

PRAXIS

SONDERNUMMER - NUMÉRO SPÉCIAL

Gastroenterologie-Seminar-
woche Titisee 1998
Teil 6: Was tun?

Redaktion:
Prof. Dr. K.P. Maier, Esslingen,
Prof. Dr. Dr. H.E. Blum, Freiburg

ÜBERSICHTSARTIKEL - REVUES

Gastroenterologischer Rätsselfall:
Pilze im Darm! Was tun?
Seite 3

Pilze im Darm -
Klinische Bedeutung
Seite 5

Gastroenterologischer Rätsselfall:
Was tun? ERCP bei akuter
Pankreatitis?
Seite 11

Was tun? ERCP bei akuter
Pankreatitis?
Seite 13

State-of-the-Art: Gastroentero-
logische Chirurgie
Seite 18

COCHRANE LIBRARY

Antimalariamittel versus Placebo
in der Behandlung der chroni-
schen Polyarthritits
Seite 25

DIE PRAXIS-FÄLLE

Akute Unterbauchschmerzen
bei Obstipation
Seite 27

Multiples Myelom
im Stadium IIIa
Seite 29

88.1999
1 - 788

1 2

Schweizerische
Rundschau für Medizin
*Revue suisse
de médecine*



Verlag
Hans Huber

PRAXIS
(Schweizerische
Rundschau
für Medizin)
88, 1-46,
Nr. 1/2 (1999)

*This journal is regularly
listed in: MEDLINE ·
Index Medicus, EMBASE ·
Excerpta Medica*

<http://www.praxis.ch>
ISSN 0369-8394

Hypertonie

Trialix®
Ramipril 5 mg + Piretanid 6 mg

Eigentum der Medizinbibliothek
Eingang: 12. Jan. 1999
00443

Weitere Informationen, insbesondere Vorsichtsmaßnahmen und Kontraindikationen, entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompodium der Schweiz. Trialix® Liste B. TRX 1097.ds

Hoechst Marion Roussel
Hoechst
Hoechst Marion Roussel
The Pharmaceutical Company of Hoechst

Hoechst Marion Roussel AG, Herostrasse 7, 8048 Zürich, Tel. 01 434 25 25

Medizinische Universitäts-Poliklinik,
Departement Innere Medizin, Kantonsspital Basel

B. Hug

Thoraxschmerzen und Polytoxikomanie

Patient: Herr P. R., geb. 1967

Anamnese und Befunde

Der Patient suchte die medizinische Poliklinik zu regelmässigen Kontrollen wegen Herzproblemen auf. Grund dafür war ein Herzinfarkt, welchen der Patient 1995 erlitten hatte. Bezüglich seines jetzigen Zustandes befragt, gab er allgemeines Wohlbefinden an.

Die persönliche Anamnese ergab eine Polytoxikomanie seit 1988 mit Sniffen und Rauchen von Heroin, Kokain sowie Haschisch. Seinen Nikotinabusus bezifferte er mit 20 Zigaretten täglich seit acht Jahren.

Die Familienanamnese war bis auf den frühen Tod der Mutter mit 46 Jahren an einem Mammakarzinom unauffällig. Kardiovaskuläre Ereignisse waren nicht eruierbar. Der Patient lebte getrennt von seiner Freundin, mit welcher er ein Kind hat, war gelernter Maurer und bezog eine 50%ige IV-Rente.

Status und weitere Untersuchungen

Im Status fand sich ein nervös wirkender 31-jähriger Patient in unauffälligem Allgemein- und Ernährungszustand. Der Blutdruck betrug 120/80 mmHg, der Puls 80/Minute. Ausser einer symmetrischen Miose bei Methadonsubstitution war der restliche Status altersentsprechend unauffällig.

Im Verlaufe der weiteren Untersuchungen wurden ein Hämatogramm, ein Chemogramm sowie ein Lipidstatus durchgeführt; die Resultate waren

unauffällig. Die HIV- und Hepatitisserologien fielen negativ aus. Das Ruhe-EKG zeigte einen normokarden Sinusrhythmus, Steillage sowie eine verbreiterte Q-Zacke in den Ableitungen II, III und aVF. Das Resultat der Laufbandergometrie zeigte keine Hinweise für eine belastungsinduzierte Myokardischämie. Auffällig waren jedoch die unter Belastung auftretenden hypertensiven diastolischen Blutdruckwerte bis maximal 120 mmHg. Die in der Folge durchgeführte 24-Stunden-Blutdruckmessung zeigte Tages- und Nachtmittelwerte im Normbereich mit vereinzelt Bluthochdruckmaxima tagsüber bis zu Werten von 203/103 mmHg. Zudem stellte sich der Patient als «non dipper» heraus, das heisst, der Nachtmittelwert fiel nicht wie gefordert mehr als 10% unter den Tagesmittelwert. Diese Patienten haben in gewissen Situationen (Diabetes mellitus, schwere Herzinsuffizienz, Leberzirrhose und andere) bezüglich ihrer Hypertonie eine schlechtere Prognose als die physiologischen «dipper» (Wiinberg 1996). Eine Koronarographie hatte der Patient seit 1995 mehrfach aufgrund persönlicher Ängste vor der Untersuchung abgelehnt.

Differentialdiagnostische Überlegungen

Gemäss den Akten hatte der Patient am 12.5.1995 einen infero-posterioren Myokardinfarkt erlitten. Es stellte sich die Frage nach der Ätiologie des Myokardinfarktes bei dem damals 28-jähri-

gen Patient ohne Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung. Rezidivierende Vasospasmen waren bei unserem Patienten unbekannt, ein vasospastischer Myokardinfarkt damit eher unwahrscheinlich. Nikotin als alleiniger koronarer Risikofaktor bei einem Abusus von acht Packyears erscheint ebenfalls wenig wahrscheinlich. Differentialdiagnostisch ist an eine spontane Koronardissektion zu denken; diese ist jedoch selten und tritt vorwiegend bei jungen Frauen auf (Williams 1998). Als häufige Ursache eines Myokardinfarktes bei einem polytoxikomanen jungen Mann tritt der Kokainabusus als ätiologischer Faktor in den Vordergrund.

Diagnosen

1. St. n. infero-posteriorem MI 12.5.95
– Risikofaktoren: Kokain-, Nikotinabusus
2. Polytoxikomanie seit 1988
– Opiat-Kokain- und Marihuana-Abusus
– Drogensatz aktuell 60 mg Methadon/d
3. Chron. Nikotinabusus (8 Py)
4. Grenzwerthypertonie
DD: kokaininduziert

Diskussion und Therapie

In den USA werden alljährlich 64 000 Abklärungen kokain-assoziiertes Thoraxschmerzen für \$ 83 Mio. durchgeführt (Hollander 1995). Davon erleiden je nach Studie rund 6% (0–31) einen Myokardinfarkt (Hollander 1994). Im folgenden soll auf die Pharmakologie

des Kokains, seine pathophysiologischen Wirkungen und therapeutische Aspekte des unten diskutierten Krankheitsbildes eingegangen werden.

Pharmakologie des Kokains

Kokain ist ein Alkaloid und wird aus den Blättern von *Erythroxylon coca* und *E. novogranatense* gewonnen. *Erythroxylon* ist vor allem in Südamerika heimisch und umfasst 17 Spezies, wobei nur *E. coca* und *E. novogranatense* genügend Kokainalkaloid synthetisieren, um vom Menschen angebaut zu werden. Die Blätter werden mittels eines organischen Lösungsmittels (meist Kerosin) zu einer lipidlöslichen Kokapaste verarbeitet, welche in den Herstellungsländern geraucht und nur selten exportiert wird. Durch Extraktion des Alkaloids mittels Salzsäure wird Kokainhydrochlorid gewonnen, ein weisses, hydrophiles Pulversalz mit einem Schmelzpunkt von 195 °C. Seine Hydrophilie erlaubt die intravenöse oder mukomembranöse Applikation (nasal, oral, rektal und vaginal). Um 1970 erschien eine weitere Form des Kokains auf dem Markt, die sogenannte Base. Durch mehrere chemische Zwischenschritte wird das hydrophile Kokainhydrochlorid unter Verwendung starker Basen (meist Ammoniak) in die lipophile Base mit einem Schmelzpunkt von 98 °C überführt. Diese kommt in Form von Freebase und Crack auf den Drogenmarkt. Freebase ist eine solide Form, Crack wird in Form kleiner Körnchen angeboten und hat seinen Namen von dem typischen knackenden Geräusch beim Rauchen. Wirkungseintritt und -dauer sind stark von der Applikationsroute abhängig. Bei der intravenösen Applikation erreicht das Alkaloid das Hirn innerhalb einer Minute; die psychotrope Wirkung setzt bereits nach vier Minuten ein. Die Wirkdauer beträgt dabei 30 Minuten. Beim Kauen von Kokablättern dauert die Aufnahme in den Blutstrom etwa 30 Minuten; die maximalen psychotropen Wirkungen treten nach einer Stunde ein und dauern anschliessend eine weitere Stunde. Die

Serumhalbwertszeit von Kokain beträgt 45–90 Minuten.

Pathophysiologie der Kokainwirkung

Kokainkonsum ist bei südamerikanischen Indios seit Jahrhunderten bekannt. Seit Mitte der siebziger Jahre dieses Jahrhunderts wird Kokain zunehmend in den USA und Europa in gereinigter Form als Freebase oder Crack konsumiert. Coleman hat als einer der ersten 1982 den Zusammenhang von Kokain und Myokardinfarkt beschrieben.

Die Kokainwirkung am Körper ist zweiphasig: nach einer ersten vagotonen Phase, welche mit einer Bradykardie einhergehen kann, kommt es zur Hauptwirkung des Kokains mit einer Erhöhung der indirekt induzierten, vorwiegend alphaadrenerg vermittelten Sympathikusstimulation (Hollander 1995, Pitts 1997, Tab. 1).

Am Zentralnervensystem (ZNS) wird durch Kokain eine erhöhte neuronale Aktivität hervorgerufen. Der Mechanismus ist umstritten; von Bedeutung dürfte eine vermehrte Noradrenalin-(NA-)freisetzung sowie eine Wiederaufnahmehemmung von Dopamin und Transmitteraminosäuren sein (Hollander 1995). Klinisch äussert sich die ZNS-Erregung in motorischer Unruhe, Hyperthermie, Angstzuständen, Schwindelsensationen, Übelkeit und

epileptischen Anfällen. Die Serumkreatinkinase ist in 50% der Exploranden nach Kokaineinnahme mit oder ohne Myokardinfarkt erhöht (Hollander 1995). Dies wird mit der durch die motorische Unruhe verursachten Rhabdomyolyse erklärt.

In der Peripherie wirkt Kokain sympathomimetisch durch die Hemmung der Adrenalin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme sowie die präsynaptische Stimulation der Noradrenalin-Abgabe. Dies führt klinisch kardiovaskulär zu einer Erhöhung des Blutdruckes, des Pulses und damit des kardialen Sauerstoffverbrauchs durch die Erhöhung des Herzminutenvolumens. Dies prädisponiert die Droge zur Induktion von Myokardhypertrophie und Myokardischämie. Vaskulär und speziell an den Koronarien führt die Kokainwirkung zu Vasokonstriktion, Thrombusbildung, Thrombozytenaggregation und -aktivierung mit frühzeitiger Ausbildung von Atherosklerose. Nikotin führt durch einen synergistischen, adrenergen Effekt zu einem ausgeprägteren Koronarspasmus (Moliterno 1994).

Therapie des kokaininduzierten Myokardinfarktes

Das therapeutische Vorgehen bei kokaininduziertem Myokardinfarkt (Tab. 2) unterscheidet sich in einigen Punkten von der herkömmlichen Myo-

TAB. 1: KOKAIN UND MYOKARDINFARKT: PATHOPHYSIOLOGIE

- Wirkung zweiphasig: erst vagoton (Bradykardie), dann sympathikoton
- ZNS: erhöhte neuronale Aktivität, ? NA-Freisetzung, ? Wiederaufnahmehemmung DA/AS
- Peripher: sympathomimetisch durch Hemmung der A- und NA-Wiederaufnahme, präsynaptische Stimulation der NA-Abgabe
- Kardiovaskulär: Erhöhung BD, Puls, Sauerstoffverbrauch. Myokardhypertrophie
- Koronarien: Vasokonstriktion, Thrombusbildung, Thrombozytenaggregation/-aktivierung, frühzeitige Atherosklerose
- Nikotin: Synergismus durch ähnliche adrenerge Wirkungen (Koronarspasmus +)

A = Adrenalin, AS = Transmitteraminosäuren, DA = Dopamin, NA = Noradrenalin, ZNS = zentrales Nervensystem

TAB. 2: KOKAIN UND MYOKARDINFARKT: THERAPIE

- Aspirin (Thrombusbildung)
- Nitroglyzerin (Vasospasmus)
- Benzodiazepine (Agitation, Angstzustände)
- Kalziumantagonisten: Hollander (1995): selektiv nach Benzodiazepinen (wegen ZNS NW), Pitts (1997): ja: Verapamil 10mg über 2 Minuten intravenös
- keine Betablocker!
- Lyse: Einsatz wegen potentieller NW bei jungen Patienten sehr umstritten (Hollander 1995)

NW = Nebenwirkungen, ZNS = zentrales Nervensystem

kardinfarktbehandlung. Indiziert sind die Gabe von Nitroglyzerin, Aspirin und Benzodiazepinen. Nitroglyzerin führt zu einer Verminderung des koronaren Vasospasmus und kann den koronaren Blutfluss wieder normalisieren (Pitts 1997). Das Aspirin sollte zur Verminderung der Atherothrombose und Thrombozytenaggregation verabreicht werden. Über die Dauer der Aspirinbehandlung fehlen aktuell aussagekräftige Studien. Benzodiazepine dämpfen akute Erregungszustände und erhöhen die Krampfschwelle. Die Gabe von Kalziumantagonisten, insbesondere des Verapamils, wird kontrovers beurteilt. Während Hollander (1995) den Einsatz wegen Hinweisen für eine Erniedrigung der zerebralen Krampfschwelle nur in selektierten Fällen und erst nach Gabe von Benzodiazepinen befürwortet, spricht sich Pitts (1997) für eine generelle Anwendung aus. Die untersuchte Verapamildosierung betrug 10mg intravenös über zwei Minuten. Betablocker sollten bei nachgewiesenem Kokainmissbrauch nicht angewendet werden, da durch die Betablockade eine Verstärkung der alphaadrenergen Wirkung des Kokains eintritt. Die Lysebehandlung ist umstritten und wird in der Regel nicht befürwortet (Hollander 1995). Die Gründe dafür liegen in der Tatsache, dass Komplikationen wie Hirnblutungen bei den in der Regel jungen Patienten als speziell gravierend eingestuft werden müssen, zumal durch Kokain induzierte Myokardinfarkte wie

beim oben beschriebenen Patienten meist nicht tödlich sind.

Korrespondenzadresse

Dr. B. Hug
Medizinische Universitäts-Poliklinik
Departement Innere Medizin
Kantonsspital Basel
4031 Basel

Bibliographie

1. Coleman D.L., Ross T.F., Naughton J.L.: Myocardial ischemia and infarction related to recreational cocaine use. *West J Med* 1982; 136: 444-46.
2. Hollander J.E.: The Management of Cocaine-Associated Myocardial Infarction. *NEJM* 1995; 19: 1267-72.
3. Hollander J.E., Hoffmann R.S., Gennis P. et al.: Prospective multicenter evaluation of cocaine associated chest pain. *Acad Emerg Med* 1994; 1: 330-9.
4. Moliterno D.J., Willard J.E., Lange R.A. et al.: Coronary artery vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking or both. *N Engl J Med* 1994; 330: 454-59.
5. Pitts W.R., Lange R.A., Cigarroa J.E. and Hillis L.D.: Cocaine-Induced Myocardial Ischemia and Infarction: Pathophysiology, Recognition and Management. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1997; 40: 65-76.
6. Winberg N., Raymond I.E., Bang L.E., Malmqvist B.B., Svendsen T.L., Petersen L.J.: A comparison between the oscillometric and the auscultatory method for ambulatory 24 h blood pressure monitoring. *Blood Pressure Monitoring* 1996; 1: 187-91.
7. Williams M.J.A., Restieaux N.J., Low C.J.S.: Myocardial infarction in young people with normal coronary arteries. *Heart* 1998; 79: 191-94.