenie** 383, 798
- absolute 755
  - Hodgkin-Lymphom 188
  - Immundefekt, kombinierter, schwerer 746
  - Miliartuberkulose 694
  - relative 679, 755
- Lymphozytose** 754, 798, 848
- Viruskrankheit 708
- Lynch-Syndrom** 376
- Lyssa** 715
- M**
- M-Typ-Phospholipase-A2-Rezeptor, Antikörper** 439
- Macula, amelanotische** 885
- Madelung, Morbus** 107
- Magen**
- Ausgangstenose
  - gallensteinbedingte 1036
  - ulkusbedingte 1051
  - Erosion 1051
  - Frühkarzinom 1052
  - Karzinom 749, 901, 1049, 1051–1052, 1211
  - Beschwerden 1052
  - Prävalenz 59
  - Primärmarker 1213
  - ulzeriertes 1052
  - Leiomyom 1055
- Lymphom 1054
  - Oberflächenkarzinom 1052
  - Obstruktion 338
  - operierter 1056
  - Perforation 1037
  - Polypen s. Polyposis ventriculi 1055
  - Resektion 1056
  - Teilverlagerung in den Thoraxraum 1055
  - Ulkus s. Ulcus ventriculi 1051
  - Varizen 419
  - Volvulus 1055–1056
- Magen-Darm-Beschwerden, funktionelle** 57
- Mageninhaltaspiration** 342
- Magensaftaspiration** 134
- Magensäure, fehlende** 810
- Magenstumpf, Karzinom** 1056
- Magnesium** 528, 1231
- gastrointestinaler Verlust 1231
  - Konzentration, totale, im Serum 528
  - Retention 541
  - Verteilungsstörung 539
  - Zufuhr 540
  - mangelhafte 1231
  - therapeutische 540
- Magnetresonanzangiografie, Nierenarterienstennennachweis** 556
- Magnetresonanzcholangiografie** 401, 405, 1061
- Magnetresonanzcholangiopankreatikografie** 401, 1061
- Magnetresonanztomografie** 405, 663
- bei Halsschwellung 101, 108
  - bei Kopfschmerzen 964
  - Dünndarmuntersuchung 374
  - Fettgewebe 108
  - kardiale 238, 303
  - koronare Herzkrankheit 993
  - kranielle 580, 637, 970
  - Osteomyelitisnachweis 676
  - Osteonekrosenachweis 1133
  - Phäochromozytomnachweis 560
- Majocchi-Granulom** 896
- Major Depression** 942
- bei Interferontherapie 957
  - nach Hirnschlag 957
  - somatische Symptome 949
- Major-Hämoptoe** 118–119, 122
- Bronchiektasen 217
- Makro-Reentry-Mechanismus** 326
- Makroalbuminurie** 442
- Makroamylasämie** 1065
- Makroangiopathie bei Diabetes mellitus** 1114
- Makroglobulinämie** 856–857
- Makroglossie** 791, 915
- Makrohämaturie** 444, 469, 486
- asymptomatiche 466
- Makrophageneinschlüsse, PAS-positive** 382, 699
- Makrosomie, neonatale** 1251
- Makrothrombozytopenie, mediterrane** 875
- Makrozephalie** 906
- Makrozytose, erythrozytäre** 813
- Malabsorption** 378–379, 744, 1142
- bei chronischer Niereninsuffizienz 458
  - Hypophosphatämie 537
  - Morbus Crohn 373
  - Vitamin-D<sub>3</sub>-Mangel 533
- Malabsorptionssyndrom** 1221, 1234
- Kleinwuchs 793
- Malaria** 45, 663, 725, 751, 1227, 1236
- Diarrhö 699
  - Fieberverlauf 726
  - Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel 816
  - HbS-Träger 812
  - Labordiagnostik 1228
  - quartana 725–726
  - tertiana 725–726
  - tropica 725–726
- Malassimilationssyndrom** 378
- Maldigestion** 378, 458
- Malformation**
- arteriovenöse, pulmonale 173
  - kapilläre 907
  - spinovaskuläre 1084
  - vaskuläre 95, 100
- Maligne Erkrankung** 1229
- bei chronischer Niereninsuffizienz 460
  - Clostridienseptikämie 706
  - Fieber 664
  - hämatologische, Fieber 653
  - Hyperkalzämie 535, 1227
  - intestinal 379
  - Sepsis 704
- Mallampati-Score** 936
- Mallory-Weiss-Syndrom** 341–342, 1053
- Malnutrition** 782
- bei chronischer Niereninsuffizienz 458
  - Erbrechen, chronisches 342
  - Vitamin-D<sub>3</sub>-Mangel 533
- MALT-Lymphom** 848
- Malteserkreuze im Urinsediment** 447, 463
- Malum perforans** 899, 1114
- Mamillardistanz, große** 793
- Mammaatrophie** 579, 910
- Mammakarzinom** 1015, 1168, 1211
- Bestrahlung 143–144
  - Pleuraerguss 1011
  - Tumormarker 1213
  - Vorsorgeuntersuchung 67
- Mammografie** 67
- Manchester Triage System** 73–74
- Mangelernährung** 1218
- Mangelkrankheit, Kardiomyopathie** 273
- Manie** 941
- Anamnese 948, 954
  - Manometrie 344
- Mantelzellymphom** 846
- Mantoux-Test** 135, 193
- MAP-Kinasen-Mutation** 833
- Marburg-hämorrhagisches-Fieber** 673
- Marburg-Virus** 672–673
- Marfan-Syndrom** 786, 790, 900, 1139
- Aneurysma 1111
  - Aortenaneurysma 1111
  - Aortendissektion 1007
  - Aortenklappeninsuffizienz 259
- Marginalzonen-B-Zell-Lymphom**
- extranodales, MALT-Typ 846, 849
  - nodales 846
  - splenisches 845
- Marmorknochenkrankheit** 1130
- Martorell-Ulkus** 896
- Maschendrahtfibrose, hepatische** 414
- Maschinengeräusch, intrathorakales** 300
- Masern** 670, 908
- Encephalomyelitis, disseminierte, akute 686
  - Lymphknotenschwellung 676
  - Pneumonie 140
- Masernexanthem** 666, 671
- Masernpneumonie** 140
- Masked Hypertension** 549
- Masse** 164
- Massenanfall, präklinische Versorgung** 73
- Mastoiditis** 683
- Mastozytose** 887, 1130
- systemische 384, 887–888
- Maturity Onset Diabetes of the Young** 1250
- Maximizer** 43
- May-Hegglin-Zytosplasmaanomalie** 753
- May-Thurner-Syndrom** 1118
- MB-Fraktion der Creatinkinase** 998
- McBurney-Punkt, druckschmerhafter** 1036
- MDRD-Formel (Modification-of-Diet-in-Renal-Disease-Formel)** 439
- Mechanikerhände** 734, 902
- Mechanorezeptoren** 570
- Meckel-Divertikel** 1036
- Mediaikalzinose** 1107
- Medianekrose**
- idiopathische 1007
  - zystische 790
- Mediasklerose** 1103, 1107
- Mediastinal Bulb** 825
- Mediastinalphlegmone** 195
- Mediastinaltumor** 169, 180, 193
- Fieber 195
  - leukämischer 195
  - maligner 194
- Mediastinalverbreiterung** 180–181, 193, 196
- doppelseitige 196
  - tumorbedingte 180
- Mediastinalverschattung** 193–194
- Mediastinitis** 105
- Mediastinoskopie**
- Lymphom, malignes 188
  - Sarkoidosenachweis 187

- Medikamente (s. auch Arzneimittel)  
 - affektive Störung 943  
 - allergisierende 903  
 - Angioödem 897  
 - Anorexie 785  
 - aplastische Anämie 816  
 - Asthma bronchiale 209  
 - Atemregulationsstörung 289  
 - Bewusstseinsstörung 630  
 - Chemotaxisstörung 747  
 - Cholestase 425  
 - Diarröh 369  
 - Dysrythmie 625  
 - Erbrechen 338  
 - ergotamintartrathaltige 1112  
 - Fieber s. Arzneimittelfieber 749  
 - Folsäuremangel 814  
 - Gastritis 1029  
 - Gewichtsverlust 779  
 - Gewichtszunahme 773, 776  
 - Hämostasestörung 860, 870  
 - Harntraktbeeinflussung 490  
 - Hautveränderung 903  
 - hepatotoxische 696  
 - Hypersensitivitätsreaktion, dosisunabhängige 476  
 - Hypertonie 552, 566  
 - Hypertriglyceridämie 1275  
 - Hypoglykämie 640, 642  
 - Hypothyreose 1263  
 - Hypotonie 571  
 - idiosynkratische Reaktion 413  
 - Interaktion 877  
 - intrinsische Reaktion 413  
 - Kardiomyopathie 283  
 - Lungenfibrose 155  
 - magnesiumhaltige 1231  
 - Methämoglobinämie, toxische 311  
 - Mikroangiopathie, thrombotische 880  
 - Missbrauch, Screening 951  
 - mit ADH-ähnlicher Wirkung 507  
 - mit ADH-stimulierender Wirkung 507  
 - Mundschleimhautveränderung 915  
 - Nachtschweiß 662  
 - Natriumkonzentration im Serum 1233  
 - Nebennierenrindeninsuffizienz 578  
 - Nebenwirkungen 48, 895  
 -- akneiforme 904  
 - Nephritis, tubulointerstitielle 476  
 - nephrotoxische 451–452  
 - obstipationsauslösende 386, 389  
 - pneumotoxische 150  
 - Porphyriattacke 1042  
 - Porphyrieauslösung 1041  
 - Prolaktin, erhöhtes 1236  
 - Restless-Legs-Syndrom 935  
 - SLE-Auslösung 732  
 - strumogene 1257  
 - Tachykardie 323
- Thrombozytenfunktion 875–876  
 - Thyreoiditisauslösung 1262  
 - Überdosierung 244  
 - Urinkristalle 448  
 - vorgetäuschte Meläna 1053
- Medikamentenfieber s. Arzneimittelfieber 657
- Medikamentenübergebrauchskopfschmerzen 974
- Mediterranean Fever Gene 740
- Medizin, angemessene 44
- Medulla-oblongata-Infarkt 1084
- Mefenaminsäure 647
- MEFV-Gen 1038
- Megakapillaren 1115
- Megakaryopoese
- Cluster-Bildung 832
  - gesteigerte 832
  - insuffiziente 799, 834
  - neoplastische Veränderung 828
- Megakaryozyten, abnorm große 834
- Megakolon 369, 390, 394
- Chagas-Krankheit 730
  - toxisches 364, 371
- Megaösophagus 196, 354
- MEGX-Test 403
- Mehrphasen-CT 489
- Mehrzeilen-Spiral-CT 994
- Meige-Lymphödem 767
- Meigs-Syndrom 1011
- Meläna 726, 1040, 1053
- Einflussfaktoren 1053
- Melanom, malignes 61, 441, 893, 913
- Metastase 893
- Melanonychia striata 913
- Melanose 426
- Melanozytentstimulierendes Hormon 577
- Melatonin-Profil-Bestimmung 930
- Melioidose 730
- Melkerknoten 673
- Melkersson-Rosenthal-Syndrom 769, 884, 915
- Membran, alveolar-kapilläre, Schäden 242–243
- Membranopathie, erythrozytäre, hereditäre 817
- Membranrezeptordefekt 877
- Membranskelett, erythrozytäres 817
- MEN I (multiple endokrine Neoplasie Typ I) 1144
- MEN II (multiple endokrine Neoplasie Typ II) 561
- Ménétrier, Morbus 764, 1049
- Ménière, Morbus 338, 588, 592–593, 607
- Meningoem 906
- intrakranielles 970
  - spinale 1086
- Meningeosis neoplasica 968
- Meningismus 680, 962, 964–965
- Adenoviruspneumonie 139
  - Arteria-spinalis-anterior-Syndrom 1084
  - Empyem, subdurales 687
- Leptospirose 684
- Liquoruntersuchung 680
- schlagartig einsetzender 682
- Subarachnoidalblutung 636, 968
- Meningitis 965–966
- Abgrenzung von der Enzephalitis 685, 968
  - Allgemeinzustand 683
  - Arbovirusinfektion 716
  - aseptische 678, 685, 740
  - bakterielle 637, 682, 968–969
  - antibiotisch anbehandelte 682–683
  - basale 684
  - bei Neugeborenen 683
  - Borreliose 710
  - Capnocytophaga-canimorsus-Infektion 715
  - Cryptococcus-neoformans-Infektion 685
  - eitrige 744
  - Enterovireninfektion 683
  - Fieber 968
  - foudroyante 968, 973
  - granulomatöse 682
  - Kopfschmerzen 968
  - Leptospirose 684
  - Liquoruntersuchungsbefund 681–683
  - luica 684
  - Mumps 679, 684
  - neoplastische 682
  - Protozoeninfektion 685
  - purulente 683
  - seröse 682–683, 689
  - chronische 685
  - tuberculosa 684, 968
  - viral bedingte 681–683, 968
- Meningoenzephalitis 637, 1215
- Borreliose 684, 710
  - HIV-Infektion 686
  - Lues III 713
  - Naegleria-fowleri-Infektion 685
  - postinfektiöse 682
  - Trypanosomose, afrikanische 730
- Meningokokken, septische Metastasierung 705
- Meningokokkenbakteriämie 682
- Meningokokkenmeningitis 682, 751
- fulminante 682
- Meningokokkensepsis 870, 908
- Petechien 666
- Meningokokkenseptikämie 682
- Meningoradikuloneuritis, infektiöse 1081
- Meningozole 194
- Menkes-Syndrom 1228
- Menopause 1220
- Menorrhagie 825, 875
- Meralgia paraesthesia 1073, 1078, 1092, 1179
- Merkfähigkeitsstörung 629
- Mesaortitis luetica 713, 1006
- Mesenterialarterienstenose 1108
- Mesenterialinfarkt 458, 1021, 1035, 1038, 1215
- nicht okklusiver 1039
- Mesenterialvenenthrombose 864, 867, 1039
- Mesenterialvenenverschluss 832
- Mesoblasttumor 194
- Mesotheliom 159
- berufsbedingtes 60
- Messung, urodynamische 490
- Metaanalyse 51
- Beurteilungskriterien 51
- Metabolisches Syndrom 414, 557, 563, 991, 1250
- Metalldämpfe, Pneumonie 143
- Mettalrrauchfeber 60, 157
- Metanephrine
- freie, im Plasma 560
  - im Urin 560
- Metapneumovirusinfektion 690
- Metastasen, septische 704–705
- Meteorismus 416, 1067
- Milchintoleranz, erworbene 377
- Methämaglobinämie
- erworbene 311
  - hereditäre 305, 311
  - medikamentös bedingte 311
  - toxische 305, 311
- Methämaglobinbildnerintoxikation 904
- Methanolintoxikation 648, 1208, 1232
- Methotrexat, Dihydrofolatreduktasehemmung 814
- Methylenblau 311
- Methylmalonat 813
- Metroragien 825
- Microlithiasis alveolaris 155
- Middle East Respiratory Syndrome 693
- Coronavirus 140
- Migräne 338, 340, 592, 962, 965, 971, 988
- Anfallsauslöser 972
  - Aura 973
  - ohne Kopfweh 973
  - bei multipler Sklerose 973
  - Bewusstseinsstörung 637
  - chronische 974
  - hemiplegische 973–974
  - mit Hirnstamm-Aura 973
  - ohne Aura 972
  - ophthalmoplegische 973–974
  - retinale 973
  - vestibuläre 609
- Migräneattacke 973
- zervikaler Trigger 971
- Mikro-Bubbles 238
- Mikroalbumin-Teststreifen 442
- Mikroalbuminurie 442, 466, 554
- Mikroaneurysmen 1105, 1115
- Mikroangiopathie
- diabetische 1096, 1114
  - Kollagenkrankheit 1115
  - lymphatische 765
  - thrombotische 860, 879
  - disseminierte 474
  - medikamentenassoziierte 880
  - sekundäre 879
- Mikroembolien, septische 707, 906
- Mikrofilariae 729
- Mikrofilarien 147, 729

## Sachverzeichnis

- Mikrohämaturie 444, 469, 486
  - asymptomatische 467
  - glomeruläre 453, 462
  - nicht glomeruläre 467
  - Urinbefundkonstellation 448
- Mikroinfarkte, zerebrale 957
- Mikromegakaryozyt 830
- Mikropolyadenopathie 676
- Mikrosporidiose 699
- Mikrostomie 1168–1169
- Mikrothrombenembolisation 251
- Mikroulzeria 1115
- Mikrozirkulationsstörung 819, 832, 860, 878
  - akrale 1115
- Mikrozytose, erythrozytäre 810–811
- Miktionsanamnese 489
- Milch-Alkali-Syndrom 536, 898, 1212, 1234
- Milchglastverschattung, pulmonale 166–167
- Milchintoleranz, erworbene 377
- Miliarertuberkulose 136–137, 694
  - chronische 694
  - Leberbefall 694–695
  - pulmonale 694
  - Splenomegalie 697
- Milz
  - Abszess 701
  - Abszesse, multiple 723
  - Granulome 677
  - Größe 839
  - Leukämie, chronische, myeloische 831
  - Infarkt 1040
  - palpable 839
  - Ruptur 1040
  - Vergrößerung s. Splenomegalie 839
- Milzbrand 60, 668–669, 908
  - gastrointestinale Manifestation 134
  - Pneumonie 134, 692
- Mimikstarre 1168
- Mineralisationsdefekt 1140–1141, 1145
- Mineralokortikoide 510
  - Exzess 558–559
  - Mangel 500, 576, 1238
  - hyperchlorämische metabolische Azidose 524
  - Überschuss 510
  - metabolische Alkalose 525
  - mit tiefem Aldosteronspiegel 496
- Mineralokortikoidhypertonie 557
- Mineralokortikoidresistenz 500
- Minimal-Change-Disease 463–464
- Minor-Hämoptoe 118, 122
- Mischkontinenz 489
- Mischstaubpneumoniose 60
- Mischzustand, bipolarer 942
- Miserere 1034, 1036
- Missemfindungen 1078, 1080
- Mitomycin C, mikroangiopathische Hämolyse 819
- Mitralanulus
  - Dilatation 246, 264, 283
- Verkalkung 262–263
- Mitralinsuffizienz 261, 283
  - akute 239, 260
  - Herzinsuffizienz 239
  - Lungenödem 243, 260
  - Schock 244, 260
  - Sehnenscheidenruptur 264
  - Auskultationsbefund 229, 231
  - bei linksventrikulärer Dilatation 246
  - bei Mitralstenose 269
  - chronische 256, 261–262
  - Operationsindikation 261, 263
  - Endomyokardfibrose 281
  - Geräusch 262
  - Herzkonfiguration 262
  - Mitralklappenprolaps 264
  - nach Myokardinfarkt 1002
  - präkordiale Pulsation 228
  - Schwirren, thorakales 228
  - stumme 243
  - systolische Vorwärtsbewegung des vorderen Mitralsegels 246, 274–275
  - traumatisch bedingte 264
- Mitralklappe
  - Durchflussbehinderung, vorhofmyxombedingte 270
  - fallschirmartige 264
  - künstliche 229
  - myxomatöse 244
  - Öffnungsfläche 268–269
  - Prolaps 261, 264
  - Echokardiografie 264
  - Mitralsuffizienz 264
  - Schmerzen 980
  - Schluss, vorzeitiger 256
- Mitralklappenprolapsyndrom 790
- Mitralklappöffnungston 229–230, 268
- Mitralsegel
  - Abriss 239
  - Degeneration, mukoide 264
  - Doming 269
  - inkompletter Schluss 264
  - Prolaps, systolischer 229
  - strukturelle Veränderung 264
  - vorderes, systolische Vorwärtsbewegung 246, 273–276
- Mitralstenose 161, 267, 582
  - Auskultationsbefund 231
  - Echokardiografie 269
  - EKG-Befund 268
  - Gesichtsfarbe 884, 905
  - Herzkonfiguration 262
  - Klappenöffnungsfläche 268–269
  - mit Mitralsuffizienz 269
  - rheumatische 257, 267
  - Röntgenbild 269
- Mitralvalvuloplastie 269
- Mitralvitium, Herzkonfiguration 262
- Mittelgesichtsrötung 884
- Mittelhirneinklemmung 639
- Mittellappenatektase 178
- Mittellappensyndrom 178
- Mittelliniendefekt 794
- Mittelmeerfieber 59, 664
  - familiäres 458, 740–741, 1038
- Mittelstrahlurin 440
- Mixed connective Tissue Disease 731, 1169
  - Autoantikörper 731, 1209
- Mobitz-AV-Block 322
- Modification of Diet-in-renal-Disease-Formel 439
- MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) 1250
- Molluscipoxviren 673
- Molluscum contagiosum 673
- Monarthritis 1151
- Mondor-Krankheit 1015, 1116
- Monitoring, invasives 85
- Mononeuritis multiplex 149, 737
- Mononucleosis-infectiosa-Pneumonie 140
- Mononukleose 666, 671, 676
  - infektiöse 688, 851
  - Lymphadenopathie 688, 840
  - Leberenzyme 695
  - lymphozytäre Reaktion 708
- Mononukleose, infektiöse 107, 851
- Mononukleoseähnliches Krankheitsbild 671–672, 688
  - HIV-Infektion 716
  - Zytomegalievirusinfektion 689, 709
- Monozyten 747, 754
  - Ehrlichienbefall 710
- Monozytose
  - infektiöse 754
  - Miliarertuberkulose 694
- Morbidity 57
- Morgagni-Hernie 179
- Morgagni-Syndrom 1131
- Morganella morganii 706
- Morgencortisol 581
- Morgensteifigkeit 1151, 1157, 1173
- Morgenurin 440
- Morpheaa 903
- Mortalität 57
- Morton-Metatarsalgie 1092
- Morula 710–711
- 45,X/46,XX-Mosaik 791
- Mounier-Kuhn-Syndrom 219
- MPL-W515K/L-Mutation 834
- MR-Angiografie 108, 1097, 1104–1105
- MR-Enterografie 344
- MR-Perfusionsuntersuchung 994
- MR-Phlebografie 1097
- MR-Sialografie 110
- Mucoid Impaction 147
- Müdigkeit 920, 947
  - Abklärungsstrategie 924
  - Anamnese 924–925, 927
  - Babesiose 710
  - chronische 748, 921, 930
  - idiopathische 921, 932
  - Herzinsuffizienz 226
  - Hypertonie, pulmonalarterielle 248
  - Infektionskrankheit 662
  - Klassifikation 921
  - Labordiagnostik 927
  - Leitsymptom 924
  - Leukämie, chronische, myeloische 831
- Muskelkrankheit 1206, 1214, 1229, 1232
  - kongenitale 1215–1216
- Muskelhypertrophie bei der Frau 910
- Muskelpumpeninsuffizienz 1119
- Muskelschmerz 930, 1081
  - Babesiose 710
  - belastungsbedingter 1014
  - Bornholm-Krankheit 689
  - Dengue-hämorrhagisches-Fieber 729
  - Ehrlichiose 710
  - Gelbfieber 729
  - Influenza 690

- lokalisierter, mit Fieber 668
  - Lupus erythematoses, systemischer 732
  - medikamentös bedingter 732
  - Malaria 726
  - Mittelmeerfieber, familiäres 741
  - Müdigkeit 924
  - Pneumonie, organisierende, kryptogene 152
  - Purpura-Arthralgie-Nephritis-Syndrom 739
  - SARS 140, 693
  - Sweet-Syndrom 667
  - Toxocara-Erkrankung 715
  - Trichinose 715
  - Viruskrankheit 708
  - Muskelschwäche 201
    - Cushing-Syndrom 561, 563
    - Dermatomyositis 734
    - Herzinsuffizienz 226
    - Hyperkalzämie 530
    - Hyperthyreose 1259
    - Hypophosphatämie 530
    - Morbus Addison 577
    - Porphyrie 1041
    - Sklerodermie 1168
    - Vitamin-D-Mangel 1141
  - Muskelzelluntergang 1235
  - Mutationsstimmstörung 115
  - Mutismus, akinetischer 629
  - Muzinose 893
  - Myalgie s. Muskelschmerz 689
  - Myasthenia gravis 192, 1215
    - okuläre 599
    - pseudoparalytische 592, 599
  - Mycobacteria other than Tubercolosis s. Mykobakterien, atypische 134
  - Mycobacterium
    - avium-intracellularare 139
    - bovis 693
    - kansasii 139
    - leprae 669
    - marinum 667, 669, 695
    - tuberculosis 693
    - ulcerans 668–669
  - Mycobacterium-avium-Komplex 695
    - Pneumonie 129
  - Mycobacterium-tuberculosis-Komplex 134
  - Mycoplasma-pneumoniae-Infektion 132, 691–692
    - Exanthem 667
  - Mycosis fungoïdes 846, 851
  - MYD88-Signalweg-Inhibitor 857
  - Mydriasis 599
  - Myelitis, transverse 733
  - Myeloblastenzahl 828
  - Myelodysplastisches Syndrom 798, 802, 813, 823, 828
    - Anämie 803
    - chemotherapiebedingtes 828
    - hypoplastisches 816
    - International Prognostic Scoring System 830
    - Leukämie, akute myeloische 826
    - mit isolierter Deletion 5q 829
    - radiotherapiebedingtes 828
  - unklassifiziertes 829, 831
  - WHO-Klassifikation 829
  - Zytogenetik 829
  - Myelofibrose, primäre 833
    - prognostische Scores 833
  - Myelom, multiples 455, 458, 803, 845, 848, 852, 901, 972, 1123, 1138
    - Amyloidose 855
    - asekretorisches 852
    - Blutbild 853
    - Diagnose 855
    - Knochenmarkbefund 854
    - Lungenbeteiligung 170
    - Serumprotein Elektrophorese 852, 854
    - Skelettvänderungen 853
    - Stadieneinteilung 856
  - Myelonkompression 1156
  - Myelopathie 609, 1078
    - bei HIV-Infektion 686
  - Myeloperoxidase 747
  - Myeloproliferative Erkrankung 901
  - Myeloproliferatives Syndrom 1114, 1215
    - Budd-Chiari-Syndrom 424
  - Myelose, funikuläre 1079, 1084
  - Mykobakterien
    - atypische 134, 139, 694, 908
    - im Gelenkpunktat 675
    - Meningitis 682
    - nicht tuberkulöse 667, 669
    - tuberkulöse 134
  - Mykobakteriose 128, 678
    - atypische 138
    - Immundefizienz, zelluläre 722
    - nicht tuberkulöse 669, 694
    - beim Kind 678
  - Mykoplasmenpneumonie 132
  - Mykose
    - systemische 663, 667
    - tiefe 895
  - Myogelose 1014
  - Myoglobin 223, 998, 1232
  - Myoglobinurie 441, 444, 487
  - Myokard
    - Fibrose 282
    - Hypertrophie 255
    - Ischämie 223, 243
    - Angina pectoris 990
    - beim älteren Menschen 987
    - Elektrokardiogramm 999
    - Emotionseinfluss 991
    - relative 988–989
    - stumme 987, 989–990
    - subendokardiale 993
    - Thoraxschmerzen 986–987
    - transmurale 993, 999
    - Kontraktilität 255
    - Abnahme 246, 261
    - Störung akute 239
    - Kontraktionschwäche 281
    - MR-Perfusionssuntersuchung 994
    - Narbe 994
    - Elektrokardiogramm 999
    - Nekrose 999
    - Szintigrafie 993
    - Verlust 996
    - Zweischichtigkeit 285
  - Myokardinfarkt 77, 83, 204, 220, 338, 996, 1031, 1214, 1218, 1229, 1232, 1243
    - akuter (s. auch Koronarsyndrom, akutes) 146, 619, 999, 1001
    - älterer 1001
    - Angststörung 946
    - anteroseptaler 1001
    - Befundkonstellation 986
    - bei Frabry-Krankheit 899
    - Elektrokardiogramm 999–1000
    - Enzymverlauf 998
    - Fieber 999
    - Herzrhythmusstörung 323, 329, 999
    - Hypotonie 1002
    - inferiorer 999–1001
    - Kammerflimmern 329
    - LDL-Cholesterin-Spiegel 1270
    - linksventrikulärer 244
    - Lokalisation 999
    - mechanische Komplikationen 244
    - mit ST-Hebung 999
    - Mitralsuffizienz, akute 1002
    - Perikarditis 1002–1003
    - rechtsventrikulärer 244
    - Schmerzausstrahlung 1045
    - Schock 244, 1002
    - ST-Hebung 79
    - subendokardialer 994
    - Thoraxschmerz 980–981, 1002
  - Myokarditis 285, 684, 689, 695, 1229
    - Chagas-Krankheit 730
    - Diphtherie 688
    - Elektrokardiogramm 1003
    - eosinophile 281
    - fulminante 286
    - Herzensuffizienz 245
    - Kawasaki-Syndrom 678
    - Labordiagnostik 1216, 1244
    - virale 282
  - Myopathie 1215–1216
  - Myopie 790
  - Myosin 245, 274
  - Myositis epidemica 689
  - Myringitis s. Trommelfellentzündung 692
  - Myxödem 244, 764, 882
    - diffuses 884
    - Kindesalter 1262
    - Pleuraerguss 1011
    - prätabiales 900, 1258, 1260
  - Myxödemkoma 644, 1254
  - Myzetom 142
- N**
- N-Acetylcystein 647
  - N-Benzoyl-L-Tyrosyl-p-Aminobenzoësäure-Test 1066
  - Na/K-ATPase 492, 509
  - Nabelhernie 417
  - Nachlast
    - erhöhte 239, 246, 255–256
    - reduzierte 246
  - Nachtestwahrscheinlichkeit 50
  - Nachtschlaf, fragmentierter 929, 933
  - Nachtschweiß 662, 749
    - Castleman-Erkrankung 678
    - Endokarditis 706
    - Leukämie, chronische 831
    - lymphatische Neoplasie 797
    - Lymphom, malignes 844–845
    - medikamentös bedingter 662
    - Meningitis tuberculosa 684
    - Morbus Behçet 740
    - Nokardiose 695
    - Tuberkulose 693
  - Nackensteifigkeit 680, 683
  - NaCl-Cotransporter, thiazidsensitiver 581
  - Naevus
    - bleu 893
    - flammeus 766, 790, 907, 1112
    - sebaceus 893
    - teleangiectaticus 897
  - NAFLD (Non alcoholic fatty Liver Disease) 1206
  - Nägel 882, 911
    - abgeflachte 905
    - brüchige 900, 911–912
    - dünne 911
    - Dystrophie 912
    - krümelige 911
    - Farbveränderung 912
    - Formveränderung 911
    - gelbe 913
    - graubläuliche 913
    - grünliche 913
    - Längsrillen 911
    - Ölklecken 911
    - Pigmentation 912
    - Querriilen 900, 911
    - schwarzbraune 913
    - Streifen, weiße 913
    - Strukturveränderung 911
    - Verlust 911–912
    - Wachstumsstörung 900
    - weiße 913
  - Nagelbettpсорiasis 911
  - Nagelfalz
    - Kapillarendilatation 1114
    - Kapillarmikroskopie 1113, 1169
    - Keratoze 902
    - Megakapillaren 1115
  - Nährstoffabtransportstörung 379
  - Nahrungsmittel
    - histaminhaltige 963
    - Retention 1052
    - Unverträglichkeit 1048, 1057
  - Nahrungsmittelallergie 339, 369
    - Gastritis 1030
  - Nahrungsmittelvergiftung 369
  - Nahrungsregurgitation 354
    - nächtliche 348
  - Nail-Patella-Syndrom 469, 912
  - Naloxon 646
  - Narkolepsie 625, 920
    - Typ 1 933
    - Typ 2 934
  - Narkotikum
    - Intoxikation 64
    - Lungenödem 243

## Sachverzeichnis

- Nasennebenhöhlenkarzinom, berafsbedingtes 60
- Nasensekret, blutiges 723
- Nasenseptumveränderung, destruktive 472
- NASH (nicht alkoholische Steatohepatitis) 1206
- Natrium 1232
- Angebot, renaltubuläres, distales, vermindertes 497, 515
  - Ausscheidung, renale 502–503
  - Bilanz 1203
  - Exkretion, fraktionelle 450, 453–454, 494, 503
  - Konzentration
  - im Serum 503, 1232
  - im Urin 494
  - niedrige 450, 503
  - Retention 454
- Natriumkanalmutation 564
- Nausea 334, 336
- Abdominalschmerzen 1023
  - Hypotonie 572
  - psychiatrisches Leiden 338
  - Rechtsherzinsuffizienz 226
  - Schwindel 605
  - Triage 342
- Nävuszellnävi 888, 893, 913
- Nebenniere
- Tumor 563, 1144
  - Androgene produzierender 910
  - Vene
  - Katheterisierung 559
  - seitengetrennte Aldosteronbestimmung 559
- Nebennierenrinde
- Adenom 558, 563
  - Hormone 576
  - Hyperplasie 558–559
  - kongenitale 910
  - Insuffizienz 576
  - akute 578
  - Hypoglykämie 642
  - iatogene 579
  - kongenitale 578
  - medikamentös bedingte 578
  - primäre 571, 576–578, 1203
  - sekundäre 576, 579
  - zentrale 577
  - Inzidentalom 559–560, 563
  - Karzinom 563
  - Metastase 578
  - Tuberkulose 578
  - Tumor, aldosteronsezernierender 558
- Nebenschilddrüse
- Adenom 534, 1143
  - Aplasie 532, 534
  - Hyperplasie 534, 1143, 1145
  - Insuffizienz 383
- Necrobiosis lipoidica 893–895, 897
- diabetorum 899
- Neisseria
- gonorrhoeae 665, 674
  - meningitidis 682
- Nekrose, epidermale, toxische 884, 892
- Nekrose 1101
- Nematoden 368
- Neoplasie
- bei Fanconi-Anämie 816
  - endokrine, multiple 1144
  - hämatopoetische 796–797, 799, 822
  - Leukozytenzahl 798
  - Lymphozytenzahl 798
  - maligne 798, 803
  - Triage 803
  - WHO-Klassifikation 797
  - lymphatische 796–797
  - Knochenmarkbefall 823
  - Standard-Therapieziel 823
  - Triage 803
  - mediastinale 352
  - myeloische
  - reifzellige 798
  - Standard-Therapieziel 823
  - Thrombozytopenie 875
  - myeloproliferative 796, 798, 822–823, 828, 831, 867
  - reifzellige 822
- Nephritis
- hereditäre 455, 468
  - interstitielle 475
  - akute, Urinbefundkonstellation 448
  - chronische 477
  - tubulointerstitielle 462, 475
  - akute 476–477
  - Anämie 456
  - chronische 455
  - medikamentös bedingte 475–476
  - TINU-Syndrom 476
- Nephritisches Syndrom 435, 462, 761
- akutes 462, 469, 764
  - Ödembildung 764
  - Urinbefundkonstellation 448
- Nephroangiosklerose 455
- Nephrokalinose 487, 530, 1144
- Nephrolithiasis 487, 1221
- bei primärem Hyperparathyreoidismus 534, 1144
  - Gicht 1164
  - Metaphylaxe 487
- Nephropathia epidemica 673
- Nephropathie s. auch Nieren-erkrankung 434
- akute 460
  - chronische 460
  - diabetische 466, 1114, 1251
  - Urinuntersuchung 443
  - Hypertriglyceridämie 1275
  - interstitielle, Proteinurie 443
  - Niereninsuffizienz, chronische 455
  - obstruktive 455
  - primäre 434
  - sekundäre 434
- Nephrosklerose, hypertensive 475
- Nephrotisches Syndrom 435, 462, 759, 1202, 1218, 1221
- Hypotonie 582
  - Ödembildung 764
  - Peritonitis, spontane bakterielle 700
  - primäres 464
- sekundäres 464
  - Urinbefundkonstellation 448
  - Vitamin-D-Verlust 533
- Nervendehnschmerz, Provokations-test 1078
- Nervenkompression 1157
- Nervenlähmung 688
- Nervenläsion, peripher
- autonome Störung 1080
  - Schmerzprovokationstest 1078
- Nervensystemerkrankung, HIV-assoziierte 719
- Nervenwurzel
- Ausriss 1081
  - Kompression 1085, 1189
  - Neurinom 1079
- Nervus
- abducens 594
  - Parese 598
  - cutaneus femoris lateralis 1078, 1092, 1179
  - facialis, Funktionsstörung 110
  - ilioinguinalis 1179
  - ischiadicus, Läsion 1081
  - medianus, Läsion 1081
  - oculomotorius 594
  - Parese s. Okulomotoriusparese 598
  - opticus, Hypoplasie 794
  - phrenicus, Läsion 289
  - recurrens 1187
  - Kompression bei Pulmonalarteriendarstellung 248
  - trochlearis 594
  - Parese 598
  - ulnaris, Läsion 1081
  - vestibularis 594
  - Ausfall, einseitiger 588, 593
  - Kompression, vaskuläre 607
- Nervus-frontalis-Bereich, Fühlminderung 976
- Nervus-intermedius-Neuralgie 976
- Nervus-laryngeus-superior-Neuralgie 976
- Nesidioblastose 640
- Neugeborenenmeningitis 683
- Neuralgie 1080
- Anamnese 964
  - Definition 962, 975
  - idiopathische 964
  - Kopfbereich 962, 975
  - postherpetische 975, 1014
  - sensu strictu 962, 975
  - tramatisch bedingte 976
- Neurinom 1079, 1085–1086
- mediastinale 192, 194
  - zervikales 107
- Neuritis
- retrobulbäre 736
  - vestibularis 588, 606
- Neuroborreliose 684, 710
- Liquoruntersuchungsbefund 681
- Neurofibrom 108, 906
- Neurofibromatose 108, 561, 886
- assoziiertes Malignom 906
- Neuroglykopenie 639
- Neuroinflammation 944
- Neurokompression, lumbale 1192
- Neurokutane Krankheit 906
- Neurologische Erkrankung, Fieber 653
- Neurolues 684, 713
- Neurom
- mediastinales 194
  - zervikales 108
- Neuromyotoni 1081
- Neuropathie 378
- Armschmerzen 1079, 1090
  - autonome
  - bei chronischer Niereninsuffizienz 457
  - diabetesassoziierte 383
  - Beinschmerzen 1079
  - Beinulzeration 895
  - diabetische 1092, 1114, 1251
  - proximale asymmetrische 1046
  - Porphyrie 1041
  - postzosterische 1080
  - sensible 1090
  - sensomotorische, peripher 1277
  - Sjögren-Syndrom 1167
- Neurosarkoidose 187
- Neurotransmitter, Produktionshemmung, entzündungsbedingte 944
- Neutropenie 721, 815
- Candidainfektion, hepatosplenische 701, 723
  - Felty-Syndrom 1158
  - Fieber 655
  - Herpes-simplex-Virus-Infektion 721
  - Infektion
  - bakterielle, opportunistische 722
  - nosokomiale 722
  - medikamentös induzierte 722
  - Pilzerkrankung, opportunistische 691, 722
  - Pilzpneumonie 691
  - refraktäre 829
  - Sepsis 803
  - Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel 813
- Neutrophilenleukämie, chronische 831–832
- Neutrophilie 156
- Polycythaemia vera 832
  - Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie 679
  - Sweet-Syndrom 901
- Nezelof-Syndrom 742, 746
- Nicht-24-Stunden-Rhythmus-Schlaf-wach-Störung 937
- Nicht-Betazell-Adenome 384
- Nicht-Langerhans-Zell-Histiozytose 834
- Niemann-Pick-Krankheit 59
- Niere
- Abszess 702
  - Bestrahlung 477
  - Biopsie 454, 464, 467–468, 470–472, 475–476
  - Durchblutung
  - Autoregulationsstörung 449
  - verminderte 450, 458

- Entgiftungsfunktion 438
- Funktion, abnorme 434
- Hautveränderung 438
  - Triage 438
  - Größe 454, 461
  - Hypoplasie, kongenitale 555
  - Infarkt 749
  - Sonografie 454, 460–461, 489
  - Transplantation 555
  - Tubulobstruktion 449
  - Tumor 488
  - vergrößerte 476
  - Zyste 420
  - Zystenruptur 458
- Nierenarterie
  - Angiografie 556–557
  - Doppler-Sonografie 557
  - Duplexsonografie 556
  - fibromuskuläre Dysplasie 555–556, 1109
  - Mikroaneurysmen 737
  - Stenose 496, 555–556, 737
- Screening 556
  - Takayasu-Arteritis 1108
- Nierenbecken
  - Ausgussteine 487
  - Karzinom 58, 478
  - Kelchsystemerweiterung 450
- Nierenerkrankung (s. auch Nephropathie) 434–435
  - Anämie s. Anämie, renale 456
  - atheroembolische 451
  - glomeruläre 445, 449
  - polyzystische, autosomal-dominante 455
  - tubuläre 1221
  - tubulointerstitielle 449
  - Untersuchung
    - körperliche 438
    - serologische 439
    - zystische, erworbene 460
- Niereninsuffizienz 1212
  - acute on chronic 460
  - akute 434, 449, 452, 460, 1168, 1228
    - bei nephrotischem Syndrom 464
  - bei nephrotischem Syndrom 464
  - Cholesterinkristallembolie 1110
  - Goodpasture-Syndrom 474
  - Harnstoffexkretion, fraktionelle 454
  - Hypersensitivitätsreaktion, medikamentenbedingte 476
  - intrarenale 449–450
  - Labordiagnostik 1228
  - Laboruntersuchungen 453
  - Natriumexkretion, fraktionelle 454, 503
  - postrenale 449–450
  - prärenale 449–450
  - Urinsedimentbefund 453
  - Anionenlücke 523
  - Azidose, metabolische 523
  - bei Frabry-Krankheit 899
  - bei Lebererkrankung 421
  - Cholera 699
  - chronische 339, 434, 454, 457, 460
- Elektrolythaushalt 458
  - GFR-Minderung 461
  - Labordiagnostik 1228
  - Organbeteiligung 456
  - Säure-Basis-Haushalt 458
  - Stadieneinteilung 455, 1227–1228
    - Vitamin-D<sub>3</sub>-Hydroxylierungsstörung 532–534
  - Wasserhaushalt 458
- fortgeschrittene 456–457
  - akutes Abdomen 458
  - glomeruläre Filtrationsrate 1227
  - hämolytisch-urämisches Syndrom 819
  - Hautfarbe 884
  - Hyperkaliämie 497, 515
  - Hyperparathyreoidismus, sekunder 1145
  - kristallbedingte 448
  - Lupus erythematoses, systemischer 732
  - Magnesiumretention 541
  - Malaria tropica 726
  - Phosphatretention 539
  - progrediente 557
  - terminale 456, 465, 469, 644
    - diabetische Mikroangiopathie 1114
    - Osteoporose 1145
    - Vitamin-D-Mangel 1141
- diabetische Mikroangiopathie 1114
  - Einteilung 71
  - Schweregrad 71
  - Nierenkrise bei Sklerodermie 472
  - Nierenstein 63, 435, 487
    - Ureterstauung 1040
  - Nierenvenenthrombose 464
  - Nierenversagen, akutes s. Niereninsuffizienz, akute 449
    - Nierenzellkarzinom 488, 907
      - Von-Hippel-Lindau-Syndrom 488
    - Night-Eating-Syndrom 776
    - Nikolski-Phänomene 891
    - Nikotin s. Rauchen 991
    - Nitritnachweis im Urin 444
    - Nitrofurantoin 695
    - Nitroglycerin (Glyceroltrinitrat) 986–987
    - Nitropussid 442
      - NK-Zell-Erkrankung, lymphoproliferative, chronische 846
    - NK-Zell-Lymphom 844, 846
      - extranodales 846
    - Noduli s. Knötchen 665
    - Nokardiose 695, 908
      - Immundefizienz, zelluläre 722
      - pulmonale 131, 695
    - Non alcoholic fatty Liver Disease 414, 1206
    - Non-Compaction, linksventrikuläre 285
    - Non-fearful Panic Disorder 950
    - Non-Hodgkin-Lymphom 110, 845, 901
      - A-Symptomatik 749
      - aggressives 823, 845
      - B-Symptomatik 749
      - Glandula parotis 113
      - Hilusvergrößerung 181–182, 188
      - indolentes 823, 845
    - intestinales, enteropathieassoziiertes 1055
    - Magen 1054
    - MALT-Typ 113
    - Nonne-Milroy-Lymphödem 767
    - Nonnensaufen 231, 266
    - Noonan-Syndrom 787, 791
    - Normaldruckhydrozephalus 969
    - Normetanephrine im Urin 560
    - Normwert 51
    - Notfall 70, 80
      - akutes Abdomen 1027
      - Behandlungskette 75
      - Cauda-equina-Syndrom 1183
      - Diarrhö 364
      - dringlicher 70
      - Erstkontakt 70, 75
      - Extremitätschmerzen
        - neurogene 1081
        - vaskuläre 1097
      - Hautveränderung 884
      - hypertensiver 549–550
      - Hypotonie, arterielle 575
      - kardiopulmonaler 70
      - Konsultationsgrund 71–72
      - Kopfschmerz 964, 966
      - Leitsymptom 70, 204
      - medizinischer
        - Definition 70
        - Einteilung 71
        - Schweregrad 71
      - Ödem 760–761
      - Reiserückkehrer 725
      - rheumatologischer 1155
      - Rücken-/Kreuzschmerz 1183
      - Spannungspneumothorax 1014
      - Thoraxschmerzen 980, 986
      - zentral-neurologischer 70
    - Notfall-CT, kraniale 969
    - Notfalldialyse 438, 457
    - Notfallstation 70–71, 75
      - Konsultationsgrund 72
      - Management 75–76
      - Teamwork 88
    - Nozigenatratoare 1188
    - NREM-Parasomnie 937
    - NREM-Schlaf 920
    - Nüchternglukose 1245, 1251
      - erhöhte 1245
    - Nucleus-pulposus-Straße 1187
    - NYHA-Klassifikation 225
    - Nykturie 221, 226
    - Nystagmus 602–603
      - dissoziierter 603
      - optokinetischer 596, 602
      - vestibularer 602
      - vestibulookulärer 596
    - O**
    - Oberbaucherkrankung, Pleuraerguss 1009
    - Oberbauchschmerzen (s. auch Abdominalschmerzen) 47
      - Ausstrahlung 1030
      - Autoimmunhepatitis 413
      - Cholangitis 428, 696, 1062
      - Cholezystitis 1030
    - chronische, Periodik 1048
    - epigastrische 1028, 1030, 1045
    - Episodendauer 1050
    - Koma, diabetisches 642
    - Leberabszess 430
    - Leberabszesse, multiple 696
    - Leberkrankheit 1045
    - Leberschwellung 1063
    - Leberstauung 226
    - lokalisierte 1050
    - Morbus Ménétrier 1049
    - Nahrungsaufnahme 1050, 1056
    - Nahrungsmittelunverträglichkeit 1048
    - Pankreaserkrankung 1063
    - Pankreatitis 1066
    - postprandiale 1050
    - Rechtsherzinsuffizienz 224
    - rechtsseitige 1030, 1061, 1063
    - Syndrom der zuführenden Schlinge 1057
    - Veno-occlusive Disease 424
    - Oberflächenkarzinom, gastrales 1052
    - Oberlider, violettblaue 902
    - Oberschenkel-Claudicatio 1100
    - Obskurationen, visuelle 970
    - Obstipation 386
      - Alarmsymptome 389
      - alternierend mit Diarrhö 363–364, 375, 377
      - Clinical Pathway 389
      - Divertikulose 377
      - funktionelle 386, 390, 392
      - medikamentös bedingte 386
      - metabolisch bedingte 386
      - Morbus Hirschsprung 394
      - neurologisch bedingte 386
      - obstruktionsbedingte 386
      - Pseudoobstruktionssyndrom 393
      - reflektorische 386
      - Reizdarmsyndrom 394
      - sekundäre 388, 393
      - Thalliumvergiftung 1041
      - therapierefraktäre 392
      - Typhus abdominalis 698
    - Obstruktion
      - aortoiliakale 1100
      - arterielle, femoropopliteale 1100–1101
    - Obturationsileus 1033
    - Occipitalis-major-Neuralgie 976
    - Occipitalis-minor-Neuralgie 976
    - Ochronose 885, 899
      - Arthropathie 1171
    - Ocular Tilt Reaction 604
    - Ödem 265, 504, 758, 762, 774, 1203
      - allergisches 769
      - angioneurotisches 746, 770
      - Anthrax 669
      - Artefakt 766, 770
      - bei Aszites 417
      - beidseitiges 759
      - Clinical Pathway 761
      - Diabetes mellitus 765
      - Diuretikaabusus 765
      - einseitiges 759
      - endokrin bedingtes 764

## Sachverzeichnis

- Ödem**
- entzündliches 769
  - exsudative Gastroenteropathie 764
  - generalisiertes 758–759, 762, 1232
  - Herzinsuffizienz 244, 759–760, 762
  - Hyperhydratation 765
  - hypokaliämisches 765
  - hypoproteinämisches 759, 763, 1049
  - ischämisches 770
  - kardial bedingtes 221
  - Laxanzienabusus 765
  - Leberkrankheit 764
  - leicht eindrückbares 763
  - livides, periorbitales 884
  - lokalisiertes 758, 765
  - höhenbedingtes 758
  - Lymphgefäßerkrankung 1121
  - medikamentös bedingtes 765
  - nephritisches Syndrom 464
  - nephrotisches Syndrom 462, 764
  - Niereninsuffizienz, chronische 454, 458
  - Nierenversagen, akutes 450
  - Notfall 760–761
  - Parasitose 769
  - periorbitales 463–464
  - POEMS-Syndrom 852
  - postischämisches 770
  - prämenstruelles 759
  - prätibiales 764
  - Rechtsherzinsuffizienz 224
  - schmerhaftes 769
  - Schmerzsyndrom, regionales, komplexes 770, 1121
  - Sklerodermie 765
  - subfasziales 1117
  - Triage 761
- Ödemkrankheit** 504
- Odynophagie** 348, 357
- OESIL Score** 623
- Ogilvie-Syndrom** 393, 1022
- oGTT s. Glukosetoleranztest, oraler** 1245
- Ohrenschmerz** 690
- Ohrknorpel, blaugrauer** 899
- Okklusivhydrozephalus** 968, 971
- akuter 969
- OKR (optokinetischer Reflex)** 596
- Okuloglanduläres Syndrom** 677
- Okulomotoriusparese** 598–599, 976
- diabetische 972, 974
  - einseitige 968
  - unkales Syndrom 632
- Okipitalis-Exhairese** 976
- Okipitalisneuralgie** 971, 976
- Oligoarthritis** 1151
- Oligurie** 440, 449
- akutes nephritisches Syndrom 469
  - hepatorenales Syndrom 421
- Omphalozele** 791
- Omsk-hämorrhagisches-Fieber** 673
- Virus 673
- Onchozerkose** 729
- One-and-a-half Syndrome** 597
- Onychodystrophie** 377
- Onycholyse** 900, 911
- Onychomadese** 911
- Ophthalmopathie, endokrine**
- 1258–1259
  - Magnetresonanztomografie 1259
- Ophthalmoplegie, internukleäre**
- 597, 600–601
- Opiat** 1207
- Abusus 1207
  - Agonist 646
  - Intoxikation 646
  - Pupillenbefund 631
- Opisthorchis viverrini** 427, 429
- Opportunistischer Erkrankung,**
- AIDS 717
- Oppressionsgefühl** 145
- Opsonine** 747
- Opsonisation** 747
- Opsonisationsstörung** 747
- Optikusatrophie, ischämische** 736
- Optikusgliom** 906
- Optikusneuritis** 729, 736, 976
- Optomotorik** 593
- Optomotorische Störung** 593
- Wernicke-Enzephalopathie 645
- Optomotorisches System** 587, 594
- funktionelle Untersuchung 596
  - kortikale Strukturen 602
  - subkortikale Strukturen 600
- Oral hairy Leukoplakia** 722
- Orbivirus, Enzephalitis** 686
- Orchitis** 679, 689
- Orexin-Defizienz** 933
- Orf** 673
- Organ**
- Hypoperfusion 243
  - Perfusionsstörung 85
  - Schädigung, mikrovaskuläre, hyper-toniebedingte 247
  - viszerales, hyperalgetische Zone 1197
- Organic Dust toxic-Syndrome** 60
- Organische psychische Störung** 63
- Organische Störung** 63
- Organische Substanzen, Inhalation**
- 156
- Organsymptom, Diagnostik** 39
- Organtransplantation**
- Candidainfektion 722
  - CD4/CD8-Quotient 746
  - Diarrhö-Erreger 697
  - Fieber 655
  - Infektionserreger 721
  - Kryptokokkose 723
  - Listerienmeningitis 683
  - Strongyloides-stercoralis-Infektion 723
  - Zytomegalie 709
- Orgasmuskopfschmerz** 975
- Ormond, Morbus** 196, 450, 1040
- Ornithose** 133
- Orthodeoxie** 200, 422
- Orthopnoe** 199–200, 220, 225, 1002
- Aszites 225
  - Hypertonie, pulmonale 249
- Lungenkrankheit, obstruktive**
- 225
- Pleuraerguss** 225
- Orthopoxviren** 673
- Orthostase** 566, 572
- Orthostase-Test** 620
- Orthostatische Intoleranz** 615
- Ortrner-Syndrom** 248
- Osler-Knötcchen** 707, 906, 908
- Osler-Rendu, Morbus** 871, 898
- Osmolalität** 501, 1232
- Osmoregulation** 501, 503, 506
- Ösophagitis** 352, 357
- eosinophile 353
- Ösophagogastroduodenoskopie**
- 339, 343, 1024, 1053
- Ösophagogastroskopie** 350
- Ösophagoskopie** 352, 357
- bei Barrett-Ösophagus 353
- Ösophagospasmus** 349, 354, 356, 980
- Ösophagus**
- Breischluck 350
  - erweiterter 356
  - hyperkontraktiler 356
  - Karzinom 349, 352
  - Endoskopie 352
  - Leiomyom 352
  - Manometrie 350, 354
  - Membranen 354
  - Motilitätsstörung 349–350, 354
  - Ring 354
  - Ruptur 88, 342
  - Pleuraerguss 1011
  - Schmerz 980–981
  - Schleimhautläsion 357
  - Sphinkter, unterer
  - Dilatation, pneumatische 356
  - hypertensiver 356
  - Myotomie, laparoskopische 356
  - Relaxationsstörung 354–355
  - Stenose
  - entzündliche 352–353
  - peptische 352
  - Struktur, peptische 349
  - Tumor 194
  - Ulkus, medikamentös induzier tes 357
  - Varizen 416, 419, 728
  - Varizenblutung 416
  - Verlagerung 269
- Osteitis**
- fibrosa cystica 458, 1141, 1144
  - SAPHO-Syndrom 1014
- Osteoarthropathie**
- hypertrophe 191, 912, 1131, 1175
  - neuropathische 1172
  - paraneoplastische 191
- Osteochondritis dissecans** 1133
- Osteodensitometrie** 1123, 1137, 1144, 1184
- Osteodystrophie** 200, 422
- Osteogenesis imperfecta** 1139
- Aortenklappeninsuffizienz 259
- Osteoidosteom** 1122
- Osteolyse** 852–853, 855
- Osteomalazie** 1122, 1139–1140, 1204
- bei sekundärem Hyperparathyreoidismus 1145
  - hypophosphatämische 1141
  - Laborbefunde 1142
  - Niereninsuffizienz, chronische 458
  - onkogene 538, 1141, 1143
  - radiologischer Befund 1142
- Osteomyelitis** 662, 744
- chronische 676
  - hämatogene, akute 675
  - vertebrale 1196
- Osteonekrose** 1131, 1133
- Osteopathie**
- onkogene 1235
  - renale 460, 1138, 1141
- Osteopenie** 852–853
- Osteopetrosis** 1130
- tarda 1131
- Osteophyten** 1171
- Osteoporose** 579, 1122, 1135–1136, 1193
- bei Cushing-Syndrom 1138
  - bei Diabetes mellitus 1139
  - bei primärem Hyperparathyreoidismus 1144
  - bei terminaler Niereninsuffizienz 1145
  - Case-Finding-Strategie 1122, 1137
  - Cushing-Syndrom 561
  - Frakturlbenszeitrisiko 1135
  - Frakturrisiko 1137
  - Hyperthyreose 1139
  - Hypogonadismus 1138
  - immunogen bedingte 1139
  - kortikosteroidtherapiebedingte 1138
  - Mastozytose 1130
  - medikamentös induzierte 1139
  - radiologische Zeichen 1137
  - Schmerzsyndrom, regionales, komplexes 1121
  - Screening 66
  - sekundäre 1136–1138
- Osteosarkom** 1134
- Östrogenmangel** 1138
- Oszillografie** 1097, 1103
- akrale 1097, 1103
- Otitis** 704
- externa 690
  - nekrotisierende 690
  - Infekt, grippaler 687
  - media 472, 690
  - Metapneumovirusinfektion 690
- Otosinubronchiales Syndrom** 744
- Ovarialinsuffizienz, hyperandroge nähmische** 1220
- Labordiagnostik 1220
- Ovarialkarzinom** 1211
- Primärmarker 1211, 1213
- Ovarialtumor** 910, 1011
- Ovarien, polyzystische** 773, 775, 910, 1220, 1242
- Labordiagnostik 1242
- Overshoot Alkalosis** 526
- Overt DIC Score** 879

- Ovulationshemmer  
– Erythema nodosum 894  
– Hyperplasie, noduläre, fokale 428  
– ischämische Kolitis 372  
– Leberadenom 428
- Oxalatkristalle im Urinsediment 446, 448, 648
- Oxalatnephrolithiasis 382
- Oxalose 888
- Oxalurie 63
- Oxygenation 80
- Oxymetrie 242
- P**
- P-Protein, antiribosomales 731
- Pachydermoperiostosis 901, 1131
- Paget, Morbus 898, 972, 1122, 1134–1135, 1204, 1227  
– geografische Unterschiede 1134
- High-Output-Failure 266
- Osteosarkom 1134
- Paget-von-Schrötter-Syndrom 1118
- Painful Hands and moving Fingers 1094
- Painful Legs and moving Toes 1094
- Painful Ophthalmoplegia 976
- Painful-Bladder-Syndrom 1047
- Pallanästhesie 1080
- Pallhypästhesie 1080
- Palmarerythem 400, 900  
– alkoholbedingtes 904  
– Leberzirrhose 416  
– Poyarthritis, primär chronische 903
- Palpitationen 266, 315, 324, 560  
– Myokarditis 286
- Panaritium 668
- Panarteritis  
– mikroskopische 1208  
– nodosa s. Periarteritis nodosa 737
- Panbronchiolitis, diffuse 213
- pANCA (perinuklear betonte Anti-Neutrophilen-Zytoplasma-Antikörper) 731, 1208
- Pancoast-Syndrom 1088
- Pancoast-Tumor 169
- Panhypopituitarismus 644
- Panikattacke 288, 940, 944  
– Herznotfall 949  
– somatische Symptome 950  
– Thoraxschmerz 949–950, 980
- Panikstörung 63, 625, 940, 942, 946, 950  
– Anamnesefragen 948  
– Koronarsyndrom, akutes 945
- Pankreas  
– Abszess 701  
– endokrine Funktion 1065–1066  
– Enzyme 1031  
– exokrine Funktion 1064–1065  
– Exsudatstraße 1031  
– Karzinom 404–405, 901, 1063, 1066, 1068–1069, 1211  
– Fieber 749
- Hautveränderungen 895  
– Primärmarker 1213  
– Ödem 1031–1032  
– Pseudozyste 405, 1011, 1032–1033, 1064, 1068  
– Ausdehnung 1068  
– Gefäßbarroson 1054  
– raumfordernder Prozess 1068  
– Tumor 1144  
– endokrin aktiver 383  
– entzündlicher 1032  
– Verkalkung 381, 1064, 1067  
– Zyste 1068
- Pankreasamylase 1207
- Pankreaserkrankung, Leitsymptom 1064
- Pankreasinsuffizienz 1064, 1066  
– exokrine 381, 1067  
– Mukoviszidose 218
- Pankreasisoamylase 1065
- Pankreaskopf  
– Karzinom 1068–1069  
– Ödem 696  
– Pseudozyste 1054
- Pankreasluge, Nekrose 1031
- Pankreasschwanz, Pseudozyste 1069
- Pankreasvenen, Insulinbestimmung 641
- Pankreatikografie, endoskopische retrograde 1069
- Pankreatitis 679, 696, 749, 1207, 1231  
– akute 1021–1022, 1030, 1032–1033, 1063, 1211, 1215  
– alkoholbedingte 1032  
– ERCP-bedingte 1032  
– infektiös bedingte 1032  
– medikamentenbedingte 1032  
– postoperative 1032  
– Ursache 1032  
– vaskulär bedingte 1032  
– alkoholbedingte 1031, 1064, 1066  
– biliär 1030–1032, 1064  
– Cholestasesyndrom 427  
– chronische 378, 381, 1033, 1054, 1063, 1066  
– Verlauf 1067  
– Hautveränderungen 895, 905  
– Hautzeichen 1031  
– hereditäre 1066  
– idiopathische 1031–1032  
– Komplikation 1032  
– Laborbefund 1065  
– Pleuraerguss 1011  
– Rezidiv 1032  
– Schmerzmuster 1029  
– Transaminasenerhöhung 1031
- Pankreolaurylttest 1066
- Pankreozymin-Sekretin-Test 1065
- Panniculitis-like-T-Zell-Lymphom, subkutanes 846
- Pannikulitis  
– lobuläre 895, 901  
– mit Vaskulitis 895  
– noduläre 894–895, 1069  
– septale 895  
– Ursache 895
- Panphlebitis chronica 1116
- Panzerherz 272
- Panzystopenie 815, 834  
– Fanconi-Anämie 816  
– Haarzellleukämie 849  
– Hämophagozytose-Syndrom 749  
– Leishmaniose 727  
– Osteopetrosis, maligne 1131
- Papel(n) 892  
– Angiomatose, bazilläre 908  
– Anthrax 908  
– Gonokokkeninfektion 908  
– Hauttuberkulose 908  
– konfluierende 893  
– rote, schmerzhafte 667
- Papilla  
– nervi optici, Ödem 247, 680, 683  
– Vateri  
– Karzinom 427  
– Obstruktion 1032  
– Stenose 427, 1062
- Papillarmuskel  
– Abriss 244, 261, 1002  
– Anlage, singuläre 264  
– Dysfunktion 261, 264, 1002
- Papille, renale, Nekrose 477–478, 487, 1040
- Papillomatose, tracheobronchiale 208, 219
- Papillomavirus, humaines 59  
– Impfung 65, 67
- Pappataci-Fieber 716
- Papulose  
– atrophische, maligne 1045  
– bowenoide 893
- Paracetamolintoxikation 647
- Paradoxical-low-Flow-low-Gradient-Aortenstenose 251, 254
- Paraendokrines Syndrom 62
- Paragangliom 100, 108, 559, 1256
- Paralyse  
– progressive 713  
– Tollwut 715
- Paramyxoviren-Pneumonie 139
- Paraneoplastisches Syndrom 62, 488, 890, 1116, 1151  
– bei Bronchialkarzinom 191
- rheumatisches 1174
- Parapharyngealabszess 105
- Paraphimose 884
- Parapoxviren 673
- Paraproteinablagerung 857
- Paraproteinämie 852–853, 855
- Parapsoriasis 890  
– poikilodermatische 897
- Parasiten  
– Gallenwegsverschluss 427  
– intestinale 699  
– intraerythrozytäre 726
- Parasitose 1225  
– Abdominalschmerzen 1046  
– Diarröh 368  
– Eosinophilie 754  
– pulmonale 147  
– Fieber 663  
– Ikterus 398, 696  
– Lungenrundherd 170
- opportunistische 723
- Pneumonie 691
- tropische, Ödem 769
- Parasomnie 920, 923, 936
- Parästhesien 1080  
– an Tierbisswunde 715  
– periorale 1141
- Polycythaemia vera 832
- Parathormon 528, 1138, 1143  
– Mangel 531  
– Produktion, ektop 1144
- Sekretion, autonome 1146
- Serumspiegel bei Hyperkalzämie 1146
- Wirkung, verminderte 1145
- Parathormon-related Peptide 535, 1144
- Parathormonresistenz 531–532, 534
- Parathormonspiegel 1234  
– niedriger 531–532, 534
- Parathyreidektomie 531, 533
- Paratyphus 698
- Parese s. auch Lähmung  
– Poliomyelitis 684
- Tangier-Krankheit 1278
- Parinaud-Syndrom 677
- Parkinson, Morbus 566  
– Gewichtsverlust 785
- Parotis  
– Lymphomatose, lokalisierte 679  
– Mischumor 679
- Schwellung 679  
– nicht infektiös bedingte 679  
– rezidivierende 1167
- Tumor, bösartiger 113
- Zystadenolymphom 112
- Zyste, lymphoepitheliale 679
- Parotitis 1207  
– eitrige 679
- epidemica s. Mumps 111, 679
- Heerfordt-Syndrom 187
- marantische 679
- polyzystische 111
- Parsonage-Turner-Syndrom 1088
- Partialinsuffizienz, respiratorische 125, 205, 223, 309
- Parvovirus-B19-Infektion 666, 671
- PAS-positives Material, intraalveoläres 162
- Pasteurella multocida 715
- Pasteurellose 715
- Pathergie-Test 740
- Patient  
– Aangaben, ungenaue 50  
– Meinung, vorgefasste 50  
– Übergabe 77  
– Verhalten, inadäquates 50  
– Vorstellung 54–55, 76  
– Buchmetapher 55  
– Fehler 56
- Patrick-Test 1191
- pAVK s. Verschlusskrankheit, arterielle, periphere 1100
- Pavor nocturnus 937
- PCSK9-Inhibitoren 1278
- PD-L1 851
- Peak Flow, expiratorischer 206, 210

## Sachverzeichnis

- Pectus
  - carinatum 790
  - excavatum 232, 790
- Pel-Ebstein-Fiebertyp 188, 749, 851
- Pelger-Huet-Leukozytenanomalie 753
- Peliosis hepatis 677
- Pellagra 916
- Pemphigoid, bullöses 891, 901, 915
- Pemphigus
  - paraneoplastischer 901
  - vulgaris 891
- Pendelvolumen, Mitralsuffizienz 256
- Peniskarzinom, Prävention 65
- Penizillintherapie, Arterienverschlüsse 1108
- Peptid
  - natriuretisches 201, 221, 223
  - PTH-ähnliches 535
- Perfusions-Ventilations-Mismatch 309
- Perfusionsstatus 227, 240
- Periarteritis nodosa 473, 666, 737–738, 754, 888, 905, 1039, 1203, 1284
  - Arteriografiebefund 1105
  - Autoantikörper 731
  - Hautveränderungen 894
  - Laborbefunde 738
  - Lungenveränderung 737
  - Organgefäßbeteiligung 737
- Periarthropathia humeroscapularis 1174
- Periarthropathie 1151, 1174
- Pericardial Knock 229, 271
- Perikarditis s. auch Perikarditis
  - constrictiva 245, 271–272, 981, 1003, 1005
  - Differenzierung von restriktiver Kardiomyopathie 272
  - Druckverhältnisse 271–272
  - Halsvenenstauung 227
  - Kußmaul-Zeichen 227
  - Phonokardiogramm 271
  - portale Hypertension 420–421
  - radiogene 271, 281
  - systolischer ventrikulärer Druck 271–272
  - Thoraxbild 272
  - transiente 271
  - exsudativa 732
  - sicca, Schmerz 980
- Perihepatitis 700
  - acuta 713, 1037, 1061
- Chlamydia-trachomatis-Infektion 713
- Perikard
  - Divertikel 182, 193
  - Erguss 271, 457, 582, 695, 981, 1003, 1005
  - Dressler-Syndrom 1003
  - Echokardiografie 235, 1005
  - Elektrokardiogramm 1003
  - Herzgröße 232–233
  - Herzinsuffizienz 763
  - traumatisch bedingter 1005
- Punktion 1005
- Reiben 438, 1003
- Tamponade 245, 271, 1002, 1005
  - Doppler-Echokardiografie 237
  - Verdickung 1005
  - Verkalkung 1005
  - Zyste 178, 195
- Perikarditis (s. auch Parikarditis)
  - 77, 271, 286, 689, 695, 1002
  - bestrahlungsbedingte 1003
  - chronische 1005
  - Differenzierung vom akuten Myokardinfarkt 1001, 1003
  - Elektrokardiogramm 999, 1003–1004
  - Kawasaki-Syndrom 678
  - Kollagenose 1005
  - Labordiagnostik 1216, 1244
  - Lupus erythematoses, systemischer 732
  - nach Myokardinfarkt 1002–1003
  - restriktive 1003
  - Schmerz 981, 989, 1002
  - subakut benigne 1003
  - urämische 457
  - viral bedingte 271, 695, 1003
- Perikardton 229, 271
- Perilymphfistel 607
- Periodic Health Exam 54, 64, 66
- Periodontitis 972
- Periostitis
  - Kokzidiodomykose 724
  - ossifzierende 1131
- Peripherie, kalte 227
- Peritonealdialyse, ambulante, chronische, Erregernachweis 700
- Peritonismus 1027
- Peritonitis 377, 700, 1038
  - asymptomatiche 1037
  - Aszitesflüssigkeitsuntersuchung 418
  - bakteriell bedingte 1037
  - sekundäre 418
  - spontane 416, 418, 454, 1037
  - chemische 1037
  - Chlamydia-trachomatis-Infektion 713
  - diffuse 1037
  - Fieber 700
  - gallige 1038
  - generalisierte 1020
  - lokalisierte 1020, 1034
  - Mittelmeerfieber, familiäres 664, 741, 1038
  - primäre 700
  - spontane bakterielle 700
  - Schmerz 1019
  - sekundäre 700
  - tertiäre 700
  - tuberkulöse 700, 750
- Perityphlitis 696
- Persönlichkeitsstruktur des Arztes 43, 49
- Pertussis 690
- Pest 678
- Pestpneumonie 678
- PET-CT 839, 846, 851
- Petechien 834, 869–870, 875, 897
  - Endokarditis 666, 906, 908
  - Immunthrombozytopenie 876
  - Infektion 664
  - Leukämie, akute 825
  - Meningitis 683
  - Meningokokkensepsis 908
  - Reiserückkehrer 725
  - Sepsis 666
- Peutz-Jeghers-Syndrom 377, 905, 1055
  - Nägelfarerveränderung 913
- PFAPA-Syndrom 654, 741
- Pfeiffer-Drüsenvieb s. Mononukleose, infektiöse 688
- Pfeiffer-Weber-Christian, Morbus 895
- Pfortaderthrombose 419–420, 1040
  - HCC-bedingte 429
  - kavernöse Transformation 420
  - Ursache 419
- pH-Wert 1239
  - physiologischer 516
  - Pleurapunktat 1010, 1012
  - Urin 440–441
- Phagozytose 747
  - Defekt 742, 747
- Phäochromozytom 488, 557, 559–560, 907, 1203, 1227
  - familiäres 560, 564
  - Fieber 748
  - Gewichtsverlust 779, 785
- Pharyngitis
  - bakterielle 687
  - Infekt, grippaler 687, 689
  - nicht bakterielle 688
  - PFAPA-Syndrom 741
- Pharyngokonjunktivitis 689
- Pharynxkarzinom 109
- Phasenkontrastmikroskopie, Urin-sedimentuntersuchung 444
- Phenacetinabusus 58
- Phenprocoumon 878
- Phenylketonurie
  - Haarfarbe 910
  - Hautveränderung 899
- Philadelphia-Chromosom 831–832
- Phlebitis
  - fibrosierende 1116
  - idiopathische 1116
  - thorakale 1015, 1116
- Phlebödem 759, 765–766
- Phlebodynamometrie 1097
- Phlebografie 1097, 1117, 1119
- Phlebopathie, segmentäre entzündliche 1116
- Phlebothrombose 1116
- Phlebovirus, Enzephalitis 686
- Phlegmasia coerulea dolens 1116
- Phlegmone 668
  - zervikale 105
- Phobie 909, 940
  - Anamnesefragen 948
  - soziale 941, 946
  - spezifische 941, 946
- Phonokardiogramm
  - Perikarditis constrictiva 271
  - Trikuspidalinsuffizienz 265
- Trikuspidalstenose 270
- Phosphat 528, 1235
  - Absorption 537–538
  - fraktionelle Exkretion 538
  - Retention 537, 539, 1145
  - Stoffwechsel 528, 536
  - Verlust 537–538, 1141, 1235
- Phosphatase, alkalische 49, 401–403, 1122, 1204
  - Cholestase 402
  - Isoenzyme 402, 1204
  - Knochenerkrankung 1123, 1204
  - Lebermetastasen 428
  - Osteomalazie 1142, 1204
  - Osteoporose 1138
  - Paget, Morbus 1134, 1204
  - plazentare 425
  - Störfaktoren 1204
  - verminderte Produktion 1141
- Phosphatiabetes 538, 1141
- Phosphatnephropathie 530
- Phospholipidantikörper-Syndrom 734
- Phospholipoproteinose, alveolare, pulmonale s. Alveolarproteinose 162
- Photoonycholyse 911
- Pickwick-Syndrom 292
- Pierre-Marie-Bamberger, Morbus s. Osteoarthropathie, hypertrophe 1131
- Pigmentgallenstein 1061
- Pigmentstörung 885
- Piloarrektion, fehlende 1080
- Pilzadrenalin 578
- Pilzarthritis 675
- Pilzball 137, 142
- Pilzerkrankung, opportunistische 722
- Pilzinfektion (s. auch Mykose) 667, 1236
  - bei Diabetes mellitus 899
  - Endokarditis 707–708
  - fulminante 746
  - Hautmanifestation 908
  - Lungenrundherd 170
  - Meningitis 685
  - Pneumonie 128, 140, 691
- Pilzvergiftung 369
- Piriformissyndrom 1092
- Pittsburgh-Schlafqualitätsindex 930
- Pityriasis
  - rosea 890
  - versicolor alba 885–886
- pKa-Wert 516
- PLA2R-Antikörper 465
- Plaque 893
  - atherosklerotische 990, 1106
  - Einblutung 1006
  - Ulzeration 1006
  - xanthomartige 900
- Plaques muqueuses 713, 916
- Plasmaaldosteron/aktives Plasminogen-Quotient 558
- Plasmaexpander 876
- Plasmapherese 857
- Plasmaverlust 582
- Plasmazellen 852

- Plasmazellerkrankung 846
  - monoklonale 852, 856
  - Staging-System 856
- Plasmazellgranulom 169
- Plasmazellmyelom s. Myelom, multiples 852
- Plasmazelluläre Reaktion 755
- Plasmoidien 725
  - Entwicklungszyklus 726–727
- Plasmozytom 803, 854, 1221
  - minimale Knochenmarkerkrankung 854
- Platelet Function Analyzer 861, 877
- Plattenatektase 176
- Plattenepithelkarzinom
  - bronchiales 109, 188
  - nekrotisch zerfallendes, pulmonales 137
  - ösophageales 352
- Platypnoe 200, 422
- Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom 200, 305–307
- Plaut-Vincent-Angina 688–689
- Plethora 832
- Pleura
  - Biopsie 1010
  - diaphragmatica, Schmerzausbreitung 1007
  - Empyem 174, 691, 695, 1008, 1010, 1012
  - Tuberkulose 1012
  - Erguss 494
  - abdominelle Erkrankung 1011
  - Anthrax 692
  - bei Aszites 417
  - bei Oberbaucherkrankung 1009
  - blutiger 693
  - chronischer 913
  - chyliformer 1011
  - eitriger 1012
  - hämorrhagischer 1011, 1013
  - Kaposi-Sarkom 161
  - Herzinsuffizienz 763
  - Kollagenose 1011
  - lokalisierte 1008
  - Lungeninfarkt 1008, 1011
  - Lupus erythematoses, systemischer 732
  - Lymphom, malignes 1013
  - maligner 1011
  - Orthopnoe 225
  - parapneumonischer 1012
  - Pleuramesotheliom 1012
  - POEMS-Syndrom 852
  - Punktat 1009
  - Röntgenbefund 1008
  - tumorbedingter 1008
  - Ultraschalluntersuchung 1008
  - Yellow-Nail-Syndrom 767, 1011
  - Mesotheliom 1012–1013
  - Schmerz 981, 1012
  - Plaques, verkalkte 1012
  - Punktat
  - Analyse 1009–1010
  - eitriges 1012
  - trübes 1009, 1011
  - Reiben 438, 1007
  - Schmerz 145, 1007
  - Schwarze 1008
  - Tumor 1013
- Pleura-Serumeiweiß-Quotient 1010
- Pleuritis 77, 689, 1008
  - eosinophile 1011
  - exsudative 1008, 1010
  - tuberkulöse 136
  - Lupus erythematoses, systemischer 732
  - Mittelmeerfeieber 664, 1038
  - sicca 1008
  - Thoraxschmerz 980–981, 1008
  - tuberculosa exsudativa 1010
  - urämische 457
- Pleurodynie 684, 691, 1014
  - epidemische 689
- Pleuroperikardzyste 194
- Plexitis, lumbosakrale 1091
- Plexus
  - Lähmung 1088
  - Läsion 1087
  - aktinische 1081, 1089
  - Armschmerzen 1079, 1088
  - Beinschmerzen 1079
  - iatrogene 1092
  - traumatische 1089
  - Neuritis 1088
  - Zerreißung 1081
- Plummer-Vinson-Syndrom 904
- Pneumatosis cystoides intestinalis 1060
- Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie 129, 131, 141, 691, 720, 723
- Pneumokokken
  - Bakteriämie 130, 705
  - foudroyante 683
  - Blutkultur 130
  - Impfung 65
  - septische Metastasierung 130, 705
- Pneumokokken-Urin-Antigen-Test 130
- Pneumokkeninfektion 705, 744
  - Endokarditis 130
  - Meningitis 683
  - Peritonitis 700, 1037
  - Pneumonie 123, 129–130, 175, 691
  - bei Grippevirusinfektion 139
  - Infiltratresorption 130
  - Sputumuntersuchungsbefund 129
- Pneumonokoniose 123, 125, 150, 157
- Pneumomediastinum 88
- Pneumonie 75, 119, 123, 125–126, 662, 683, 689, 691
  - abszedierende 174, 691
  - ätiologische Differenzierung 39
  - atypische 129, 678, 691–693
  - bakteriell bedingte 127–129, 691, 751
  - bei Grippevirusinfektion 139
  - Erregerspektrum 127
  - Pleuraempyem 1012
  - rezidivierende 722
  - Berylliose 159
  - biphasischer Verlauf 691
- Candidainfektion 723
- chronische 146, 159
- community-acquired 691
- CRB-65-Score 128
- durch bakterielle Superinfektion 146
- Dysphagie, ösophageale 348
- eosinophile 128, 148
- Erreger 126, 128–129, 131–132
- atypische 129
- Mischflora 134
- Erregerspektrum 691
- Fieber 129
- im Krankenhaus erworbene 123, 128, 132, 691
- Immunitätslage 128
- infektiöse 126
- infizierter Lungeninfarkt 144
- interstitielle 153, 695
- akute 125, 150, 153
- bilaterale 723
- desquamative 150, 153
- lymphoide 153, 169
- idiopathische 150
- organisierende 159
- protozoenbedingte 143
- unspezifische 152
- käsige 136
- Listerieninfektion 683
- lobäre 123, 130–131
- Metapneumovirusinfektion 690
- nicht pneumotrope Viren 140
- nicht spezifische, idiopathische 150
- nosokomiale s. Pneumonie, im Krankenhaus erworbene 691
- organisierende 150
- kryptogene 144, 152, 213
- sekundäre 214
- parasitäre 128, 142
- perakute 139
- peribronchiaktatische 146
- Pest 678
- physikalisch-chemische 128, 143
- Psittakose 691, 696
- Rezidiv an gleicher Stelle 146, 149
- Röntgenbild 129
- SARS 693
- Thoraxschmerz 980
- ventilatorassoziierte 128
- verzögerte Abheilung 146
- viral bedingte 128, 139–140, 691
- zu Hause erworbene 123, 128, 132
- prognostische Faktoren 128
- Zytomegalie 722
- Pneumonitis
  - chemisch induzierte 695
  - interstitielle
  - desquamative 213
  - riesenzellreiche 60
  - Zytomegalie 709
- Pneumopathie
  - interstitielle (s. auch Lungenerkrankheit, interstitielle) 149
  - chronische 729
  - idiopathische 150
- inhalationsbedingte 150
- medikamentös induzierte 155
- Wabenlunge 164
- obstruktive, chronische s. Lungenerkrankheit, chronisch obstruktive 690
- Pneumothorax 78, 80, 204, 1002, 1013
  - iatgener 1013
  - Langerhans-Zell-Histiozytose 163
  - radiologische Zeichen 1013
  - rezidivierender 163
  - Thoraxschmerz 980–981
- Pocken 673
- Pockenvirus 673
- Podagra 1156
- Podozytendedifferenzierung 464
- Podozytenschädigung 462
- POEMS-Syndrom 852
- Poikilozystose 815
  - erythrozytäre 812–813
- Poliomyelitis 684
- Polioviren 684
- Pollakisurie 435, 482, 701–702
- Polyangiitis
  - Granulomatose 738
  - mikroskopische 436, 472, 738–739, 1284
- Polyarteriitis nodosa s. Periarteritis nodosa 737
- Polyarthritis 1151
  - Arbovirusinfektion 716
  - chronische
  - Caplan-Syndrom 157
  - Pleuraerguss 1011
  - zirkadianer Rhythmus 59
  - juvenile 903
  - primär chronische 888
  - Hautsymptome 903
- Polychondritis 208, 219, 1174
- Polycythaemia vera (s. auch Polyglobulie) 820, 832, 882, 884, 904
- Budd-Chiari-Syndrom 424
- Polydipsie 1246
  - Diabetes insipidus 507
  - Diabetes mellitus 1246, 1250
  - Hyperparathyreoidismus, primär 1144
  - psychogene 507
- Polyendokrinopathie-Syndrom, autoimmunes 581
- Polyglanduläres Syndrom 581
- Polyglobulie 216, 223, 798, 800, 867
  - Clinical Pathway 802
  - Hautfarbe 882
  - Lungenaneurysma, arteriovenöses 173
  - sekundäre 833, 882, 884
- Polyhydramnion 581
- Polymerasekettenreaktion
  - Hepatitis-B-Virus-Nachweis 411
  - Tuberkelbakteriennachweis 134
- Polymyalgia rheumatica 735–736, 1107, 1151, 1173
  - Altersverteilung 58
  - Fieber 664
  - Thoraxschmerzen 1014

## Sachverzeichnis

- Polymyositis 731, 734, 902, 1150, 1154, 1209
  - Tumor, okkulter 734
- Polyneuritis 684
- Polyneuropathie 609, 739, 935, 1084
  - Armschmerzen 1079
  - Beinschmerzen 1079, 1093
  - Borreliose 684
  - diabetische 1173
  - Purpura-Arthralgie-Nephritis-Syndrom 739
  - sensomotorische, distal betonte 457
- Polypen
  - adenomatöse 1055
  - neoplastische 375
  - Entfernung, koloskopische 376
  - hyperplastische 375
  - juvenile, hamartöse 376
  - kolorektale 376
- Polyposis
  - adenomatöse, familiäre 376
  - juvenile 1055
  - nasi 209
  - ventriculi 1055
- Polyposis-Syndrom 905
- Polyradikulitis 1093
  - Armschmerzen 1079
  - Beinschmerzen 1079
  - Guillain-Barré 684
- Polyradikuloneuritis, immunvermittelte 1081
- Polyradikuloneuropathie 609, 709
- Polyradikulopathie 1093
- Polyserositis 730
- Polysomnografie 289–291, 930, 935–936
- Polyurie 440, 530, 1246
  - Diabetes insipidus 507, 1246
  - Diabetes mellitus 1245–1246, 1250
  - Hyperparathyreoidismus, primärer 1144
- Polyurisch-polydiptisches Syndrom 441
- Polyvinylchloridexposition 1113
- Polyzythämie 1114, 1210
- Ponsläsion 629, 631
- Porphobilinogen, Ausscheidung im Urin 1042
- Porphyria
  - cutanea tarda 905, 1041, 1043
  - variegata 1041, 1043
- Porphyrine 892, 1021, 1041
  - akute intermittierende 1041
  - erythropoetische 1041, 1044, 1227
    - kongenitale 1044
    - Labordiagnostik 1228
    - gemischte 1041, 1043
    - Hautveränderung 899
    - hepatische 1041–1042
    - Kolik 1041
    - Schubauslösung 1042
- Porphyrin, Ausscheidung im Stuhl 1042–1043
- Porphyrinurie 1043
  - Bleiintoxikation 1044
- Portalvenensklerose 421
- Portalvenenthrombose 867
- Positronenemissionstomografie 101, 286, 663, 736
  - mit Computertomografie 839, 846, 851
  - myokardiale 993
- Postangina-Septikämie 654, 680
- Postinfarktangina 1002
- Postinfarktperikarditis 1002–1003
- Postkardiotoxiesyndrom 730
- Postpunktionelles Syndrom 970
- Poststreptokokken-Glomerulo-nephritis 64, 469
- Postthrombotisches Syndrom 1120
- Posttransfusionspurpura 876
- Postvagotomiediarröhö 1057
- Potts-Shunt 309
- PPAR $\gamma$ -Mutation 564–565
- Prader-Willi-Labhart-Syndrom 787, 791
- Präekklampsie 425, 761
  - Lungenödem 243
- Präexzitation, ventrikuläre 325
- Präkanzerose
  - Barrett-Ösophagus 353
  - kolorektale Adenome 376
  - Polypen, adenomatöse, neoplastische 375
- Präleukämischer Zustand 754
- Pränataldiagnostik 1223
- Präsynkope 270
  - Herzrhythmusstörung 315
  - Kardiomyopathie, hypertrophe 275
- Prätestwahrscheinlichkeit 50
- Prävalenz 49
- Prävention 65
- Praxis, evidenzbasierte 50
- Pressphlebografie 1120
- Prick-Test 148, 211
- Primäraffekt
  - Pest 678
  - syphilitischer 371, 677, 713
- Primärherdphthese 136
- Primärkomplex
  - syphilitischer 713
  - tuberkulöser 135
- Primärprävention, Empfehlung 67
- Primärtuberkulose 135
- Primary Effusion Lymphoma, HIV-assoziiertes 722
- Pringle, Morbus 893
- Prinzmetal-Angina-pectoris 281, 988
- Pro-B-Typ-natriuretisches-Peptid 1210
- Procainamid, SLE-Auslösung 732
- Proctalgia fugax 1046
- Progerie-Syndrom 912
- Prognathie 791
- Projektionszonen innerer Organe 1197
- Prokalzitonin 752, 1236
  - erhöhtes 752, 1236
- Proktitis
  - hämorrhagische 371
  - ulcerogranulomatöse 371
  - venerische 371
- Prolaktinmangel 579
- Prolaktinom 580, 1236
- Prolaktinspiegel nach Synkope 622
- Prolylhydroxylase 821
  - Mutation 821
- Promiskuität 59
- Promyelozytenleukämie 825, 827–828, 868
  - akute 823
- Pronator-teres-Syndrom 1090
- Prostata 450
  - Hyperplasie 1237
  - Karzinom 1237
    - Screening 62, 68, 1237
  - Obstruktionssyndrom 485
- Prostatasyndrom, benignes 486
- Prostatitis 485, 702, 1237
  - Chlamydia-trachomatis-Infektion 713
  - chronische 1047
- Protease 216
- Protein (s. auch Eiweiß) 751
  - bilirubinbindendes 396
  - C-reaktives 120, 181, 731, 736, 740, 751, 800, 841, 991, 1173, 1214, 1217
    - Arteriosklerose 1106
    - chronische Erkrankung 811
    - eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis 149
      - erhöhtes 733, 999, 1108
    - Morbus Crohn 373
    - Myokardinfarkt 999
    - Normwert 1214
    - Osteoporose 1138
    - Riesenzellarteritis 1107
    - Takayasu-Arteritis 1108
    - Konzentration
    - Gelenkpunktat 674
    - Liquor cerebrospinalis 681–682, 684
    - Plasma 1237
    - Mangel 1204
    - Nachweis im Urin 442
    - Puffersystem 516
    - Verlust, intestinaler 383
  - Protein-C-Mangel 865–866
  - Protein-Kreatinin-Ratio 440
  - Protein-S-Mangel 865–866
  - Proteinelektrophorese 763, 1237
    - M-Gradient 1237
  - Proteinkontaktdermatitis 60
  - Proteinose, alveolare, pulmonale s. Alveolarproteinose 162
  - Proteinurie 435, 442, 462, 555, 708
    - Abschätzung im Spontanurin 440
    - asymptomatische 462, 466–467
      - bei glomerulärer Hämaturie 467
      - glomeruläre 443
      - intermittierende 467
      - isolierte 467
      - lageunabhängige, persistierende 467
    - Minimal-Change-Disease 464
    - Nephropathie, diabetische 466
    - nephrotisches Syndrom 462
    - orthostatische 467
    - Schwangerschaftshypertonie 566
  - transiente 467
  - tubuläre 443
  - Proteus
    - mirabilis 706
    - vulgaris 706
  - Prothrombin-Mutation 866
  - Prothrombinzeit 1238
  - Prothrombotische hämatologische Faktoren 991
  - Protonenpumpeninhibitor 358
  - Protoporphyrrie, erythropoetische 899, 1044
  - Protoporphyrin
    - Akkumulation, hepatische 1044
    - Ausscheidung im Stuhl 1043
    - erythrozytäres, erhöhtes 1044
  - Protozoen
    - intraerythrozytäre 710–711
    - opportunistische 723
  - Protozoeninfektion
    - Diarröh 368
    - fulminante 746
    - Meningitis 682, 685
    - Pneumonie 143
  - Protrusio bulbi 1259
  - Providencia rettgeri 706
  - Provokationsmanöver, radikuläres 1078, 1086, 1093
  - Prozess, diagnostischer 46
    - Regeln 47
  - Prucaloprid 392
  - Prurigo simplex
    - acuta 892
    - subacuta 885
  - Pruritus
    - anogenitaler 909
    - Cholestase 400, 425
    - Dermatomyositis 902
    - Hodgkin-Lymphom 188, 851
    - Hyperthyreose 900
    - Leberzirrhose 905
    - Lichen ruber planus 892
    - Lymphom, malignes 845, 851
    - mit Bläschen 890
    - nach Wasserkontakt 904
    - Niereninsuffizienz, chronische 457
    - oraler 369
    - Psychosomatik 909
    - sine materia 887
    - tumorassoziierten 900
    - vulvae 1246, 1250
    - Zirrhose, biliäre, primäre 426
  - Pseudo-Barter-Syndrom 1233
  - Pseudo-Lasègue 1086
  - Pseudo-Mineralokortikoidexzess 559, 564
  - Pseudo-Pelger-Anomalie 830
  - Pseudo-Turner 791
  - Pseudo-Vitamin-D-Mangel-Rachitis 1141
  - Pseudoallergie, medikamentös bedingte 903
  - Pseudoallergische Reaktion 963
  - Pseudoaneurysma 473, 1054
    - nach Myokardinfarkt 1002
  - Pseudocholinesterasemangel 59
  - Pseudochylothorax 1009, 1011
  - Pseudodemenz, depressive 957

- Pseudodivertikel  
– Kolon 373  
– ösophageale 356
- Pseudoencephalitis haemorrhagica superior 645
- Pseudofraktur 1142
- Pseudogicht 1166
- Pseudohyperalbuminämie 1237
- Pseudohyperaldosteronismus 496, 1203
- Pseudohyperkaliämie 510, 818
- Pseudohyperparathyreoidismus 537
- Pseudohypertorie 1107
- Pseudohypoaldosteronismus 500, 564, 581
- Pseudohypokaliämie 510, 1225
- Pseudohyponatriämie 1232–1233
- Pseudohypoparathyreoidismus 531–532, 534, 537, 794, 898, 1234–1235
- Pseudohipoproteinämie 1237
- Pseudoinfarktbild, elektrokardiografisches 276
- Pseudolymphom, pulmonales 169
- Pseudomonas aeruginosa 213, 219, 666, 668  
– Arthritis 674  
– Bakteriämie 705  
– Lungenabszess 692, 705  
– Otitis externa, nekrotisierende 690  
– Pneumonie 132, 691, 705
- Pseudomonasinfektion 666  
– bakteriämische 132  
– disseminierte 705, 908  
– Lungenabszess 722  
– nosokomiale 705  
– subunguale 913
- Pseudomyxoma peritonei 418
- Pseudoobstruktion, intestinale, idiopathische 1036
- Pseudoobstruktionssyndrom, intestinales 393, 1022
- Pseudoperitonismus 642
- Pseudopolyphen, ileale 374
- Pseudoporphyrrie 457
- Pseudothalamisches Syndrom 1084
- Pseudothrombozytopenie 875
- Pseudotumor 1008  
– cerebri 970  
– entzündlicher 679  
– mediastinaler 195
- Pseudoxanthoma elasticum 898, 900, 1106
- Aorteninsuffizienz 259
- Pseudozyanose 297, 305, 312
- Pseudozyste  
– pankreatische 405, 1032–1033, 1064, 1068  
– Ausdehnung 1068  
– pulmonale 165
- Psittakose 663, 691  
– Pneumonie 133
- Psoriasis 890, 915  
– Arthritis 1150, 1154  
– pustulöse 890, 895  
– vulgaris 909
- Nagelveränderung 911
- Psychische Erkrankung 785, 1072  
– Rückenschmerzen 1195
- Psychische Störung 63
- Psychisches Syndrom 63
- Psychomotorikstörung 63
- Psychopathologisches Syndrom 63
- Psychopharmakaintoxikation 647
- Psychose 957
- Psychosyndrom, organisches 733
- Psychovegetatives Syndrom 57
- Pterygium colli 791, 793
- PTHrP (Parathormon-related Peptid) 1144
- Ptosis 599  
– bilaterale 631
- Pubertas praecox 887  
– Großwuchs 786, 791
- Pubertätsentwicklung  
– fehlende, beim Mädchen 791  
– verzögerte 791
- Pudendusneuralgie 1046
- Puffersystem 516
- Pulmonalarterien  
– aneurysmatische Veränderungen 740  
– Erweiterung 182–183, 234  
– Nervus-recurrens-Kompression 248  
– prominente 184
- Pulmonalatresie 306, 309
- Pulmonalisinsuffizienz 260, 265, 268  
– Auskultationsbefund 231  
– kongenitale 231
- Pulmonalisangiogramm(-grafie) 146, 250
- Pulmonalsegment, prominentes 249
- Pulmonalklappe  
– Doming 255  
– Geräusch 300  
– Schluss 229  
– verspäteter 229  
– Verkalkung 255
- Pulmonalklappeninsuffizienz s.  
– Pulmonalisinsuffizienz 265
- Pulmonalklappenstenose s. Pulmonalstenose 255
- Pulmonalstenose 255, 265, 300  
– Druckgradient 255  
– Echokardiografie 255  
– Herzgeräusch 230  
– Herzkatheter 255  
– infundibuläre 255  
– Schwirren, thorakales 228  
– subinfundibuläre 255  
– supravalvuläre 255
- Pulmorenales Syndrom 471
- Puls  
– Amplitude 554  
– Anstieg  
– orthostatischer 494  
– verzögter 251  
– Defizit 316  
– Frequenz 316  
– Palpation 565, 1101  
– zweigipfliger 275
- Pulsarrhythmie, absolute 316
- Pulsation  
– parasternale, linksseitige 228
- präkordiale 228
- Pulsionsdivertikel, hypopharyngeales 354
- Pulslose Krankheit s. Takayasu-Arteriitis 1107
- Pulslosigkeit 81
- Pulsoxymetrie 301, 311
- Pulsus  
– celer et altus 256  
– paradoxus 271  
– Asthmaanfall 210  
– Myokardinfarkt 999  
– Perikardtamponade 1002  
– parvus 251  
– tardus 251
- Pulswellengeschwindigkeit 554
- Pumpversagen  
– biventrikuläres 1002  
– linksventrikuläres 244  
– akutes 1002
- Punktion, lumbale 684
- Pupille, unilateral weite, areaktive 631
- Pupillen  
– bilateral areaktive 631  
– Differenz 680  
– Starre, reflektorische 713
- Pupillomotorik 631
- Pupillomotorikstörung 970
- Pure red Cell Aplasia 802, 815–816
- Purpura 438, 869–870, 882, 897  
– fulminans 866, 870  
– Infektion 664  
– Meningkokkenseptikämie 682  
– palpable 897  
– Schoenlein-Henoch 467, 471, 666, 739, 1208  
– akutes nephritisches Syndrom 471  
– Diarröh 370  
– thrombotisch-thrombozytopenische 474, 698, 733, 802, 819, 860, 864, 879, 1229  
– Blutbildveränderung 808  
– Labordiagnostik 1228  
– thrombozytopenische 887  
– Tumor 901
- Purpura-Arthralgie-Nephritis-Syndrom 666, 739
- Pustel(n) 665, 895  
– Gonokokkeninfektion 908  
– Sweet-Syndrom 667
- Pustulose  
– exanthematische, generalisierte, akute 895  
– SAPHO-Syndrom 1014
- Puumala-Virus 673
- Pyelografie, intravenöse 489
- Pyelonephritis 58, 79, 435, 485, 662, 751  
– akute 485, 702  
– komplizierte 702  
– chronische 477  
– xanthogranulomatöse 485
- Pygnänen 787, 794
- Pylephlebitis 696, 708
- Pylorusstenose 1052
- Pyoderma gangraenosum 668, 882, 884, 895, 897, 903
- Colitis ulcerosa 370
- Pyodermie 668  
– bei Diabetes mellitus 899
- Pyomyositis 668
- Pyramiden spitzenabszess 976
- Pyrazolderivate 647
- Pyrin-Gen-Mutation 741
- Pyrogen 652  
– endogenes 652  
– exogenes 652
- Pyurie 486

**Q**

- Q-Fieber 133, 669, 692  
– chronisches 662  
– Pneumonie 131, 692
- Q-Wellen-Infarkt, chronischer 328
- Quadrantsyndrom 1078, 1084, 1087–1088
- Quality adjusted Life Years 65
- Quecksilberintoxikation 369, 904  
– chronische 750
- Quellmittel 392
- Quick-Test 871
- Quick-Wert 1238  
– Leberzirrhose 417
- Quincke-Ödem 759, 769

**R**

- Rabies 715
- Rachitis  
– hypophosphatämische 530  
– Kleinwuchs 794  
– Vitamin-D-abhängige 532–534
- Typ I 1141  
– Typ II 1140–1142  
– Vitamin-D-resistente 914  
– hereditäre 1141  
– hypophosphatämische 538  
– X-linked hypophosphatämische 1141–1142
- Radikuläres Syndrom  
– Armschmerz 1079  
– Beinschmerz 1079  
– Thoraxschmerz 980–981
- Radikulitis 1079, 1086
- Radikulomyelitis 710
- Radikulopathie 1084  
– Armschmerz 1079, 1084  
– Beinschmerz 1079, 1084  
– kompressive 1046
- Radio-Allergo-Sorbent-Test 211
- Radiodermatitis 897
- Radiusaplasie 875
- Raeder-Syndrom 974, 976
- Rahmenwirbel 1137
- Rai-CLL-Stadien 849
- Raji-Zelltest 734
- Ramus  
– circumflexus 997  
– interventricularis anterior 997
- Verschluss 1000  
– interventricularis posterior 997
- Rapid-Plasma-Reagin-Test 711

## Sachverzeichnis

- Rasselgeräusche 180, 200, 214, 220, 997  
– diskontinuierliche 152, 227  
– endinspiratorische 182, 200  
– feinblasige 200, 227  
– feuchte 221, 241, 692  
– grobblasige 146, 217, 221, 227, 241  
– klingende, endinspiratorische 129  
– Linksherzinsuffizienz 227  
– nicht klingende 227  
– trockene 221  
Ratio direktes/indirektes Bilirubin 1210  
Ratschow-Lagerungsprobe 1102  
Rattenbissfieber 662, 666–667  
Rattenbissnekrose 1113, 1168  
Rauchen 58  
– Bronchialkarzinom 188  
– Bronchiolitis, respiratorische 213  
– Clearance, mukoziliäre 121  
– Husten 121  
– koronare Herzkrankheit 991  
– Langerhans-Zell-Histiozytose 163  
– Lungenemphysem 216  
– Lungenkrankheit  
–– chronisch obstruktive 212  
–– interstitielle 150  
– Lungenrundherd 164  
– Minor-Hämoptoe 122  
– Ösophaguskarzinom 352  
– Thrombangiitis obliterans 1107  
Rauchstopp 776  
Rauchvergiftung 648  
Raum, dritter, transzellulärer 493  
Raumforderung  
– hepatische 428  
–– Laborbefund 402  
–– Verschluss syndrom 428  
– intrakranielle 639  
– pulmonale 123  
– zerebrale 687  
Raynaud, Morbus 988  
Raynaud-Phänomen 901, 1096, 1098, 1113  
– Mixed connective Tissue Disease 1169  
– primäres 1113  
– sekundäres 1113–1115  
– Sklerodermie 1168  
Reanimation, kardiopulmonale 70, 81, 329  
– Ablauf 81  
– C-A-B-Abfolge 81  
– Dauer 82  
– Kontraindikation 82  
– Professionals 81  
– Unterbrechung 82  
Rebound-Nystagmus 603  
Rechts-links-Shunt 200, 205, 255, 302, 306  
– Herzvitium 297, 305–307, 905  
– Kontrastechokardiografie 238  
– Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom 307  
– Zyanose 296–297  
Rechtsherzendokarditis 174, 706  
Rechtsherzhypertrophie, EKG 232  
Rechtsherzinfarkt 1002  
– Kußmaul-Zeichen 227  
Rechtsherzinsuffizienz 220, 223–224, 424  
– abdominale Symptome 226  
– bei Mitralklappenstenose 267  
– chronische 223  
– Druckbelastung 247–248  
– Hyperbilirubinämie 399  
– hypertonusbedingte 247  
– Kardiomyopathie, restriktive 277  
– Karzinoidsyndrom 281  
– Leberzirrhose 424  
– Lungenfibrose, idiopathische 150  
– Ödem 762–763  
– Pericarditis constrictiva 271  
– portale Hypertension 420–421  
– pulmonale Hypertonie 248  
– Trikuspidalinsuffizienz 264  
– Trikuspidalstenose 270  
– Volumenbelastung 256  
Rechtsherzkatheter 248  
– Hypertonie, pulmonalarterielle 249  
– Lungenödem 242  
Rechtsherzversagen 307, 999  
– Kußmaul-Zeichen 227  
– Ventrikelseptumdefekt 1002  
Rechtsschenkelblock 284, 320, 329, 622  
– inkompletter 250  
Rechtsskoliose, Herzschattenverbreiterung 232  
Recklinghausen, Morbus s. Neurofibromatose 886  
Recurrent genetic Abnormalities 825  
Red Flags 70, 77  
Reed-Sternberg-Zelle 851  
Reentry-Tachykardie 314  
Refeeding-Syndrom 539  
Reflex  
– fehlender 1073  
– optokinetischer 596  
– vestibuloökularer s. VOR 596  
Reflexsynkope 612–613, 617, 621  
– atypische 614  
– bei Kindern 624  
Reflux  
– gastroösophagealer 121  
– hepatojugularer 221, 224, 249, 494  
Refluxgastropathie, alkalische 1057  
Refluxkrankheit, gastro-ösophageale 115, 1023  
Refluxösophagitis 352  
– Schmerz 980–981  
– ulzeröse 352  
Refluxuropathie 477  
Refraktionsanomalie 971  
Regulator-Gen, autoimmunes 730  
Regurgitation 334, 348  
– aortale 256  
– mitrale 239, 261  
Regurgitationsjet  
– aortaler 257–258  
– maximale Geschwindigkeit 237  
– Trikuspidalinsuffizienz 304  
Reibegeräusch  
– perikarditisches 1003  
– pleuritisches 1007  
Reinfarkt 998, 1002  
Reinke-Ödem 115  
Reisediarrhö 698  
– Malaria 699, 726  
Reisekrankheit 338, 724, 730  
– Leitsymptom 725  
Reiter-Syndrom 675, 895, 915  
– Hautveränderung 903  
Reithosenanästhesie 1192  
Reizdarmsyndrom 377, 945, 1037, 1047, 1058  
– Beschwerdenfehlinterpretation 1059  
– Endoskopiebefund 1058  
– obstipationsdominantes 390, 394  
– Rom-III-Kriterien 1058  
– Schmerz 1019, 1023, 1047, 1058  
Reizerscheinungen, meningeal 685  
Reizhusten 194  
Reizmagen 1048–1049  
Reizschwindel, physiologischer 605  
Reizsputum, Pneumocystis-jirovecii-Nachweis 142  
Reizsyndrom, radikuläres 1085  
– Provokationsmanöver 1085  
Rektozele 393  
Rektumstruktur 372  
Rektumulzera, multiple 370  
Rekurrensparese 189, 208  
– Ösophaguskarzinom 352  
REM-Parasomnie 937  
REM-Schlaf 920, 931  
REM-Schlaf-Verhaltensstörung 937  
Rendu-Osler-Weber, Morbus 173  
Renin  
– aktives, verminderter 558  
– Aktivität im Plasma 1203, 1238  
Renin-Angiotensin-Aldosteron-System 457, 502, 504, 558, 581  
Renin-Angiotensin-System 558, 576, 581  
Reoviridae, Enzephalitis 686  
Resektion, transurethrale 488  
Reset-Osmostat 507  
Resistant Ovary Syndrome 1220  
Resistenz, intrabdominale 339  
Respiratorische Erkrankung s.  
– Atemwegserkrankung 689  
Respiratorische Insuffizienz 205, 220  
– Hantaviruspneumonie 140  
Respiratory syncytial Virus 689  
Restenose, koronare 989  
Restharn 486, 490  
– Bestimmung 485–486  
Restless Arms 1094  
Restless-Legs-Syndrom 457, 920, 935, 1094, 1121  
– iatrogenes 935  
Restriktion, extrapulmonale 288  
Ret-Protoonkogen-Mutation 561  
Retardierung, geistige 790  
Retentionzyste, pankreatische 1068  
Retikulozytenzahl 796, 799–800, 809, 816  
Retikulozytose 799, 819  
– Anämie 813  
Retina-Arteriitis 738  
Retinablutung 247  
Retinitis  
– lipämische 1045  
– pigmentosa 1278  
Retinopathie  
– diabetische 1114, 1251  
– hypertensive 554  
Retriage 75  
Retrokardialraumeinengung 269  
Retrosternalraum, ausgefüllter 233  
Retroviren 716  
Rettungskette 70  
Return of spontaneous Circulation 81  
Reverse-Type-Vorhofflimmern 327  
Reynolds-Pentade 1062  
Rezirkulationskreislauf, dekomprimierter 1119  
Rhabdomyolyse 451, 1215  
Rhabdovirus 715  
Rheumafaktor 440, 731–732, 739, 1155, 1157, 1238  
Rheumaknoten 895, 899, 903, 1157  
– pulmonale 157, 170  
Rheumatische Erkrankung 1150–1151, 1173, 1218, 1223  
– Blutkörpercheniensungs geschwindigkeit 751  
– Hautsymptome 903  
– Labordiagnostik 1215  
– Notfall 1155  
– Ruheschmerz 1101  
– Schmerzlokalisation 1085  
– Ulzeration, enorale 915  
Rheumatisches Syndrom, paraneoplastisches 1151  
Rheumatismus, palindromer 1159  
Rhinitis 689  
– allergica 60, 705  
– Churg-Strauss-Syndrom 738  
– eitrige 690  
– Infekt, grippaler 687  
– Metapneumovirusinfektion 690  
– Wegener-Granulomatose 472  
Rhinokonjunktivitis, allergisch bedingte 209  
Rhininosititis, chronische 121, 149, 209  
– Kartagener-Syndrom 219  
Rhinovirusinfektion 689  
Rhizarthrose 1170–1171  
Rhupus 1158  
Rhythmus, zirkadianer 59  
– Desynchronisation 776  
– Schlaf-wach-Störung 937  
– Störung 920, 923  
Rib-Tip-Syndrom 1014  
Richter-Syndrom 848

- Rickettsien 670  
– Übertragung 668, 670  
Rickettsienpneumonie 131, 133  
Rickettsienpocken 667  
Rickettsiose 662, 666, 669–670, 709  
– Exanthem 667  
Riedel-Struma 1263  
Riesenfaltengastropathie 1049  
Riesenthrombozyten 833  
Riesenwuchs, disproportionierter 790–791  
Riesenzellarteritis 736, 970, 972, 976, 1095, 1107  
– Prädilektionsort 1107  
Riesenzellmyokarditis 286  
Rift-Valley-Fieber 673  
Rift-Valley-Fieber-Virus 673  
Ringelröteln 666, 671  
Ringsideroblasten 815, 829  
Rippendysfunktion 1179–1180  
Rippenverletzung 980  
Risikofaktoren  
– genetisch determinierte 42  
– individuelle, Identifikation 66  
– kardiovaskuläre 66, 990, 1245  
– modifizierbare 991  
– nicht modifizierbare 991  
Risikoprofil 65  
– kardiovaskuläres 552–553  
Ristocetin-Cofaktor-Aktivität 874  
Rivaroxaban 878  
Rocky-Mountain-Zeckenstichfieber 666, 669  
Rollen, diastolisches 231, 268  
Rom-III-Kriterien, Reizdarmsyndrom 1058  
Röntgenaufnahme  
– Aortenklappenstenose 253  
– bei Knochenschmerzen 1123  
– bei Zyanose 302  
– Lungenödem 242  
– Osteomalazie 1143  
– Osteoporoseverdacht 1137  
– Vorhofseptumdefekt 302  
Rosai-Dorfman-Krankheit 107, 679  
Rosazea 895, 897  
ROSC (Return of spontaneous Circulation) 81  
ROSE Rule 623  
Roseola  
– infantum 666, 672  
– syphilitica 890  
Roseolen 666, 698, 889–890, 908  
Ross-River-Virus 675, 716  
Rotationsthrombelastometrie 875  
Röteln 671, 676  
– Arthritis 675  
– Exanthem 666  
– Lymphknotenschwellung 676  
– plasmazelluläre Reaktion 755  
Rotor-Syndrom 398–399, 407, 1210  
RS3PE-Syndrom 1159, 1173  
Rubellavirus 671  
Rubeosis faciei 897  
Rücken-/Kreuzschmerz 1178  
– Analyse 1181  
– Anamnese 1181  
– Ausstrahlung 1182, 1191  
– Chronifizierung 1194  
– psychosozial bedingte 1196  
– chronischer 1183  
– Clinical Pathway 1182  
– diskogener 1187, 1193  
– Leitlinie 1179  
– Leitsymptom 1183  
– Malignität 1196  
– modulierende Faktoren 1183  
– multimodale Therapie 1186  
– nächtlicher 1181  
– Notfall 1183  
– Nozigeneratoren 1188  
– psychosoziale Faktoren 1196  
– Red Flags 1180, 1183, 1193  
– Schmerzen 1191  
– somatoforme Störung 1195  
– Triage 1183  
– Untersuchungsablauf 1182  
– verstärkende Faktoren 1181  
– Yellow Flags 1196  
Rückenmark  
– Kompression 1156  
– Läsion, hohe 289  
– Segmentaufbau 1188  
– Segmentkompressionssyndrom 1085  
Rückenmuskeln, autochthone 1187  
Rückenschmerzen (s. auch Rücken-/Kreuzschmerz) 79, 1178  
– Aortenaneurysma 1039  
– bei Osteoporose 1137  
– Chronifizierung 1178  
– claudicatioartige 1193  
– entzündliche 1194  
– lumbale 1178  
– muskuloskeletal bedingte 79  
– plötzliche 1084  
– psychische Erkrankung 1195  
– psychischer Kontext 1195  
– Red Flags 1178  
– sozialer Kontext 1195  
Rückfallfieber 709  
Rückströmungsgeräusch  
– aortales 256–257  
– diastolisches 265  
– hauchendes 260  
– frühdiastolisches 229, 268  
– holosystolisches 231, 265, 268  
– apikales 262, 275  
– mitrales, verkürztes 243, 260  
– parasternales 264  
– systolisches 229, 231  
Ruhe-EKG 988, 991  
Ruhedyspnoe 150, 226, 238  
– Zyanose 297  
Ruheenergieverbrauch, Nikotineinfluss 776  
Ruheischämie 1110  
Ruheschmerz  
– ischämischer 1096  
– nicht vaskulärer 1100  
– vaskulärer 1100–1101  
Ruh, bakterielle 698  
Ruktation 334  
Rumination 334  
Rumpel-Leede-Phänomen 870  
Rundatelektase 176  
Rundherd, pulmonaler s. Lungenrundherd 123  
Runner's Colitis 372
- ## S
- S1-Syndrom 1091  
Sägearbeiterlunge 156  
Sägezahnflatterwellen 326  
Sakkaden 596, 601  
Sakkadendynamik 599  
Sakroiliakalgelenk  
– Dysfunktion 1179–1180, 1192  
– akute 1192  
– Ligament-Provokationstest 1191  
– Magnetresonanztomografie 1155  
– Nozizeption 1189  
– Schmerz 1179  
– Ursache 1191  
Sakroiliitis 1194  
Sakrumventralisation 1191  
Salamiwäscherlunge 156  
Salizylatvergiftung 523, 643, 647, 1208  
Salmonella  
– enteritidis 697  
– typhi 697–698  
Salmonellen 698  
Salmonellose 908  
– enteritische 698  
– Immundefizienz, zelluläre 722  
– nicht typhöse 722  
Salpingitis 713  
Salzverlustkrise 571  
Salzverlustnephritis 1233  
Samter-Trias 209  
San Francisco Syncope Rule 623  
Sandpapiernägel 909, 912  
SAPHO-Syndrom 1014  
Sapporo-Klassifikation 866–867  
Sarcoid-like Lesions 183  
Sarkoidose 183, 840, 894, 1086, 1227  
– Arthropathie 1151, 1154  
– Gelenkbeteiligung 187  
– Hiluslymphknotenvergrößerung 183  
– Hilusvergrößerung 180–183  
– Kardiomyopathie, restriktive 277, 281  
– kleinknotige 893  
– Lymphadenitis, zervikale 107  
– Organmanifestationen 186  
– papulöse 888  
– pulmonale 159, 183  
– Lungefunktion 186  
– Stadien 185  
– Sialadenitis 111  
Sarkom  
– angioplastisches 768  
– histiozytäres 834  
– myeloides, kutanes 825, 827  
Sarkopenie 777–778  
SARS (Severe acute respiratory Syndrome) 140, 693  
SARS-Cooronavirus-Transmission 693  
Sartane (s. a. Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker) 466, 557–558  
Satisfyer 43  
Sattelnase 472  
Sauerstoff 1238  
– Ausschöpfung, kapillare, vermehrte 297, 310  
– Diffusionsstörung 1239  
– Dissoziationskurve, Rechtsverschiebung 298  
– Distributionsstörung 1239  
– Konzentration  
– arterielle 1238  
– gemischt-venöses Blut 1238  
– verminderte, in der Einatmungsluft 297  
– Partialdruck  
– arterieller 298, 1238  
– Belastungseinfluss 150  
– erniedrigter 309  
– respiratorische Insuffizienz 205  
– gemischt-venöses Blut 1238  
– Gradient, alveoloarterieller 205  
– Höhenlage 297, 798  
– Messung, transkutane 1097, 1103, 1120  
– Zufuhr 80  
Sauerstoffsättigung  
– im gemischt-venösen Blut 1238  
– Mutation in der Detektion 821  
– systemarterielle 298, 1238  
– bei aortopulmonalem Shunt 308  
– Messung 301  
– verminderte 296  
Sauerstofftest 302  
Säuglingsdiarröhö 698  
– epidemische 698  
Säure  
– Ausscheidung, renale 517  
– erhöhte 525  
– verminderte 523  
– titrierbare 517  
– Verlust 524–525  
Säure-Base-Haushalt 515  
– Niereninsuffizienz, chronische 458  
– Puffersysteme 516  
– Regulation 516  
– Störung  
– Kaliumshift 496, 509  
– Kompensation, renale 516  
– Kompensation, respiratorische 516, 518  
– komplexe 517–518  
– metabolische 517  
– respiratorische 517  
– Universalanalyse-schema 520  
Säure-Base-Nomogramm 518  
Säure-Base-Status 1239  
Säureanhydridintoxikation 161  
Säuren  
– exogene 523  
– fixe 516  
Scalenus-anterior-Syndrom 310  
Schachtelton, thorakaler 210  
Schädel, Klopfdolenz 972  
Schädel-CT 968

## Sachverzeichnis

- Schädel-Hirn-Trauma 566, 580, 638, 971, 1215
- S 100A1B/BB 1216
- Schädel-MRT 970
- Schädelbasisprozess, raumforderner 976
- Schädelverletzung 971
- Schadstoff, inhalierter 121
- Schamhaarverlust 900
- Schanker, weicher 677
- Scharlach 667, 688, 915
  - Exanthem 688
- Schatzki-Ring 349
- Schaufensterkrankheit 1100
- Scheintod 644
- Schellong-Test 572
- Schilddrüse 1251
  - Abszess 1262
  - Adenom 1254, 1256
  - autonomes 1260
  - toxisches 1258, 1260
  - Anpassungshyperplasie 1257
  - Autoantikörper 1263
  - Autonomie 1258
  - multifokale 1260
  - Erkrankung 101–102
  - Triage 1254
  - Untersuchungen 1254
  - fibröse Destruktion 1263
  - Funktionsdiagnostik 1253
  - Funktionsstörung 1251, 1258
  - Hormonproduktion 1254
  - Karzinom 1253, 1256, 1258
  - medulläres 1258
  - papilläres 1258
  - Knoten 97, 1251, 1258
  - Punktionszytologie 1252
  - szintigrafisch heißer 1260
  - Neoplasie, benigne 1258
  - schmerzhafte 1261
  - Sonografie 1252
  - Szintigrafie 1252
  - Vergrößerung 95, 1252
  - Zyste 1253
- Schildrüsenhormon, freies 1254
- Schildrüsenhormontherapie 1139
- Schildkrötenzunge 916
- Schilling-Test 814
- Schimmelpilzinfektion bei Neutropenie 722
- Schistosoma
  - haematobium 728
  - japonicum 728
  - mansoni 728
- Schistosomiasis 727
- Schlaf 920
- Schlaf-Wach-Rhythmus
  - Störung 63
  - umgekehrter 957
  - unregelmäßiger 935
- Schlaf-Wach-Störung 920, 923, 929, 932
  - des zirkadianen Rhythmus 937
- Diagnostik 930
- Leitsymptom 929
- Triage-Fragen 929
- Schlafapnoe-Syndrom 289, 965, 971
- Gewichtszunahme 776
- obstruktives 289, 566, 935
  - bei Adipositas 292
  - zentrales 289, 936
- Schlaflhygiene 932
- Schlaflkrankheit 730
  - Schlaflabor 971
  - Schlaflosigkeit 924
  - Schlaflmangel 935
  - Schlafstörung 947, 955
  - Schlafwandeln 937
  - Schlaganfall s. Insult, zerebrovaskulärer 566
  - Schleifendiureтика 506
    - Kalziumverlust 534
  - Schleimabgang, rektaler 370
  - Schleimhaut
    - Blutung 874–875
    - Infektion, staphylogene 668
    - Ulzeration 970
    - Zyanose 299
  - Schleimhautblutung 834, 875
  - Schleimsekretion, bronchiale, vermehrte 160
  - Schlingkrämpfe 715
  - Schluckakt, Ösophagusmanometrie 355
  - Schluckschmerzen 97, 348
    - akute 357
  - Schluckstörung 97, 108, 155, 348, 715, 1167
    - Mediastinaltumor 181, 194
    - schmerzhafte 349
  - Schmelzdefekte, tetrazyklinbedingte 914
  - Schmerzempfindung, Verlust 1084
  - Schmerzen 947
    - abdominelle s. Abdominalschmerzen 77
    - akrale 1115
    - akute 1189
    - Analyse 1021, 1181
    - Arterienverschluss, embolischer 1109
    - artikuläre 1183
    - atypische 909
    - Ausstrahlung in den Rücken 990, 1002
    - belastungsabhängige 1132
    - Charakteristik 1078
    - Chronifizierung 1189, 1194
    - chronische 1191
      - Angststörung 946
    - dermatologische 1080
    - epigastrische 980
    - Fabry-Krise 899
    - Fortleitung 1192
    - viszerale 1194
    - gefäßbedingte 1094
    - generalstabsstreifenförmige 1085
    - im Dermatom 1085
    - interkostale 1014
    - Interpretation 1189
    - interskapuläre 1006
    - kausalgiforme 1080
    - lanzinierende 1080, 1084
    - linksthorakale 980, 987, 999, 1001
    - Differenzialdiagnose 980
  - lokalisierte
    - Osteomyelitis 675
    - Spondylodiszitis 675
    - lumbale 1192
    - lumbosakrale 1189, 1191–1192
    - myofasziale 1180, 1189, 1192
    - neuralgiforme 962, 964, 975, 1078–1079
    - segmentgebundene, einseitige 672
    - neuralgiforme Ausstrahlung 1046
    - neurogene 1078, 1080
      - autonome Reaktion 1080
    - Druckpunkt 1078
    - Fühlstörung 1078, 1080
    - Lokalisation 1078
    - zentral bedingte 1078–1079, 1084
    - Zentralisierung 1080
    - neuromeningale 1192
    - Notfall 71
      - ossäre s. Knochenschmerzen 1122
    - Osteoporose 1137
    - pektanginöse s. Angina-pectoris-Schmerzen 987
    - perineale 1046
    - pleuritische 691–692
    - Polymyalgia rheumatica 736
    - präkordiale 980, 1002
    - pseudoradikuläre 1189
    - radikuläre 1078, 1085, 1183
    - retrobulbäre 970
    - retroorbitale 729
    - retroperitoneale 1040
    - retrosternale 349, 352, 980, 986, 999, 1001–1002
      - Differenzialdiagnose 980
    - Dysphagie 352, 356
      - Verstärkung im Liegen 1002
    - rheumatische 1080, 1085
      - Sensibilisierung
      - periphere 1194
    - zentrale 1195
      - somatische 1018–1019
      - suprapubische 1047
      - viszerale 1018
    - segmentale Lokalisation 1019
    - Schmerzmittelübergebrauch 971, 974
    - Schmerzreiz bei Bewusstseinsstörung 632
    - Schmerzstörung
      - chronische 1195
      - somatoforme 1073, 1195
    - Schmerzsyndrom
      - facetteninduziertes 1193
      - myofasziales 972
      - radikuläres, thorakales 981
      - regionales, komplexes 1079, 1081, 1087, 1095
        - Ödem 770, 1121
      - zentral bedingtes 1078
    - Schmetterlingserythem im Gesicht 438, 732, 902
    - Schnüffelstoff 648
    - Schock 70, 85, 1229
      - anaphylaktischer 85, 884
    - Anthrax 692
    - distributiver 85
    - fulminanter 669
    - hämorrhagischer 1232
    - osmotische Lücke 1233
    - Histamin-Flush 888
    - Hypotonie 572
    - hypovolämischer 85, 244, 287, 572
    - kardiogener 85, 238, 1002
    - Aortenklappeninsuffizienz, akute 256
    - Mitralsuffizienz, akute 260
    - Myokardinfarkt 244
    - Myokarditis, fulminante 286
    - Sinus-valsalva-Ruptur 257
    - septischer 85, 244
    - spinaler 85
    - Typ-I-Allergie 63
    - Ursache 243
    - Schock-Index 572
    - Schocksyndrom, toxisches 58, 666, 889, 915
      - Erythem 666, 668
      - staphylogenesis 667, 705, 908
      - streptogenes 666–667, 908
    - Verlauf 668
    - Schoenlein-Henoch-Purpura s. Purpura Schoenlein-Henoch 739
    - Schonatmung 1007
    - Schrotgeschusschädel 852–853
    - Schrumpfniere 475, 555
    - Schulteramyotrophie, neuralgische 1079, 1088
    - Schultervenenthrombose, idiopathische 1118
    - Schüttelfrost 124, 129, 652, 657, 751
      - Brucellose 714
      - Cholangitis 427–428, 696
      - Endokarditis 707
      - Erysipel 758
      - Histamin-Flush 888
      - Leberabszesse, multiple 696
      - Listeriensepsis 683
    - Schwangerschaft 338–339, 1206, 1210
      - Aortendissektion 1007
      - Bilirubinkonzentration 1210
      - Cholestase, intrahepatische 425
      - Diabetes insipidus 507
      - ektopie 619
      - Fettleber, akute 398, 405, 425
      - Hämoglobinkonzentration 797
      - Hepatitis-E-Virus-Infektion 413
      - Herzinsuffizienz, akute 268
      - Hypertonie 550, 566
      - Exazerbation 564
      - Ikerus 425
      - Komplikation 867
      - Thrombophilie-Labordiagnostik 866
      - Toxoplasma-gondii-Infektion 677
      - Von-Willebrand-Faktor-Spiegel 874
    - Schwangerschaftstest 1223
    - Schwankschwindel 586, 592, 605
      - phobischer 610
    - Schwarzwasserfieber 726
    - Schwefelwasserstoffvergiftung 648

- Schweinebandwurm 687  
 Schweißdrüsensabszess 668  
 Schwerhörigkeit (s. auch Innenohrschwerhörigkeit), Osteogenesis imperfecta 1139  
 Schwerkettenkrankheit 846, 852–853  
 Schwermetallintoxikation 1041, 1221  
 Schwerspat-Pneumokoniose 158  
 Schwindel 201, 340, 586, 590, 637, 947  
 – Anämie 456  
 – Anamnese 591  
 – anhaltender 593  
 – Auftreten 593  
 – Begleitsymptome 592  
 – Clinical Pathway 589  
 – Dauer 592  
 – Decrescendocharakter 593  
 – funktionelle Untersuchung 593  
 – gerichteter 586  
 – Herzrhythmusstörung 315  
 – Hypotonie 572  
 – kardinale Störungen 587  
 – Kardiomyopathie, hypertrophe 275  
 – medikamentös induzierter 588, 608  
 – multisensorischer 609  
 – okulärer 592, 609  
 – Panikattacke 288  
 – peripher-vestibularer 592, 605, 609  
 – propriozeptiver 609  
 – psychophysischer 610  
 – Red Flags 588  
 – rezidivierender 607  
 – Triage 588  
 – ungerichteter 592  
 – Vorhofmyxom 270  
 – zentral-vestibularer 592–593, 608  
 -- HINTS 608  
 – zerebelläre Störung 592  
 Schwindelattacke 592, 607  
 Schwirren 1112  
 – diastolisches 268  
 – juguläres 251  
 – links parasternales 255  
 – parasternales 251  
 – thorakales 228, 300  
 -- diastolisches 228  
 -- systolisches 228  
 Scleroedema adulorum 899  
 Score 39  
 Score Risk Charts 553  
 Screening 65–66  
 – toxikologisches 632  
 Scrub Typhus Group 669  
 Sedativumintoxikation 64, 647  
 See-saw-Nystagmus 603  
 Seehundpocken 673  
 Seekrankheit 605  
 Segmentoszillografie 1103  
 Sehbehinderung, Schlaf-wach-Störung 937  
 Sehnensäden  
 – aberrierende 262  
 – Degeneration, mukoide 264  
 – Ruptur 244, 261, 264–265  
 -- Geräusch 262  
 Sehnensreflexausfall, Poliomyelitis 684  
 Sehnenscheidenentzündung  
 – berufsbedingte 60  
 – Gonokokkeninfektion 669, 908  
 Sehnenxanthome 1171, 1270  
 Sehstörung 738, 970  
 – akute, Diabetes mellitus 1248  
 Seitenastvarizen 1119  
 Sekundenherztod 987  
 Sekundenschlag 923  
 Selenintoxikation 1240  
 Selenmangel 1240  
 Senkungsabszess 195, 485  
 Sensitivität eines Tests 47, 50  
 Sentinel Headaches 968  
 Sentinel-Lymphknotenbiopsie 101  
 Seoul-Virus 673  
 Sepsis 619, 666, 702, 751, 841, 1051, 1227  
 – Definition 702  
 – Erreger 705  
 -- Quelle 703  
 – Fieber 702  
 – foudroyante, nach Hundebiss 722  
 – gramnegative 664, 706  
 – Ikterus 695  
 – Kolonkarzinom 375  
 – Neutropenie 803  
 – okkulte 700  
 Septikämie s. Bakteriämie 703  
 Septikämisches Syndrom 744  
 Serologie  
 – Fieber unbekannter Ursache 656  
 – Lues 711  
 – Lyme-Erkrankung 709  
 – Viruskrankheit 708  
 Serositis 732–733  
 Serotoninbildung in Tumorzellen 384  
 Serum Anion Gap s. Anionenlücke im Serum 519  
 Serum, milchiges 1045  
 Serumelektrophorese 744  
 Serumkrankheit 667, 1045  
 Serumkrankheitähnliches Syndrom 411  
 Serumosmolalität 502–503  
 – Störung 505  
 – tiefe 507  
 Serumproteinelektrophorese 416, 444, 800  
 – M-Gradient 852  
 25-OH-D<sub>3</sub>-Serumspiegel 1142  
 Setting 42  
 Severe acute respiratory Syndrome s. SARS 693  
 Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome 663  
 Sexuell übertragbare Krankheit s. Infektion, sexuell übertragbare 724  
 Sézary-Syndrom 667, 846, 851  
 Shagreen Spot 906  
 Shared Decision making 39  
 Sharp-Syndrom s. Mixed connective Tissue Disease 731  
 Sheehan-Syndrom 579, 644, 1264  
 Shigellen 697–698  
 Shigellose 698  
 Short-lasting neuralgiform Headache with conjunctival Injection and Tearing 975  
 Shulman-Syndrom 903  
 Shunt  
 – aortopulmonaler 308  
 -- chirurgisch angelegter 300, 309  
 --- thrombotischer Verschluss 300  
 -- chirurgisch angelegter, thrombotischer Verschluss 300  
 – arteriovenöser  
 -- fistelbedingter 1112  
 -- intrapulmonaler 304, 422  
 – portokavaler 421  
 – portosystemischer  
 -- Hyperbilirubinämie 399  
 -- transjugulärer intrahepatischer 405, 420–421  
 – pulmonaler 205  
 Shunt-Bilirubin 399  
 Shunt-Hyperbilirubinämie 1210  
 Shunt-Nephritis 469  
 Shunt-Umkehr (s. auch Eisenmenger-Syndrom) 296, 308  
 Shunt-Vitium, kongenitales, Ventrikelsebene 249  
 SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) 507  
 Sialadenitis 95, 97, 111, 1168  
 – abszedierende 98  
 – epithelioidzellige 111  
 – marantische 111  
 – myoepitheliale 111  
 – virale 111  
 Sialadenose 111–112  
 Sialendoskopie 110  
 Sialogramm 679  
 Sialolithiasis 95, 98, 100, 111  
 Sialom 111–112  
 Sicca-Symptome 1167  
 Sichelzell-Test 813  
 Sichelzellanämie 45, 59, 812, 904  
 Sichelzelkkrise 802, 812  
 Sick-Sinus-Syndrom 320  
 Sickness Behavior 944  
 Sidero-Siliko-Anthrakose 157  
 Siderose 158  
 Sigmadivertikulitis 78, 377  
 Silbereinnahme, Näßelfarveränderung 913  
 Silbervergiftung 904, 914  
 Silent Chest 210  
 Silhouettenphänomen 189  
 – negatives 133  
 – positives 177  
 Silikatose 157  
 Silikose 123, 157–158  
 – berufsbedingte 60  
 – Hilusverkalkung 193  
 – Tuberkulose, aufgepfropfte 157  
 Silofüllerkrankheit 60  
 Simulatorkrankheit 605  
 Sin-Nombre-Virus 673  
 Sindbis-Virus 675, 716  
 Singultus 334, 357  
 Sinus  
 – cavernosus  
 -- entzündliche Veränderung 970  
 -- Fistel 971, 976  
 -- Thrombose 971, 976  
 – Valsalva  
 -- Aneurysma 259, 1006  
 -- Ruptur 231, 257  
 Sinusarrhythmie, respiratorische 314  
 Sinusbradykardie 320  
 Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie 679  
 Sinusitis 683, 690, 972  
 – Begleitmeningitis 685  
 – chronische 690  
 – Churg-Strauss-Syndrom 738  
 – Mukormykose 723  
 – sphenoidal 972  
 – Wegener-Granulomatose 472  
 Sinusknoten 314  
 – chronotrope Inkompakenz 317, 320  
 – Dysfunktion 320–321  
 -- transiente 321  
 Sinusknoten-Reentry-Tachykardie 324  
 Sinusoidal Obstruction Syndrome 424  
 Sinuspause 320  
 Sinusrhythmus 314  
 Sinustachykardie 323  
 – physiologische 324  
 Sinusvenenthrombose 636, 962–963, 968, 970  
 – aseptische 966  
 – obstruktive 970  
 SIRS (Systemic inflammatory Response Syndrome; systemische entzündliche Reaktion 702  
 Sister Mary Joseph Nodule 905  
 Sitosterolämie 1272  
 Situs inversus 219  
 Sjögren-Syndrom 679, 1150, 1154, 1158, 1167  
 – Neuropathie 1167  
 – Sialadenitis 111  
 Skelettdysplasie, Kleinwuchs 793  
 Skeletthyperostose, diffuse idiopathische 1180, 1193  
 Skelettszintigrafie s. Knochenszintigrafie 1133  
 Skip Lesions 371–372  
 Sklerengelfärbung 396  
 Skleritis 1174  
 Sklerodaktylie 1168–1169  
 Sklerodermie 353, 731, 758, 898, 903, 1150, 1154, 1168–1169  
 – ANA-Differenzierung 1209  
 – Autoantikörper 731, 1209  
 – Differenzierung von rasch progredienter Glomerulonephritis 474  
 – en coup de sabre 903  
 – generalisierte 903  
 – Herzbeteiligung 1168  
 – Krise, renale 1156

## Sachverzeichnis

- Sklerodermie**
  - limitierte 1168
  - lokalisierte 903
  - Mikroangiopathie 1115
  - Nierenkrise 472
  - Ödem 765
- Sklerodermielunge** 154
- Sklerose**
  - nephrogene, Gadolinium-induzierte 1104
  - systemische s. Sklerodermie 1168
- Skoliose** 1180, 1193
- Marfan-Syndrom 790
- SLE** s. Lupus erythematoses, systemischer 732
- Slipping-Rib-Syndrom** 1014
- Slow Transit Constipation** 388, 392
- SMA** (Smooth Muscle Antibody) 404
- Small lymphocytic Lymphoma** 845
- Small-Fiber-Polyneuropathie** 1093
- Smart Medicine** 44
- Smoldering Myeloma** 855
- Smooth Muscle Antibody** 404
- Smooth Pursuit** 596
- Sneddon-Syndrom** 1115
- Sneddon-Wilkinson, Morbus** 895
- Sodbrennen** 352, 1023
- Sofortgeräusch, diastolisches** 231
- Sokolow-Lyon-Index** 231–232, 554
- Somatische Symptom Disorder** s. Belastungsstörung, somatische 955
- Somatische Symptomskala-8** 956
- Somatisierungsstörung** 1195
- Somatoforme Störung** 63, 1195
- Somatostatinrezeptoren** 1143
- Somnambulismus** 937
- Somnolenz** 628
- Sonnenbrand** 888
- Sonografie**
  - abdominelle 344, 1024, 1031
  - Aneurysmadarstellung 1111
  - Cholezystolithiasis-Nachweis 1061
  - endobronchiale 166
  - Halsweichteile 100, 103
  - hepatobiliär 404
  - Pankreatitisverlauf 1067
  - Schilddrüse 1252
  - transralektale 486
- Soor** 915
- Soorstomatitis** 717
- Sopor** 628
  - Hemisphäreninfarkt 637
- Sorbitol** 1058
- Sotos-Syndrom** 786, 790
- Spasmus, schmerzhafter** 1081
- Spannungskopfschmerz** 962, 973–974
- Spannungspneumothorax** 83, 85, 1014
  - Notfall 1014
- Spannungstypkopfschmerz** 974
- Spätdumping** 1057
- SPECT-CT** 994
- Speichelcortisol** 562
- Speicheldrüse**
  - pleomorphes Adenom 112
- **Schwellung** 110
  - obstruktive 111
  - schmerzhafte 111
  - submaxillare, lokalisierte Lymphomatose 679
  - Tumor 97, 111
  - maligner 113
- **Speichelstein** 112, 679
- **Speichereisen** 810
  - Mangel 1217
- **Speicherkrankheit, Kardiomyopathie** 273, 277–278
- **Spektroskopie** 311
- **Spermatiskusextraktionsalgie** 1092
- **Spezifität eines Tests** 47, 50
- **Sphärozyten** 819
  - Sphärozytose, hereditäre 815, 817
- **Spider-Nävi** 400, 898
  - alkoholbedingte 904
  - Leberzirrhose 416, 905
- **Spieltheorie** 38, 43
- **Spina bifida**
  - hohe 105
  - occulta 907
- **Spinalnerv** 1187–1188
- **Spinalstenose** 1180, 1189, 1193
- **Spinnenfinger** 790
- **Spiral-CT** 250
- **Spiral-CT-Angiografie, Nierenarteriendarstellung** 556
- **Spirillum minus** 667
- **Spirochäten** 709
- **Spirometrie** 205
  - Fluss-Volumen-Kurve 206
  - Asthma bronchiale 210
- **Splenektomie** (s. auch Asplenie) 721, 814
  - Immundefizienz, humorale 722
- **Splenomegalie** 181, 417, 419, 797, 842, 1040
  - Brucellose 697, 714
  - Endokarditis 697, 707
  - Felty-Syndrom 1158
  - Fieber 696, 707
  - Fleckfieber, epidemisches 670
  - Gaucher, Morbus 1130
  - Haarzellleukämie 849
  - Hämophagozytose-Syndrom 749
  - Hodgkin-Lymphom 697, 851
  - Hyper-IgD-Syndrom 741
  - Leptospirose 684
  - Leukämie, chronische 831
  - myeloische 803, 831
  - Lupus erythematoses, systemischer 732
  - lymphatische Neoplasie 823
  - Malaria 726
  - Miliartuberkulose 697
  - Mononukleose, infektiöse 688, 697
  - Myelofibrose, primäre 833
  - palpable 399
  - Periarteritis nodosa 737
  - POEMS-Syndrom 852
  - Polycythaemia vera 832
  - Porphyrie, erythropoetische, kongenitale 1044
  - Psittakose 691, 696
- **Reiserückkehrer** 725
- **Schistosomiasis** 728
- **Sphärozytose, hereditäre** 818
- **Thrombozythämie, essenzielle** 834
  - Triage 841
  - Typhus abdominalis 697–698
- **Splitterblutungen, subunguale** 906, 908, 911
- **Spondarthropathie** 1179
- **Spondylarthritis** 1150, 1156, 1160, 1194
  - Darmerkrankung, chronisch entzündliche 1150
- **Spondylarthropathie, seronegative** 1194
- **Spondylarthrose, aktivierte** 1180
- **Spondylitis** 662
  - ankylosans 1150, 1184, 1194, 1196
  - Aortenklappeninsuffizienz 260
  - Brucellose 714
  - Tropheryma-whipplei-Nachweis 699
- **Spondylodiszitis** 1180, 1193
- **Spondylolisthesis** 1180, 1193
- **Spondylophyten** 1085, 1189
- **Spontanblutung** 860, 873, 877
  - retroperitoneale 488
  - horizontal-torsioneller 605
  - peripher-vestibulärer 602–603
  - richtungsbestimmter 607
  - zentral vestibulärer 603
- **Spontannystagmus** 602
- **Spontanpneumothorax** 1002, 1013
- **Spontanurin** 440
  - Proteinurieabschätzung 440
- **Sporotrichose, Arthritis** 675
- **Sportlerherz** 233
- **Spotted Fever Group** 669
- **Sprachstörung** 113
- **Sprechapraxie** 114
- **Sprechdyspnoe** 226
- **Sprechmotorik, gestörte** 114
- **Sprechstörung** 114
- **Springwater-Zyste** 195
- **Spritzenverletzung-Blutphobie** 949
- **Sprue** 764, 810, 1060
  - Diagnostik 1057
  - einheimische 379, 850
  - Eisenmangel 379
  - Hautveränderungen 1057
  - klinisch stumme 379
  - tropische 378, 381
- **Sprueähnliches Krankheitsbild** 744
- **Spruesyndrom** 379
- **Sputum** (s. auch Auswurf) 121
  - Asbestkörperchen 159
  - blutig tingiertes 241
  - Echinokokkenhäkchen 170–171
  - Expektoration 121
  - Fettropfen 144
  - hämorrhagisches 194
  - Pneumocystis-jiroveci-Nachweis 723
  - Pneumokokkennachweis 130
  - rein blutiges 145
  - schaumig-hellrotes 146
- **Tuberkelbakterien nachweis** 137
- **Tumorzellen** 160, 190
- **Untersuchung** 122
  - Asthma bronchiale 211
  - Bronchiektasen 217
  - mikroskopische 211
  - Tuberkuloseverdacht 134
- **SRS-A** (Slow-reacting Substance of Anaphylaxis) 63
- **Stäbchen, säurefeste** 694
  - Pleurapunktat 1010
- **Stabkernige** 752
- **Stammvarikose** 1119
- **Stammzelltransplantation** 850, 880
- **Standardbikarbonat** 1239
- **Stanford-Klassifikation, Aorta dissecans** 1006
- **Stanzylinder** 101
- **Staphylococcal scalded Skin Syndrome** 890
- **Staphylococcus aureus**
  - Lebensmittelvergiftung 699
  - septische Metastasierung 705
- **Staphylococcus-aureus-Infektion**
  - Arthritis 674
  - Endokarditis 707
  - nosokomiale 705
  - Rechtsherzendoarditis 174
- **Staphylokokken**
  - Exotoxin 58, 666, 889
  - koagulasenegative 705
- **Staphylokokkeninfektion** 135, 469, 666, 744
  - Abszess, rezidivierender 705
  - Endokarditis 707
  - Haut 668
  - Hautveränderung 908
  - Meningitis 683
  - Muskeln 668
  - Pneumonie 129, 131
  - rezidivierende, bei Kindern 705
  - Schocksyndrom, toxisches 667, 908
- **Staphylokokkensepsis** 705
  - Hautmanifestation 667
- **Statine** 1265, 1278
- **Status** 46
  - asthmaticus 210
  - epilepticus, nicht konvulsiver 629
  - febrilis s. Fieber 652
  - nach Organtransplantation s. Organtransplantation 723
- **Staubfieber, akutes** 156
- **Staubindenhypertonie** 510
- **Staubinhaltung**
  - Asthma bronchiale 211
  - Bronchitis, chronische 213
- **Stauffer-Syndrom** 488
- **Stauungsbronchitis** 144
- **Stauungsgurg** 1008, 1010
  - interlobärer 144–145
- **Stauungsgastritis** 226, 1030
- **Stauungshili** 182–183
- **Stauungsleber** 398–399, 423, 1063
- **Stauungspapille** 964–965, 970
- **Stauungspneumonie** 144
- **Steal-Syndrom** 617
  - aortoiliakales 1039

- Steatohepatitis  
 - alkoholbedingte 414  
 - medikamentös bedingte 413  
 - nicht alkoholbedingte 414, 1206
- Steatorrhö 364, 379, 383, 1066  
 - Abetalipoproteinämie 1278  
 - acholische 381  
 - pankreatogene 381, 1067
- Stein-Leventhal-Syndrom 910
- Stemmer-Zeichen 766
- Stenosegrad 1104
- Stent-Implantation, koronare 989, 992
- Stent-Thrombose 989
- Sternenhimmel-Exanthem 890
- Steroid s. Kortikosteroid 900
- Stevens-Johnson-Syndrom 884, 892, 915
- Stewart-Treves-Syndrom 768
- Still, Morbus 903
- Still-Syndrom, adultes 664, 1156, 1158
- Stimmbanddysfunktion 208
- Stimmbandlähmung 208
- Stimmhörnen 942
- Stimmfremitus, abgeschwächter 1008
- Stimmlippe 115  
 - Knötchen 115  
 - Lähmung 115  
 - Papillom 115  
 - Zyste 115
- Stimmstörung 114–115
- Stimmung 941  
 - depressive 942  
 - Neurobiologie 944  
 - somatische Symptome 945
- Wechsel 941
- Stimmungsstörung  
 - krankheitsfaktorbedingte 957  
 - primär psychische Erkrankung 954, 957  
 - Substanzmissbrauch 957
- Stimulanzienintoxikation 646
- Stimulation  
 - elektrophysiologische, kardiale 317  
 - vagale 316
- Stirnkopfschmerz 970
- Stoffwechselkrankheit 62  
 - Arthropathie 1171  
 - Hautbeteiligung 906  
 - Herzbeteiligung 906  
 - Leberzirrhose 414, 422
- Stoffwechselleague, diabetische 1251
- Stoffwechselprodukt  
 - abnormes 63  
 - Anhäufung 63  
 - pathologisches 63  
 - toxische Wirkung 63  
 - zu geringes 62
- Stoffwechselstörung  
 - Abdominalschmerz 1020  
 - Dyslipidämie 1265  
 - Hautveränderung 899  
 - Koma 639  
 - Neugeborenes 1207  
 - vorübergehende Bewusstlosigkeit 625
- Stomatitis 904  
 - aphthosa 689  
 -- PFAPA-Syndrom 741  
 - quecksilberbedingte 904  
 - ulcerosa 689
- Stomatozyten 813
- Stomatozytose  
 - hereditäre 818  
 - überhydrierte 818
- Strahlenfibrose, pulmonale 144
- Strahlennephritis 477
- Strahlenpneumonie 143
- Strangulationsileus 1033
- Streckdystonie 632
- Streifenelektase 176–177
- Streptobacillus moniliiformis 666–667
- Streptococcal toxic Shock-like Syndrome 705
- Streptococcus  
 - agalactiae 705  
 - milleri, Pleurainfekt 1012  
 - pneumoniae s. Pneumokokken 705  
 - pyogenes 688, 705
- Streptococcus-equinus-Infektion 430
- Streptococcus-equinus-Sepsis 708
- Streptokokken  
 - Exotoxin 889  
 - Gruppe A 666, 676, 700  
 -- Lymphknotenschwellung, schmerzhafte 676  
 -- Meningitis 683  
 -- Scharlach 688  
 -- Sepsis 705  
 - Gruppe B  
 -- Neugeborenenmeningitis 683  
 -- Neugeborenensepsis 705  
 - hämolysierende, Gruppe A 688  
 - septische Metastasierung 705  
 - Viridans-Gruppe  
 -- Bakteriämie 705  
 -- Endokarditis 707  
 - β-hämolysierende 894
- Streptokokkenangina 687, 689
- Streptokokkenendokarditis 707
- Streptokokkeninfektion 666, 705, 744, 908  
 - Arthritis 674  
 - der Haut 668  
 - Glomerulonephritis 469  
 - Meningitis 683  
 - Pharyngitis 688  
 - Schocksyndrom, toxisches s.  
 - Schocksyndrom, toxisches, streptogenes 668
- Streptokokkenpneumonie 130  
 - bei Grippevirusinfektion 139
- Stress-Echokardiografie 254
- Stresserision 1051
- Stresskardiomyopathie 980
- Stressor, psychosozialer 945
- Stressulkus 1051, 1053
- Stressverarbeitungsstörung 625
- Striae  
 - distensa 900  
 - rubrae 562
- Stridor 201
- Stromatumor, gastrointestinaler 374, 1055
- Strömungsgeräusch 1101  
 - periumbilikales 419, 555  
 - systolodiastolisches 1112  
 - venöses 266
- Strongyloides stercoralis 699, 723
- Struma 95, 97, 208, 1256  
 - blande 1256  
 - Clinical Pathway 1257  
 - eisenharte 1263  
 - intrathorakale 194–196  
 - Kompressionssymptome 1257  
 - multinoduläre, toxische 1260  
 - retrosternale 352  
 - TSH-unabhängige 1257
- Strumigenen Substanzen 1257
- Studie, Beurteilungskriterien 51
- Stuhl 364  
 - acholischer 397, 400, 408, 427  
 - Bakteriologie 1024  
 - Blutaflagerung 370  
 - blutig-schleimiger 370  
 - blutiger 365, 370  
 - Chymotrypsinbestimmung 1065  
 - Elastasebestimmung 1065  
 - Entzündungsmarker 368  
 - Fettausscheidung 379  
 - großvolumiger 365, 379  
 - Konsistenz 1058  
 - Leukozyten 368  
 - Porphyriaausscheidung 1042  
 - reiswasserartiger 699  
 - Untersuchung 365  
 - Veränderung 375
- Stuhldrang 392
- Stuhlfrequenz 364, 386, 390, 1058
- Stuhlmassentransport 392
- Stuhlverhaltung 1033–1034
- 24-Stunden-Urin 440
- Sturge-Weber-Syndrom 907
- Sturz 612–613, 616, 625
- Sturzfall 592, 637
- Styrolintoxikation 60
- Subarachnoidalblutung 84, 619, 624, 636, 682, 962–963, 965–966, 968–969, 1215  
 - spinale 1084
- Subclavian-steal-Syndrom 1108
- Subduralhämatom 963, 966, 968, 970–971  
 - akutes 638  
 - chronisches 638–639  
 - perakutes 638
- Suberosis 156
- Subluxation 1157
- Substantia gelatinosa, Mikroläsionen 1084
- Substanzentzug 957
- Subtraktionsangiografie, digitale 1097, 1105  
 - intraarterielle 1104
- Succinylcholin 652
- Suchtmittelgebrauch, Bewusstseinsstörung 625
- Suffusion 562, 825, 869–870, 897
- Sugillation 897
- Suizidalität 949, 951
- Sulcus-superior-Tumor 169
- Sulcus-ulnaris-Syndrom 1090
- Sulfhämoglobinämie 312
- Sulfonylharnstoffrezeptor, Mutation 640
- Sulfosalicylsäureprobe 443
- SUNCT (Short-lasting neuralgiform Headache with conjunctival Injection and Tearing) 975
- Sunitinib 1262
- Superinfektion, bakterielle 146
- Surfactantmangel 176
- Sutton's Law 47
- Swan-Ganz-Katheter 242
- Sweet-Syndrom 893, 901, 903  
 - Exanthem 667
- Sympathikusneurinom 191–192, 194
- Sympathikusstimulation  
 - Schockentwicklung 243  
 - zentrale, Lungenödem 243
- Sympatholytika 582
- Sympathomimetikumintoxikation 64, 646
- Symptom 56  
 - des falschen Freundes 375  
 - Maskierung 50  
 - unspezifisches 56
- Symptome  
 - Interaktion 44  
 - pathognomonische 47  
 - zerebrovaskuläre 1108
- Symptomenkomplex, pathognomischer 47
- Synacthen-Test 580
- Syndrom 47  
 - bei Halsrippe 1089  
 - der blinden Schlinge 1057  
 - der dünnen Basalmembran 468  
 - der gelben Nägel 767  
 - der inadäquaten ADH-Sekretion 507  
 - der verbrühten Haut 890, 908  
 - der zuführenden Schlinge 1057
- Syndrom X 989
- Synkope 201, 572, 612, 615  
 - älterer Patient 624  
 - bei Kindern 624  
 - Checkliste 620  
 - Clinical Pathway 616  
 - Herzrhythmusstörung 315  
 - Hypertonie, pulmonalarterielle 248  
 - hypotensive 614  
 - kardiale 612, 615, 619  
 - kardioinhibitorische 613  
 - Myokardinfarkt 999  
 - neuronal vermittelte 615  
 - orthostatische 614–615, 624  
 - psychogene 618  
 - Risikofaktoren 619  
 - situative 613  
 - Spritzenverletzung-Blutphobie 949  
 - Triage 622  
 - vasodepressive 613  
 - vasovagale 613, 618
- Synovalbiopsie 709
- Synovialflüssigkeit, Untersuchung 674

## Sachverzeichnis

- Synovialitis 1158  
 - SAPHO-Syndrom 1014  
 - villonoduläre, pigmentierte 1151, 1172
- Syphilit  
 - papulöses 888  
 - tuberöses 893
- Syphilis s. Lues 892
- Syringobulbie 976
- Syringomyelie 1079, 1084, 1088
- Systemerkrankung  
 - Herzbeteiligung 906  
 - nicht infektiöse, urtikarielle Effloreszenzen 668
- Systemic Exertion Intolerance Disease 748
- Systemic inflammatory Response Syndrome s. SIRS 702
- Systemische entzündliche Reaktion 702
- Systemmykose 908
- Systolic anterior Motion, vorderes Mitralsegel 246, 273–276
- Szintigrafie  
 - bei Knochenschmerzen 1123, 1133  
 - Osteomalazie 1143  
 - Phäochromozytomnachweis 560  
 - Schilddrüse 1252
- T**
- T4-/T8-Lymphozyten-Verhältnis 183
- T-ALL 825
- T-Lymphozyten 745  
 - fehlende Stimulation 746  
 - Funktionsstörung 746  
 - regulatorische 730  
 - sensibilisierte 64  
 - zirkulierende, verminderte 746
- T-Non-Hodgkin-Lymphom 845
- T-Zell-Defekt 745, 1223
- T-Zell-Funktionserkrankung 1225
- T-Zell-Leukämievirus, humaines 850
- T-Zell-Lymphom 172, 844  
 - adultes 850  
 - angioimmunoblastisches 847, 851  
 - enteropathieassoziiertes 846, 850  
 - extranodales 846  
 - hepatosplenisches 846  
 - intestinales 379  
 - kutanes 851  
 - peripheres 851  
 - primär kutanes 846  
 - reifzelliges 844, 847, 850
- T-Zell-Lymphoproliferation, CD30-positive, primär kutane 846
- T-Zell-Prolymphozytenleukämie 846
- T-Zell-Rezeptor 745
- T-Zellen, Oberflächenantigen 844
- 4 T 83
- Tabaksbeutelmund 438
- Tabes dorsalis 713, 1046, 1079, 1084  
 - Gesichtsschmerzen 976
- Tâche noir 668–669
- Tachyarrhythmie 314, 323  
 - supraventrikuläre 287
- Tachykardie 314  
 - Aortenklappeninsuffizienz, akute 256  
 - Asthma bronchiale 210  
 - atriale 315, 326  
 - autonome, fokale 316  
 - High-Output-Failure 266  
 - Hyperthyreose 1259  
 - Lungeninfarkt 145  
 - Lungenödem 241  
 - medikamentös bedingte 323  
 - paroxysmale 323–324  
 - Perikardtamponade 271  
 - QRS-Komplex 323  
 - Sepsis 702  
 - supraventrikuläre 316, 323–324  
 - Terminierung 316  
 - ventrikuläre 323–324, 327  
 -- Kriterien 329  
 -- monomorphe 328  
 -- polymorphe 329  
 -- pulslose 81  
 - Wolff-Parkinson-White-Syndrom 325
- Tachypnoe 126  
 - Sepsis 702
- Tacit Knowledge 42
- Taenia-solium-Larve 687
- Tagesschlafigkeit 923, 929–930, 932, 936, 971
- Tahyna-Virus-Infektion 716
- Takayasu-Arteritis 1006, 1095, 1107–1108
- Takayasu-Syndrom 1006
- Tako-Tsubo-Syndrom 980
- Talkumlunge 158
- Tanapocken 673
- Tangier-Krankheit 1277
- Target-Zellen 812
- Tarsaltunnelsyndrom 1092
- Taubheit 581
- Tay-Sachs-Syndrom 59
- Teamarbeit 88
- Teerstühle 1053
- Teleangiectasia macularis eruptiva persistans 887
- Teleangiectasie 870–871, 887, 897  
 - Ataxia teleangiectatica 746  
 - Facies mitralis 268  
 - hämorrhagische, hereditäre 870  
 - hepatopulmonales Syndrom 250  
 - hereditäre 173  
 - idiopathische 897  
 - kortikosteroidbedingte 900  
 - Leberkrankheit 400  
 - Leberzirrhose 905  
 - Lupus erythematoses, systemischer 732  
 - symptomatische 897
- Temperaturempfindung, Verlust 1084
- Temperatursteigerung  
 - Gewichtsabnahme 778
- hyperthyreote 748
- Temporalarterien-Probeexzision 736, 970
- Tendinitis 1171
- Tendoperiostose, berufsbedingte 60
- Tendosynovitis s. Sehnscheidenentzündung 669
- Tenosynovitis 1157
- Teratom, mediastinale 191, 194
- Territorialinfarkt 969
- Terry-Nägel 913
- Test  
 - okkultes Blut im Stuhl 375  
 - Qualität 50  
 - Resultat 51  
 -- Beurteilung 49  
 -- falsch negatives 50  
 -- falsch positives 50
- Testosteron 797
- Testosteron-Index 1242
- Testosteronspiegel 1242
- Teststreifen, Urinuntersuchung 440–442, 444
- Ketonurie 522
- Mikrohämaturienachweis 487
- Tetanie 530, 1081, 1141  
 - Hypomagnesiämie 531
- Tetrazyklingaben  
 - Haarzunge, schwarze 915  
 - Zahnerförbung 914
- Thalamushand 1084
- Thalamusinfarkt 957, 969
- Thalamusinsult 637
- Thalamusläsion 976, 1081  
 - posterolaterale 1084
- Thalassaemia  
 - intermedia 812  
 - major 812, 904  
 - minor 812
- Thalassämie 59, 810–811  
 - α-Thalassämie 812  
 - Knochenmarkbefund 812
- β-Thalassämie 812  
 - Blutbild 812
- Thalliumintoxikation 904, 1041  
 - Nagelveränderung 911
- Thalliumszintigrafie 286
- Thenaratrophie 1089
- Therapie, antiretrovirale 717–718  
 - erfolgreiche 720  
 - Immunrekonstitutionssyndrom 719–720
- Thermhypästhesie 1080
- Thiaminmangel 1229
- Thiaziddiuretikum 506, 536, 1144
- Thin-Basement-Membrane-Nephropathie 468
- Thoracic-Inlet-Syndrom 1118
- Thoracic-Outlet-Syndrom 310, 1089, 1106, 1109, 1112  
 - arterielles 1108
- Thorakoskopie 1010–1011
- Thorakotomie 980, 1014  
 - Sarkoidosenachweis 187
- Thorax  
 - Deformität 300, 307  
 - Kompression 81  
 - Röntgenbildveränderung 123, 125, 1024
- Triage 125
- schildförmiger 793
- Schrumpfung 1012
- Wandtumor 980
- Thoraxapertur, obere, Kompressionsyndrom 1108–1109
- Thoraxschmerzen 75, 77, 340, 980  
 - Aorta dissecans 1002, 1006  
 - atemabhängige 129, 1007, 1179  
 - Ausstrahlung 980, 999  
 -- in den Rücken 990, 1002, 1006  
 - Bronchialkarzinom 189  
 - Charakter 982, 987  
 - Clinical Pathway 983  
 - Fieber 129, 691  
 - folgenreiche Ursache 981  
 - funktionelle 980–981, 989  
 - Herzrhythmusstörung 1006  
 - Hypertonie, pulmonalarterielle 989  
 - im Dermatom 980, 1007  
 - in Ruhe 989  
 - ischämisch bedingte 987  
 - kardial bedingte 56, 980, 986, 989  
 - Kerndiagnosen 984  
 - Koronarsyndrom, akutes 980–981, 997, 1179  
 - lageabhängige 980, 990, 1001  
 - Lungenabszesse, multiple 174  
 - Lungenerkrankung 980  
 - mit eingeschränkter Nierenfunktion 457  
 - Mittelmeerfieber, familiäres 741  
 - muskuloskeletale 56, 77, 980, 990, 1014  
 - Myokardinfarkt 695, 1002  
 - Myokarditis 286  
 - neural bedingte 980  
 - nicht kardial bedingte 987  
 - nicht organische 56  
 - Nitroglycerin-Wirkung 987  
 - Notfall 980, 986  
 - Ösophaguserkrankung 980  
 - Panikattacke 949–950  
 - Perikarditis 286, 1002  
 - Pleuramesotheliom 1012  
 - Pleuritis 980–981, 1008  
 - präkordiale 980  
 - Randsdiagnosen 984  
 - retrosternale 980, 986, 999, 1001, 1006  
 -- Differenzialdiagnose 980  
 - ringförmige 980  
 - Spontanpneumothorax 1013  
 - ST-Hebungsinfarct 999  
 - Stent-Thrombose, koronare 989  
 - Triage 986  
 - unklarer Ätiologie 980, 982  
 - vertebragene 980–981  
 - viszerovertebrale Reaktion 1179
- Thoriumdioxid 429
- Thoriumlunge 158
- Thrombangiitis obliterans 1095, 1106–1107, 1114, 1116
- Thrombasthenie 868, 875, 877
- Thrombektomie 1117
- Thrombelastogramm 875
- Thrombinzeit 871–872

- Thromboembolie 834, 860  
 - bei Endomyokardfibrose 281  
 - bei linksventrikulärer Non-Compaction 285  
 - bei Mitralsuffizienz 261  
 - bei Mitralsstenose 268  
 - bei Vorhofmyxom 270  
 - familiäre Belastung 866  
 - Objektivierung 865  
 - prädisponierende Faktoren 864  
 - Prophylaxe 866  
 - Therapie 865  
 - Thrombozythämie, essenzielle 835  
 - venöse 760, 1097
- Thrombolyse  
 - Angina pectoris, postinterventionelle 1002  
 - koronare, Enzymverlauf 998
- Thrombolysetherapie 1216, 1218
- Thrombophilie 818, 860, 863–864, 1116  
 - erworbene 866  
 - Grunderkrankung 864  
 - hereditäre 866  
 -- Verwandte 866  
 - Laboruntersuchungen 865  
 - Markerfälschung 865
- Thrombophlebitis 1096  
 - Fieber 749  
 - migrans 901, 1069, 1116  
 - oberflächliche 1116  
 - rezidivierende 732  
 - saltans 1107, 1116  
 - septische 662, 708
- Thromboplastinzeit 871  
 - partielle 1234  
 -- aktivierte 861, 871, 873, 1234
- Thrombose 861, 1098  
 - arterielle 1106, 1216  
 - bei Hypoproteinämie 764  
 - bei Polycythaemia vera 832  
 - entzündliche 739  
 - Fieber 749  
 - intestinal 817  
 - koronare 83  
 - Lokalisation 864  
 - Objektivierung 865  
 - par Effort 1118  
 - pulmonalarterielle 83  
 - Thrombozythämie, essenzielle 834, 1115  
 - venöse s. Venenthrombose 1117
- Thrombozyten 799  
 - Aggregationshemmer 864, 876  
 -- Wirksamkeitsprüfung 877  
 - Aggregatormarker 877  
 - Funktion, Erfassung 877  
 - Phagozytose 834  
 - Zahl 796, 806  
 -- Leukämie, chronische, myeloische 831  
 - Zählung 1115
- Thrombozytenthrombus 879
- Thrombozythämie, essenzielle 834, 1115  
 - angeborene 875  
 - Blutungsrisiko 877
- Blutungstyp 869  
 - hereditäre 868  
 - medikamentenbedingte 875–877
- Thrombozytopenie 694, 799, 834, 867, 875  
 - Abciximab-induzierte 871  
 - amegakaryozytäre, kongenitale 875  
 - angeborene 875  
 - Blutungsrisiko 877  
 - Blutungstyp 869  
 - Clinical Pathway 805  
 - hämolytisch-urämisches Syndrom 819, 879  
 - heparininduzierte 860, 867  
 -- 4T-Score 868  
 - Histoplasmose 724  
 - hyporegenerative, erworbene 875  
 - isolierte 875  
 - Kasabach-Merritt-Syndrom 428  
 - Leukämie 822, 825  
 - Lupus erythematoses, systemischer 732–733  
 - Mikroangiopathie, thrombotische 879  
 - mit Radiusplasie 875  
 - myeloische Neoplasie 823, 875  
 - Purpura, thrombotisch-thrombozytopenische 879  
 - refraktäre 829  
 - splenisch bedingte 841  
 - transiente 710  
 - Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel 813  
 - Wiskott-Aldrich-Syndrom 746
- Thrombozytose 731, 799, 834, 867, 888, 1113  
 - Clinical Pathway 806  
 - essenzielle 1114  
 - Leukämie, chronische, myeloische 831–832  
 - Myelofibrose, primäre 833  
 - Neoplasie, myeloproliferative 823  
 - Polycythaemia vera 832
- Thrombus, intrakardialer 1110
- Thunderclap-Kopfschmerz, orgasmussoziierter 968, 975
- Thymom 182, 192, 194, 816
- Thymopoetin 745
- Thymosin 745
- Thymus  
 - Aplasie 742  
 - Hormone 745  
 - Karzinom 192
- Thyreoglobulin  
 - Autoantikörper 1263  
 - Konzentration im Serum 1258
- Thyreoiditis 95, 1256  
 - akute 1262  
 - bestrahlungsinduzierte 1262  
 - de Quervain 1256, 1261  
 - hyperthyreote Phase 1260  
 - stumme 1261  
 - subakute 1261
- Thyrosinkinase-Inhibitor 831
- Thyroxin 1254
- Tibialis-anterior-Syndrom 1109
- Tierbiss 713
- Tierbisswunde, Parästhesien 715
- Tierkratzer 713
- Tietze-Syndrom 1014–1015
- Tilt Table 317
- Tinel-Empfindlichkeit 976, 1087, 1089, 1092
- Tinel-Zeichen 1078–1079
- Tinnitus 592–593, 607  
 - pulsierender 607
- TINU-Syndrom 476
- Todd-Parese 973
- Todesursache 57  
 - altersklassenabhängige 57  
 - geschlechtsabhängige 58
- Togaviridae, Enzephalitis 686
- Tollwut 715
- Tolosa-Hunt-Syndrom 970, 972, 974, 976
- Tonsillitis 704  
 - bakterielle 687
- Tonsillopharyngitis 689  
 - bakterielle 687
- Tophus 1164–1166
- Topoisomerase-II-Inhibitoren 826, 828
- Torsade-de-pointes-Tachykardie 329
- Tortikollis 95
- TOS (Thoracic-Outlet-Syndrom) 1108–1109
- Totenstille, intraabdominale 1027, 1036–1037
- Touraine-Solante-Golé-Syndrom 1131
- Tourismus 59
- Toxidrom 64
- Toxin  
 - endogenes 451  
 - exogenes 369
- Toxocara  
 - canis 715  
 - cati 715
- Toxocara-Erkrankung 715
- Toxoplasma gondii 677, 714
- Toxoplasmenzyste 677, 715
- Toxoplasmose 663, 676–677, 714  
 - Exanthem 667  
 - fetale 677  
 - Halslymphknotenschwellung, schmerzhafte 676  
 - Liquoruntersuchungsbefund 681  
 - Lymphadenitis 107  
 - Lymphadenopathie 840  
 - zerebrale 687
- TPHA (Treponema-pallidum-Hämaggelinations-Assay) 712
- TPO-Autoantikörper 1263
- TPPA (Treponema-pallidum-Partikel-Agglutinationstest) 712
- Tracheabifurkationswinkel, aufgespreizter 233, 262
- Tracheakompression  
 - Aortenaneurysma 1006  
 - lymphombedingte 841  
 - strumabedingte 208
- Trachealerkrankung 208
- Trachealstenose  
 - entzündliche 1174
- narbige 208
- subglottische, idiopathische 208
- Tracheobronchitis 687, 689  
 - akute 690
- Metapneumovirusinfektion 690
- Tracheobronchomegalie 219
- Trachom 713
- Trachonychie 912
- Traktionsbronchietase 150
- Traktionsdivertikel, ösophageales 354
- Tränendrüsenlymphomatose, lokalisierte 679
- Tränensekretion 1168
- Transaminasenaktivität im Serum 1206  
 - erhöhte 402, 414, 424, 1031  
 -- Malaria tropica 726  
 -- Reiserückkehrer 725  
 - Mononukleose, infektiöse 688
- Transferrinmolekül 809
- Transferrinrezeptor 809, 811
- Transferrinsättigung 422, 1216, 1243  
 - erhöhte 422
- Transformation, kavernöse, bei Pfortaderthrombose 420
- Transfusion 802
- Transfusionsreaktion 64  
 - hämolytische 817
- Transfusionszwischenfall 749
- Transglutaminase-Antikörper 380
- Transient Loss of Consciousness 613
- Transiente ischämische Attacke 554, 616, 619, 867, 969, 973
- Transkriptionsfaktordefekt, Moody 1250
- Translokationshypertonatriämie 503
- Transplantation, mikroangiopathische Hämolyse 819
- Transplantationsosteopathie 1139
- Transposition der großen Gefäße 264, 306–307
- Transsudat 1010  
 - Lungenödem 199  
 - peritoneales 418  
 -- Leukozyten 418  
 - Pleuraurguss 1009  
 - pulmonales 123
- Traube-Zeichen 266
- Trauma 83  
 - autonome Reaktion 1087
- Tree-in-Budd-Veränderung, pulmonale 139
- Trehaloseintoleranz 378
- Treitz-Ligament 1035
- Trematoden 368, 727
- Tremor 423
- Treponema pallidum 711  
 - Nachweis 711
- Treponema-pallidum-Hämaggelinations-Assay 712
- Treponema-pallidum-Partikel-Agglutinationstest 712
- Triage 42, 73, 88  
 - frühzeitige 88  
 - präklinische 73

## Sachverzeichnis

- Triagesystem 70, 73
    - innerklinisches 73
    - Ziel 73
  - Trichinella spiralis 715
  - Trichinennachweis 715
  - Trichinose 715, 735, 884
  - Trichterbrust 232, 790
  - Trigeminus 320
  - Trigeminusausfall 976
  - Trigeminusbereich, Fühlverlust 976
  - Trigeminusläsion, traumatisch bedingte 976
  - Trigeminusneuralgie 963, 975
    - bei multipler Sklerose 1084
  - Trigeminusneuropathie 975
  - Triglyzeride
    - Idealwerte 1265
    - mittellangketige 382
  - Triglyceridspiegel
    - koronare Herzkrankheit 991
    - metabolisches Syndrom 991
    - nephrotisches Syndrom 463
  - Trihexosylceramidakkumulation, endotheliale 899
  - Triiodthyronin 1254
  - Trikuspidalatresie 306–307
  - Trikuspidualinsuffizienz 264–265
    - akute 239
    - bei Vorhofseptumdefekt 307
    - Druckgradient 237, 264
    - Endomyokardfibrose 281
    - Kußmaul-Zeichen 227
    - Phonokardiogramm 265
    - Ursache 265
    - Venenpuls 227
  - Trikuspidualklappe
    - Degeneration, myxomatöse 265
    - Endokarditis 174, 265
  - Trikuspidalöffnungston 230
  - Trikuspidalsegel-Doming 269
  - Trikuspidalstenose 270
    - Auskultationsbefund 231, 270
    - Druckgradient 271
    - Phonokardiogramm 270
  - Tripe Palms 901, 905
  - Tripelphosphat im Urinsediment 446, 448
  - Triple Rule Out 994
  - Trisomie 21 915
  - Trochlearisparesese 597–598
  - Trommelfellentzündung 672
    - hämorrhagische 692
    - bullöse 132
  - Trommelschlägelfinger 255, 299, 905, 912, 1131, 1175
    - Bronchialkarzinom 191, 1175
    - hepatopulmonales Syndrom 250, 422
    - Leberkrankheit 400
    - Lungenaneurysma, arteriovenöses 173
    - Lungenfibrose, idiopathische 150
    - Mukoviszidose 219
  - Trommelschlägelzehen, einseitige 300
  - Tropenkrankheit 59, 724
    - Leitsymptom 725
  - Tropenrückkehrer, Diarröhö 365, 368
  - Tropheryma whipplei 382, 699, 708
  - Trophoblasttumor 1223
  - Troponi 998
  - Troponin 46, 223, 274, 996–997, 999
    - Troponin-I 998, 1243
    - Troponin-T 998, 1243
  - Trousseau-Zeichen 530
  - Truncus
    - arteriosus communis 306–307
    - pulmonalis, dilatierter 184
  - Truncus brachiocephalicus, Kompression 1006
  - Trypanosomose
    - afrikanische 730
    - südamerikanische 283, 730
  - Trypsin 1065
  - Tryptase 1130
  - TSH (thyreoideastimulierendes Hormon) 343, 1138, 1251
    - basales 1263
    - Bestimmung 1253
    - Mangel 579
  - TSH-Rezeptor-Antikörper 1259
  - Tsutsugamushi-Fieber 669–670
  - TTP (thrombotisch-thromboembatische Purpura) 733
  - Tuberkel, peritoneale 700
  - Tuberkelbakteriennachweis 684
  - Tuberkulintest 135, 181, 694, 1010
    - bei Fieber unbekannter Ursache 656
    - Konversion 135
  - Tuberkulom 123, 136, 138, 170
  - Tuberkulose 662, 691, 693, 699
    - aufgepropfte, bei Silikose 157
    - bei HIV-Infektion 719
    - disseminierte 694
    - extrapulmonale 693
    - Hautveränderungen 894
    - Hilusvergrößerung 181–182
    - Hypophyseninsuffizienz 580
    - intestinale 373
    - Kaverne s. Kaverne tuberkulöse 173
    - Liquoruntersuchungsbefund 681
    - Lymphadenitis, zervikale 107
    - Nebennierenrindeninsuffizienz 578
    - offene 693
    - Peritonitis 700
    - Pleuraempyem 1012
    - postprimäre 135, 693
    - Primärinfektion 135, 693
    - Reaktivierung 137, 693
    - Reinfektion 136
    - Streuung 136–137, 700
    - unter Anti-TNF-Substanz 722
    - Verdacht 135
  - Tuberkulosefall 135
  - Tuberkulosepsis Landouzy 694
  - Tuberöse Sklerose 163, 488, 906
  - Tubulopathie, renale 1140–1142
    - vererbte 581
  - Tubulusgift 1222
  - Tubulusnekrose, akute 450
    - bei Leberzirrhose 454
    - Harnstoffexkretion, fraktionelle 454
    - ischämiebedingte 450
    - medikamentös bedingte 451
    - Natriumexkretion, fraktionelle 454
    - toxisch bedingte 450–451
    - Urinbefundkonstellation 448
  - Tularämie 107, 678
    - Fieber 678
    - Lymphknotenschwellung 678
    - ulzeroglanduläre 668
  - Tullio-Phänomen 607
  - Tumor 62
    - ACTH-produzierender 559
    - AIDS 717
    - Anämie 811
    - Blutkörperchenkungs geschwindigkeit 751
    - Diagnostik 62
    - endokrin aktiver 383
    - intestinaler 374
    - Eosinophilie 754
    - epidermaler 894
    - Fieber 653, 657, 664, 748
    - Gallengangsverschluss 427
    - Hautveränderung 895, 900
    - hormonell aktiver 62
    - Hyperkalämie 898, 1234
    - Hypoglykämie 640–641
    - Immunkomplexerkrankung 64
    - intrakranieller 566
    - katecholaminproduzierender 559
    - kolorektaler 388
    - linksventrikulärer 269–270
    - lymphoretikulärer 746
    - maligner 58, 912, 1207, 1218
    - Acanthosis nigricans 886
    - Bamberger-Marie-Syndrom 912
    - bei Dermatomyositis 734
    - bei Polymyositis 734
    - gastrointestinaler, Hautveränderung 905
    - Labordiagnostik 1218
    - Lymphknotenschwellung 676
    - metastasierender 895
    - Raucher 58
    - zervikaler 109
  - mediastinaler s. Mediastinaltumor 193
  - mesenchymaler 376
  - mesodermaler, intrathorakaler 170
  - mukoepidermoider 191
  - neuroendokriner 191
  - okkulter 62
  - Hautsymptome 901
  - Osteomalazie 1141
  - perihypophysärer 580
  - pulsierender 1111
  - reninproduzierender 559
  - retroperitonealer 1041
  - Somatostatinrezeptorenproduzierender 1143
  - zervikaler 95, 102, 107
- Tumor-Bulk 844
  - mediastinaler 844
- Tumorlyse 803
- Tumorlysesyndrom 823
- Tumormarker 62, 1213
  - Karzinom, kolorektales 1211–1212
  - Magenkarzinom 1211
  - Mammarkarzinom 1211
  - Ovarialkarzinom 1211
  - Pankreaskarzinom 1211
- Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-Gen 741
- Tüpfelnägel 909, 911
- Turcot-Syndrom 377
- Turner-Syndrom 787, 791, 793, 910, 1220
  - Leitsymptom 791
- Typ-1-Diabetes-mellitus 1245, 1248
  - Autoantikörper 1250
  - Manifestationsalter 1248
- Typ-2-Diabetes-mellitus 59, 1245, 1249
  - Case Finding 1245
- Typ-A-Gastritis 1048
  - chronisch-atrophische 1052
- Typ-B-Gastritis 1049
- Typ-C-Gastritis 1049
- Typ-I-Allergie 63
- Typ-II-Allergie 64
- Typ-III-Allergie 64
- Typ-III-Hyperlipidämie 1276
- Typ-IV-Allergie 64
- Typhus 662
  - abdominalis 698
  - Hautveränderung 666, 698, 905
  - Splenomegalie 697–698
  - exanthematicus 670
- Typhus Group 669
- Tyrosinasemangel 62
- Tyrosinkinase-Inhibitor, Schilddrüsenfunktionsstörung 1262
- Tyrosinkristalle 448
- Tyrosinphosphatase, Antikörper 1248

## U

- Übelkeit s. Nausea 334
- Überdruckbeatmung, nasale, nächtliche 290, 292
- Übergewicht 772
- Überhitzung 652
- Überlaufbikarbonaturie 536
- Überlaufkontinenz 489
- Überlaufproteinurie 443
- Überleitungsstörung, atrioventrikuläre 710
- Übersichtsarbeit 51
- Überwässerung 227, 458, 504, 1232
- Uhl-Krankheit 284
- Uhrglasnägel 299, 912, 1131, 1175
  - Bronchialkarzinom 191, 1175
- Leberkrankheit 400

- Lungenfibrose, idiopathische 150
- Mukoviszidose 219
- Ursache 912
- UIP (Usual interstitial Pneumonia; idiopathische Lungenfibrose) 150
- Ulcus
  - cruris 732, 903
  - Ursache 896
  - venosum 1120
  - duodenal 1050, 1059
  - Druckschmerzpunkt 1050
  - duodenal 1051
  - Operation 1057
  - perforiertes 1038
  - rezidivierendes 1050
  - molle 677
  - pepticum jejunii 1056
  - ventriculi 1051
  - Druckschmerzpunkt 1050
  - malignes 1052
  - perforiertes 1021
  - präpylorisches 1050
- Ulkus 1096
  - chronische venöse Insuffizienz 1119
  - Penetration 1050
  - peptisches 1051
  - Perforation 1030, 1038
  - Schmerzmuster 1029
  - postbulbäres 1051
  - Schmerzen 1047
- Ulkuskrankheit 1049
  - Schmerzcharakter 1050
  - Schubauslösung 1050
- Ulnardeviation der Langfinger 1157
- Ultraschallkontrastmittel 238
- Ulzeration 665, 882, 895
  - akrale 903
  - enorale 733, 739, 754, 915
  - Fieber 668
  - genitale 739
  - Hautdiphtherie 908
  - Hauttuberkulose 908
  - infektiös bedingte 668
  - nicht infektiös bedingte 668
  - phagedänische 884
  - Reiserückkehrer 725
  - trophische 1173
- Umfangsmessung 774
- Unkales Syndrom 631–632
- Unterarmarterien, Durchgängigkeitsprüfung 1102
- Unterbauchschmerzen (s. auch Abdominalschmerzen) 702, 1037
  - linksseitige 390
  - rechtssseitige 1019, 1036–1037
- Unterernährung, Kleinwuchs 787
- Unterschenkel
  - Arterienobstruktion 1100
  - Muskelschämie 1109
  - Ödem 763, 1119
  - Venenthrombose, tiefe, aszendierende 1117
- Untersuchung
  - apparative 46
  - elektrophysiologische 621
- klinische, ungenügende 49
- körperliche 46
- laborchemische 46
  - Sensitivität 47
  - Spezifität 47
  - mikrovaskuläre 1103
  - neurologische 680, 964
  - rektale 339, 364–365, 388, 1036
  - serologische s. Serologie 708
- Untertemperatur 644
- Upper-Airway Cough 121
- Upside-down-Stomach 1056
- Urämie 1208
  - chronische 1029
  - Immundefizienz 460
  - Nägelveränderung 913–914
  - Perikarditis 1005
  - Sepsis 704
  - Symptome 438
- Urämisches Syndrom 435
- Urate, amorphe 441, 448
- Uratkristallablagerung 899
- Urease-Schnelltest 1049
- Ureter
  - Karzinom 58
  - Kolik 1040
  - Stauung 1040
  - Verschluss 1041
- Ureterolithiasis, obstruierende 483
- Ureterosigmoidostomie 1212
- Ureterenoskopie 488
- Urethralklappe 486
- Urethritis 485, 701
  - Chlamydia-trachomatis-Infektion 713
- Urin
  - 5-Hydroxyindolesigsäure-Bestimmung 384
  - Analyse 453, 701
  - Anionenlücke 524
  - Befund
    - Konstellation 448
    - pathologischer 435
    - brauner 397
    - Candidanachweis 723
    - d-Aminolävulinsäure-Ausscheidung 1042
    - Dunkelfärbung 400, 408, 440–441
    - Eiweißelektrophorese 443
    - Farbe 440–441
    - Keimanzahl 485, 702
    - Kupferausscheidung, erhöhte 423
    - Menge, tägliche 440–441, 502
    - Mykobakteriennachweis 486
    - natriumfreier 421
    - Nitritnachweis 444
    - Osmolalität 441, 454
    - bei Polydipsie 507
    - hohe 450
    - Nephritis, tubulointerstitielle 476
    - Niereninsuffizienz, chronische 458
    - pH-Wert 440–441, 487
    - Porphobilinogenausscheidung 1042
    - Protein-Kreatinin-Ratio 440
  - roter 440–441, 1042, 1044
  - schwarzer 441
  - spezifisches Gewicht 440–441
  - trüber 440–441
  - Untersuchung
    - bei Fieber unbekannter Ursache 656
    - biochemische 453
    - chemische 442
    - physikalische 440
    - Teststreifen 440–442, 444
    - δ-Aminolävulinsäure-Ausscheidung 1042, 1044
  - Urinary Anion Gap s. Anionenlücke im Urin 519
  - Urininkontinenz 482, 489
    - neurogene 489
  - Urinkultur 702
  - Urinsediment 444, 453, 555
    - aktives 474, 764
    - Bestandteile 444
    - Leptospirose 684
    - nephritisches 435, 469, 471, 474
    - Plattenepithelien 440, 444, 446
  - Urinstatus 486
  - Urobilinogen 397
    - enterohepatischer Kreislauf 397
    - Nachweis im Urin 444
  - Uroflowmetrie 485, 490
  - Urogenitalerkrankung, Candidinfektion 723
  - Urogenitaltuberkulose 485
  - Urolithiasis 487, 530
  - Uropathie, obstruktive 477
  - Urosepsis 483, 705
  - Urothelkarzinom 477–478, 488
  - Urteilsbildung, ungenügende 49
  - Urteilsvermögen, klinisches 50
  - Urticaria
    - factitia 897
    - pigmentosa 887, 893, 1130
  - Urtikaria 665, 769, 882, 887, 897, 909
    - akute 897
    - bei Fieber 668
    - Dyspnoe 201
    - Hepatitis 905
    - Hyperthyreose 900
    - Meningokokkensepsis 908
    - parainfektiöse 897
    - physikalisch bedingte 897
  - Uteruskarzinom 59
  - Uveitis 476, 740, 1194
- V**
- Vaginitis 485
- Vagotonus
  - Angina-pectoris-Schmerzen 988
  - AV-Block 322
- Vakzinia, generalisierte 746
- Valleix-Druckpunkte 1078–1079, 1087
- Valsalva-Manöver 231, 316
- Valvuloplastie, perkutane
  - Mitralklappe 269
  - Pulmonalklappe 255
- Vanishing Tumor 144, 1009
- Varicella-zoster-Virus-Infektion 671–672, 890
  - opportunistische 721
- Varicella-zoster-Virus-Reaktivierung 672
- Varikophlebitis 1096, 1116
- Varikose 1094, 1098
  - einseitige 791
  - primäre 1119
  - sekundäre 1120–1121
- Varikozele 464
- Variola 673
- Varizellen 671–672, 908
  - Exanthem 672
  - Pneumonie 140
- Varizen
  - atypische 1112, 1121
  - retikuläre 1119
- Vasculitis allergica 897
- Vaskulitis 154, 438, 735, 754, 971, 1106, 1208, 1239
  - ANCA-assoziierte 472, 738–739
  - Aortenaneurysma 1006
  - bei Pannikulitis 895
  - Diagnostik 663
  - Fieber 663–664, 735
  - Glomerulonephritis, rasch progrediente 471
  - großer Gefäße 663, 735–736
  - Immunpathogenese 61
  - infektiöse 735
  - kleiner Gefäße 471, 473, 735, 738–739, 1096
  - IgA-positive 467
  - nekrotisierende 472
  - kryoglobulinbedingte 1208
  - leukozytoklastische 666, 739, 900, 905
  - livedoide 1115
  - mittelgroßer Gefäße 473, 735, 737
  - Morbus Behcet 739
  - nekrotisierende 737–739
  - der kleinen Gefäße 472
  - nicht ANCA-assoziierte 738
  - nicht infektiöse 735
  - Niereninsuffizienz, chronische 455
  - noduläre 894
  - Poylarthritis, primär chronische 903
  - retinale 740
  - systemische 735
  - Ulzeration 668
  - zerebrale 713
  - ZNS-Beteiligung 733
- Vaskulopathie, progressive, pulmonale 308
- Vasodilatation 1112, 1114
  - exzessive 582
  - Nierenversagen, akutes 449
- Vasodysregulation 1080
- Vasopressin-Rezeptor 501
- Vasopressinase 507
- Vasospastik 1112
  - Raynaud-Phänomen 1113
- Vasospastisches Syndrom, vibratonsinduziertes, berufsbedingtes 60

## Sachverzeichnis

- VDRL-Test (Venereal Disease Research Laboratory-Test) 711
- Vegetative Störung bei Schwindel 592
- Vegetativer Zustand, persistierender 628
- Vena
  - axillaris, Verschluss 1118
  - cava inferior, Verschluss 424
  - cava superior, Kompression 1006
  - femoralis, Thrombose 1117
  - lienalis, Verschluss 832
  - portae, Verschluss 832
  - saphena magna
  - aszendierende Phlebitis 1116
  - Seitenastvarikose 1119
  - Stammvarikose 1119
  - saphena parva, Stammvarikose 1119
  - subclavia
  - Thrombose 1119
  - Verschluss 1118–1119
- Venae-perforantes-Insuffizienz 1119–1120
- Venektasie 1116
- Venenerkrankung 1095, 1116
- Venengeräusch 231
- Venenkatheter
  - Candida-Kolonisierung 706
  - Sepsis 704
- Venenklappen
  - Agenesie, kongenitale 1121
  - Degeneration 1119
  - Insuffizienz 1119
- Venenkompression, aneurysmabedingte 1111
- Venenpuls 227, 264
  - a-Wellen-Erhöhung 227
  - inspiratorischer Anstieg 264
- Venenpulsation 1112
- Venenstauna 226
  - systemische 244
- Venenthrombose 759, 761, 1216
  - iliofemorale 1117
  - Labordiagnostik 1217
  - Rekanalisation 1120
  - tiefe 1072–1073, 1094, 1096, 1116
  - Risikofaktoren 1118
  - Wells-Score 1073
- Venenverschlussplethysmografie 1097
- Venenzeichnung, pulmonale, vermehrte 183
- Venereal Disease Research Laboratory Test 711
- Venookklusive Krankheit 398, 413, 424
  - hepatische 424
- Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörung 199, 205, 422
- Ventilationsstörung
  - obstruktive 198
  - irreversible 216
  - Lungenemphysem 214
  - Lungengenauigkeitstests 201
  - Silikose 157
  - Spirometriebefund 206–207
- obstruktive-restriktive 217
- Pneumonie
  - eosinophile, chronische 148
  - organisierende, kryptogene 152
  - restriktiv-obstruktive 186, 207
  - restriktive 198, 1239
  - Goodpasture-Syndrom 161
  - Kyphoskoliose 288
  - Lungenfibrose bei Sarkoidose 186
  - Lungenfunktionstests 201
  - Lungenkrankheit, parenchymale, diffuse 149
  - Spirometriebefund 207
- Ventilpneumothorax 981
- Ventrikelf
  - Anaursma 233
  - Dilatation 233
  - Füllungsbehinderung 244–245
  - akute 239
  - Herzinsuffizienz 267
  - Kardiomyopathie, hypertrophe 274
  - Kardiomyopathie, restriktive 277
  - Perikardtamponade 271
  - Vorhofmyxom 269
  - linker
  - Füllungsbehinderung 270
  - Konturabrandung 233
  - vergrößerter 233
  - rechter
  - dilatierter 184
  - vergrößerter 233–234
  - Ruptur, subakute 1002
- Ventrikelseptumdefekt 255, 306, 1002
  - Auskultationsbefund 231
  - Eisenmenger-Syndrom 308
  - membranöser 231
  - perimembranöser 257
  - Schwirren, thorakales 228
- Ventrikelseptumruptur 244
- Verätzung, ösophageale 353
- Verbrauchskoagulopathie 860, 1218, 1234
- Verbrennung 85
- Verdünnungshypotonatriämie 458
- Vergenz 596
- Verhaltensstörung 63
  - intoxikationsbedingte 64
- Verkalkung, metastatische 459, 530
- Verlustkoagulopathie 1218
- Verner-Morrison-Syndrom 383–384
- Vernichtungsschmerz 986, 1001
- Verschlucken 348
- Verschlussdruck, pulmonalarterieller 242
- Verschlussikterus 402, 427, 1229
  - Labordiagnostik 1210
  - Pankreaskarzinom 427, 1068
- Verschlusskrankheit, arterielle 1095, 1100
  - Diagnostik 1101
  - apparative 1103
  - periphere 554, 1094, 1096, 1100
- Beckentyp 1105
- Befallsmuster 1106
- Ischämie, kritische 1098, 1101
- Oberschenkeltyp 1105
- Unterschenkeltyp 1105
- Stadien 1101
- Verstimmung, depressive 940–941
  - Koronarsyndrom, akutes 945
  - prodromale 947
- Vertebragenes Syndrom, zervikales 971
- Vertebraldissektion 969
- Vertebralesyndrom 1085
- Vertigo 586
  - zentral-vestibuläre 588
- Very low Density Lipoproteine 1273
- Vestibuläres System 603
  - kalorische Prüfung 604
- Vestibulopathie, bilaterale 607
- VHL-Chuvash-Polyzythämie 821
- Vibrationschaden, berufsbedingter 60
- Vibrationssyndrom 1113
- Vibrio
  - cholerae 699
  - El-Tor-Variante 699
  - vulnificus 667
- Vier-Gläser-Probe 702
- Vigilanz 628, 631
  - Minderung 628
  - Prüfung 631
- VINDICATEM 61
- VIP (Vasoactive intestinal Polypeptide) 384
- VIPom 383–384
- Virchow-Drüse 1052
- Virilisierung 910, 1131
- Virozyten 840
- Virushepatitis s. auch Hepatitis 1206, 1218
  - Marker 410
  - Verlauf 409
- Viruskrankheit (s. auch Infektion, virale)
  - Blutbild 708
  - Exanthem 666, 670, 889
  - Fieber 662, 708
  - hämorrhagische Komplikation 672–673
  - Petechien 666
  - Serologie 708
- Viruspneumonie 128, 139–140, 691
- Visusstörung 832, 970
- Vitalfunktionen 631
  - Stellung 70
- Vitalkapazität
  - forcierte 206–207
  - verminderte 150
- Vitalzeichen 64
- Vitamin A, Überdosierung 1227
- Vitamin B<sub>1</sub>
  - Mangel 645
  - Therapie 629
- Vitamin B<sub>12</sub>
  - Mangel 378, 382, 802, 813, 916, 1243
  - diätetisch bedingter 814
- Nägelfarveränderung 913
- Normalwert 1243
- Substitution 814
- Vitamin D
  - Intoxikation 898
  - Mangel 532, 534, 1140
  - bei terminaler Niereninsuffizienz 1141
  - Kleinwuchs 794
  - Stoffwechsel 1140
  - Störung 1140
  - Substitution 1235
  - Überdosierung 535, 1227, 1234
  - Verlust 1140
  - Zielorganresistenz 1140–1142
- Vitamin D<sub>3</sub>, Hydroxylierungsstörung 532–534
  - 1,25-(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D<sub>3</sub> 528
- Vitamin K 403
  - Antagonisten 877–878
  - Mangel 378, 1238
- Vitamin-B-Komplex-Mangel 378
- Vitiligo 885, 900, 904, 909
- Vitium s. Herzvitium 296
- VLDL (Very low Density Lipoproteinene) 1273
- VLDL-Remnants 1276
- Vocal Cord Dysfunction 208
- Vogelgrippe 690
- Vogelhalterlunge 156
- Volumen
  - Mangel 494, 504
  - Kalziumausscheidung, renale 536
  - Regulation 492, 502–503, 506
  - Status
  - bei Hypernatriämie 507
  - bei Hyponatriämie 505
  - Substitution, postoperative 507
  - Überschuss 494, 504
  - Verlust 572
- Volumenbelastung (s. auch Herz, Volumenbelastung), atriale 277
- Volumenstatus, Herzinsuffizienz 240
- Volvulus 1035
- Von-Hippel-Lindau-Chuvash-Polyzythämie 821
- Von-Hippel-Lindau-Syndrom 488, 561, 907
- Von-Hippel-Lindau-Tumorsuppressorprotein 821
- Von-Mönckeberg-Mediasklerose 1107
- Von-Willebrand-Factor-Cleavage-Protease 474
- Von-Willebrand-Faktor 819
- Von-Willebrand-Faktor-Antigen
  - Multimerenanalyse 874
  - Plasmakonzentration 873
- Von-Willebrand-Faktor-spaltende-Protease, fehlende 819
- Von-Willebrand-Syndrom 868, 873
  - Befundkonstellationen 874
  - Diagnostik 873–874
  - erworbenes 873
  - Klassifikation 873
  - Subklassifizierung 873–874

VOR (vestibulookulärer Reflex) 596  
VOR-Fixationssuppression 596–597  
Vorbelastung, genetische, Screening 65  
Vorderseitenstrang, Funktionsstörung 1078  
Vorderwandinfarkt 287  
– Elektrokardiogramm 1000  
– ST-Hebung 79  
Vorfuß  
– Arthritis, rheumatoide 1158  
– Gangrän 1101  
– Phlegmone 1101  
Vorhof  
– linker  
– Füllungsbehinderung 269  
– vergrößerter 233, 262  
– rechter, vergrößerter 234, 269  
Vorhofextrastolen 320  
Vorhofflimmern 326  
– atypisches 327  
Vorhofflimmern 268, 314, 320, 327, 1073  
– Kardiomyopathie 287  
– paroxysmales 327  
– Schmerzen 980  
– tachykardes 980  
– Ventrikelfüllung 267  
Vorhofmykom 270  
– Auskultationsbefund 229, 231  
– Echokardiografie 270  
Vorhofmyxomteil, Embolisation 1110  
Vorhofpfropfung 227  
Vorhoftumpektdefekt 255, 306–307, 309  
– Eisenmenger-Syndrom 308  
– Größe 307  
– Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom 307  
– Thoraxröntgenbild 302  
Vorhofthrombus 261  
Vorhoffot 229  
Vorhoftumor 269–270  
Vorlast, erhöhte 255–256  
Vorläufer-B-Zell-Lymphom 844, 847  
Vorläufer-T-Zell-Lymphom 844, 847  
Vorläuferneoplasie, lymphatische 823, 844  
Vortestwahrscheinlichkeit 49, 56

**W**

Wabe 164  
Wabenlunge 123, 149, 154, 163, 173  
– Lungenfibrose, idiopathische 151  
Wachheit 628  
Wachkoma 628  
Wachstumsfaktor, endothelialer, vaskulärer 852  
Wachstumshormon  
– Konzentration im Plasma, erhöhte 794

– Mangel 579, 787, 793  
– hypothalamisch bedingter 793  
– kongenitaler 787  
– primär hypophysäre Störung 793  
– zentral bedingter 793  
– Wirkung, ungenügende 787  
Wachstumshormonresistenz 794  
Wachstumskurve 787  
Wachstumsstörung 1159  
Wachstumsverzögerung 793  
– Gaucher, Morbus 1130  
Wachszyklinder im Urin 446–447  
Wächter-Lymphknoten 101  
Waden-Claudicatio 1100  
Wadendruckschmerz 760, 1116  
Wadenkrämpfe, nächtliche 1100, 1119  
Wahnstimmung 941  
Wahrnehmungsstörung 63  
Waldenström, Morbus 444, 845, 852, 856–857  
– Koma 645  
Walking-through-Phänomen 988, 1100  
Wallenberg-Syndrom 593, 969, 976, 1079, 1084, 1088  
– Gesichtsschmerz 976  
Warnzeichen 70  
Warthin-Tumor 112  
WASp-Gen-Mutation 746  
Wasser  
– Ausscheidung 503  
– Mangel 507  
– Überschuss 505  
– Verschiebung  
– in den dritten Raum 1232  
– intra-/extrazelluläre 505  
– Zufuhr, ungenügende 507  
Wasserhaushalt 492  
– Niereninsuffizienz, chronische 458  
Waterhouse-Friderichsen-Syndrom 682  
Waterston-Shunt 301, 309  
Watschelgang 1141  
WDHA-Syndrom 384  
WDR-Neurone 1189  
Weckreaktionen 289  
Wedge-Druck 242, 494  
Wegener-Granulomatose s. Granulomatose mit Polyangiitis 738  
Weichteilhypertrophie, einseitige 791  
Weichteilinfektion  
– durch Mykobakterien 669  
– staphylogene 668  
– streptogene 668  
– toxisches Schocksyndrom 668  
Weichteilekrose 669  
Weichtelschmerzen, thorakale 1014  
Weichteilverkalkung 530  
Weil, Morbus 751  
Weißkittel-Hypertonie 549  
Wells-Score 1073  
Wenckebach-AV-Block 321–322  
Wenckebach-Periodik 322  
Wermer-Syndrom 1051  
Werner-Syndrom 1106  
Wernicke-Aphasie 114, 629  
Wernicke-Enzephalopathie 645  
West-Nil-Fieber 716  
West-Nil-Virus-Infektion 685–686  
Weston-Hurst-Enzephalitis 637  
Whipple, Morbus 382, 662, 699  
– Endokarditis 708  
– Hautveränderungen 905  
Whirlpool-Dermatitis 59  
Whiteley Index-7 956  
Wickham-Felderung 892  
Widal-Trias 209  
Widerstand, peripherer 494  
Wiesengräserdermatitis 667  
William-Campbell-Syndrom 219  
Wilms-Tumor 488  
Wilson, Morbus 423, 1204, 1221, 1228  
– Ikerus 398  
– manische Symptome 947  
Windpocken 672  
Windverhaltung 1033–1034  
Winkel, anorektaler 393  
Wirbelfraktur 1183  
Wirbelkörper  
– Kompressionsfraktur 1137, 1196  
– Sinterung 1183  
Wirbelmetastase 79, 1180  
Wirbelsäule  
– multiples Myelom 853  
– Segmentblockierung 1192  
– Trauma 1183  
– Tuberkulose 1180  
Wirbelsegment 1186  
Wiskott-Aldrich-Syndrom 742, 746–747  
Wissen  
– explizites 42  
– implizites 42  
Wolff-Chaikoff-Effekt 1263  
Wolff-Parkinson-White-Syndrom 317, 325, 329  
Wuchereria bancrofti 147, 729  
Wundinfektion 668  
Wurmerkrankung  
– intestinale 699  
– Lungeninfiltrat 147  
Wurzelschmerz 1078, 1081, 1085  
Wurzelsyndrom  
– kompressives 1086  
– zervikales 1088

**X**

Xanthelasmen 426, 899, 1268, 1270  
– primäre biliäre Zirrhose 400  
Xanthinurie 63, 1221  
Xanthomatose 893, 895, 1045  
Xanthome 426, 888, 893, 899, 1171, 1268, 1270, 1276  
– bei Diabetes mellitus 899  
– eruptive 893, 1273, 1275  
– tuberöse 1276  
Xeroderma pigmentosum 898  
Xerodermie 900, 904

Xerophthalmie 1167  
Xerostomie 915, 1167  
– medikamentös bedingte 915  
Xerotracheitis 1167  
Xerozytose, hereditäre 818  
XYY-Syndrom 786, 791

**Y**

Yatapoxviren 673  
Yellow-Nail-Syndrom 767, 913  
– Pleuraerguss 1011  
Yersinia  
– enterocolitica 697, 699  
– pestis 678  
– pseudotuberculosis 699  
Yersinienenteritis 699

**Z**

Zahnkrankung, Gesichtsschmerz 972  
Zahnfleischblutung 914  
Zahnhalsabszess 972  
Zahnhypoplasie 914  
Zahnveränderung 914  
Zahnverfärbung 914  
Zahnverlust, vorzeitiger 914  
Zeckenbissfieber 669, 709  
– afrikanisches 669, 677  
Zeckenenzephalitis 709  
Zeckenenzephalitisvirus 685–686  
Zeckenstich 668–669, 677, 709, 882  
– Arbovirenübertragung 685, 716  
– Enzephalitisvirenübertragung 686  
– Francisella-tularensis-Übertragung 678  
– Rickettsieninfektion 669–670  
– Virusübertragung 673  
– Zoonoseübertragung 714  
Zeckenstichieber-Gruppe 669–670  
Zehen-Uhrglasnägel, einseitige 300  
Zehendruckmessung 1103  
Zehenuhrschmerz 1100  
Zell-Neoplasie  
– dendritische 833  
– histiozytäre 833  
Zellen  
– antigenpräsentierende 745  
– phagozytierende 747  
Zellproliferation 511  
Zellreihe, myeloische  
– Dysplasie 798, 828  
– Proliferation 798, 831  
Zellulitis 715  
Zellzerfall  
– Hyperkaliämie 513  
– Hyperphosphatämie 537, 539  
– vermehrter, Hyperkaliämie 1225  
Zellzyklinder im Urin 444, 446  
Zenker-Divertikel 348, 354  
Zentral-vestibuläre Störung 592  
Zentral-vestibuläres System, Läsion 609

## Sachverzeichnis

- Zentralisation 299
- Zentralnervensystem
  - diffuse Erkrankung 636
  - entzündliche Erkrankung 637
  - fokale Erkrankung 637
  - infektiöse Erkrankung 636
  - leukämischer Befall 825
  - Lymphom, primäres 844
  - paraneoplastische Erkrankung 637
  - postinfektiöse Erkrankung 637
  - toxische Wirkung 645
  - Tumor 906
- Zentralektom 970
- Zentroblasten 849
- Zentromer-Proteine, Autoantikörper 1168
- Zerebritis 968
- Zerkarien 727
- Zervikalsyndrom 971, 976
- Zervikozephalen Syndrom 971
- Zervixkarzinom 66
  - Prävention 65
  - Tumormarker 1213
- Zervizitis 713
- Zidovudin-Therapie 913
- Zieve-Syndrom 414, 1045
- Ziliendyskinesie, primäre 217, 219
- Zink
  - Antikörper gegen Transporter 1248
  - Konzentration
    - im Serum 1244
    - im Vollblut 1244
  - Überdosierung 1229
- Zirrhose, biliäre 1270
- Hautfarbe 885
- primäre 400, 404, 414, 420, 426, 1140, 1206, 1210, 1223
- Autoantikörper 404, 1208
- IgM-Erhöhung 403
- sekundäre 414, 426, 428, 1062
- Zöliakie 378–379, 1057, 1060
  - bei Erwachsenen s. Sprue 1057
- Hautveränderungen 905, 1057
- Zollinger-Ellison-Syndrom 378, 383–384, 1051
- Zoonose 713
  - Übertragung 713
- Zoster
  - ohne Zoster 1046
  - ophthalmicus 672
  - oticus 672, 976
  - Radikulitis 1078
- Zunge
  - Atrophie 915
  - bei Akromegalie 792
  - Belag weißer 915
  - belegte 915
  - brennende 916
  - Oberfläche, landkartenartig strukturierte 915
  - Papillenatrophie 904
  - Papillenhypertrophie, entzündliche 915
  - Schleimhautatrophie 810
  - Veränderung
    - hyperkeratotische 722
    - Kawasaki-Syndrom 678
    - Vergrößerung 915
- Zungenbandsklerose 1168
- Zwangsstörung 909
- Zweitkrankheit 49
- Zwerchfell
  - Buckel 179
  - Exkursion, eingeschränkte 176
  - Hochstand 145, 177, 225, 289
    - einseitiger 1001
  - Parese 288
  - Relaxation 289
  - Tiefstand 210
- Zwergwuchs s. auch Kleinwuchs
  - hypophysärer 793–794
  - proportionierter 794
- Zyanidintoxikation 60
- Zyankalivergiftung 648
- Zyanose 221, 255, 296, 298, 305
  - akrale 299
- akute 297–298
- angeborene 297
- Basisdiagnostik 304
- chronische 297–298
- Dyspnoe 201
- Echokardiografie 302–303
- Hämatokrit 298
- hepatopulmonales Syndrom 422
- Herzinsuffizienz 299, 305
- Herzkatheteruntersuchung 304
- Hypertonie, pulmonale 248
- in großer Höhe 297
- kardiale 296, 302, 306
- Lungenfibrose, idiopathische 150
- netzförmige 1115
- periphere 296–297, 310
  - generalisierte 310
  - lokalisierte 305, 310
- pulmonale 296, 302, 305, 309
- Pulsoxymetrie 301
- Rechts-links-Shunt 296–297
- Sauerstofftest 302
- Thoraxröntgenbild 302
- zentrale 296–297, 306
- Zygomyzeten 723
- Zyklothyme Störung 942
- Zyklusstörung 910, 1220, 1236
- Zylinder im Urin 444, 446–447
  - granulierte 446–447
  - pigmentierte 451
  - hyaline 446–447
- Zylindrurie 708
- Zystadenokarzinom, pankreatisches 1070
- Zyste 164
  - bronchogene 175, 194
  - angeborene 173
  - im Herz-Zwerchfell-Winkel 178
  - lymphoepitheliale 679
  - mesotheliale 178
  - pankreatische 1068
- Zystenlunge s. Wabenlunge 163
- Zystikusstumpf 1063
- Zystinstein 487
- Zystinurie 487
- Zystische Fibrose s. Mukoviszidose 142
- Zystitis 485
  - akute, bei der Frau 702
  - interstitielle 1047
- Zystizerkose 687
- Zystoskopie 488, 490, 1047
- Zytogenetik 816, 829
- Zytokine 745
  - Produktionsanregung 944
  - proinflammatorische 991
  - Vorhofmyxom 270
- Zytomegalie 676, 709
  - Durchseuchungsgrad 709
  - Leberenzyme 695
  - Lymphadenitis, zervikale 107
  - Lymphadenopathie 840
  - Lymphknotenschwellung 689
- Zytomegalievirusinfektion 671, 688
- disseminierte 709
- mononukleoseähnliches Krankheitsbild 709
- opportunistische 721
- Zytopenie 829
  - refraktäre
  - mit Einliniendysplasie 829
  - mit multilineärer Dysplasie 829
- Zytostatikatherapie 1113
  - Hautveränderung 903
  - Nagelveränderung 911
  - Zahnhypoplasie 914
- Zytotoxin 697