

Das vergessene Ion

Tremor beim polymedizierten Patienten

Dr. med. (RS) Marko Lazic, Dr. med. Dr. sc. nat. Anna Henzi, PD Dr. med. Thomas Brack
Klinik für Innere Medizin, Kantonsspital Glarus, Glarus

Fallbeschreibung

Ein 72-jähriger Mann wurde febril, dehydriert und in deutlich reduziertem Allgemeinzustand notfallmässig zur stationären Abklärung zugewiesen. Seit drei Tagen bestanden Fieber, Dyspnoe und Husten mit Auswurf. Zudem litt der Patient unter Nausea, Diarrhoe und Inappetenz. In der klinischen Untersuchung fiel ein bis anhin nicht bekannter feinschlägiger Tremor der oberen Extremitäten auf. Aufgrund ausgeprägter körperlicher Schwäche konnte der bis anhin am Rollator gehfähige Patient nicht mehr mobilisiert werden. Andere neurologische

Auffälligkeiten bestanden zum Zeitpunkt des Erstkontaktes nicht. Aus der persönlichen Anamnese des Patienten waren eine koronare Herzkrankheit und ein Vorhofflimmern, eine chronische Niereninsuffizienz, ein Diabetes mellitus Typ 2, eine Gicht und rezidivierende gastrointestinale Blutungen bekannt. Zudem bestanden eine Adipositas (Body Mass Index 30,5 kg/m²) sowie ein fortgesetzter Zigarettenabusus von kumulativ 100 Packungsjahren. An Medikamenten nahm der Patient Pantoprazol, Bisoprolol, Candesartan, Torasemid, Atorvastatin und Allopurinol sowie zur Diabetestherapie Empa-

gliflozin und Insulin Lispro; er inhalierte mit Salmeterol und Tiotropium bromid.

Die bei Eintritt erhobenen Laborbefunde zeigten erhöhte Entzündungswerte mit einem C-reaktiven Protein (CRP) von 35 mg/dl und Leukozyten von 17,0 G/l mit Linksverschiebung, zudem fiel eine Hypokaliämie von 2,7 mmol/l auf. Im Elektrokardiogramm (EKG) konnte neben dem bekannten tachykarden Vorhofflimmern neu eine Verlängerung der QT-Zeit (QTc=547 ms) nachgewiesen werden. Im Röntgenbild des Thorax sahen wir beidseitige apikale Infiltrate. Mit der Arbeitshypothese

Tabelle 1: Laborwerte an den Hospitalisationstagen 2 und 3

Serumwert (Einheit)	Tag 2 (vor Beginn der Substitution)	Tag 3 (1 Tag nach Beginn der Substitution)	Referenzbereich
Magnesium (mmol/l)	0,15	0,38	0,74–0,99
Kalzium, korrigiert (mmol/l)	1,67	1,86	2,21–2,52
Kalium (mmol/l)	2,4	3,4	3,5–5,1
Kreatinin (µmol/l)	183	259	62–115
Kreatinin-Clearance (eGFR nach CKD-EPI-Formel, ml/min/1,73 m ²)	31	20	>90
Parathormon (pmol/l)	7,3	n.g.	15–65
25-Hydroxi-Vitamin D (nmol/l)	32	n.g.	>50
Spot-Urin-Wert (Einheit)			
Kreatinin (mmol/l)	n.g.	7,345	3,45–22,9
Magnesium (mmol/l)	n.g.	0,3	2,05–8,22
Kalium (mmol/l)	n.g.	24	30–100
Kalium/Kreatinin (mmol/mmol)	n.g.	3,3 ^a	
Fraktionelle Ausscheidung ^b			
Fraktionelle Magnesium-Exkretion (%)	n.g.	4	
Fraktionelle Kalium-Exkretion (%)	n.g.	25	

a Ein Kalium/Kreatinin-Quotient im Spot-Urin von >1,5 spricht für renalen Kaliumverlust.
b Formel zur Berechnung der fraktionellen Ausscheidung von Kalium: [Kalium im Urin: Kalium im Serum] / [Kreatinin im Urin: Kreatinin im Serum] x 100 (%). Für die fraktionelle Magnesiumexkretion wird die Serum-Magnesiumkonzentration mit 0,7 multipliziert, da 30% des Magnesiums proteingebunden und somit nicht filtrierbar sind.
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; n.g.: nicht gemessen.

einer ambulant erworbenen Pneumonie wurde eine Antibiotikatherapie begonnen.

Frage 1

Welche Diagnose kann den feinschlägigen Tremor am wenigsten wahrscheinlich erklären?

- a) Hepatische Enzephalopathie
- b) Thyreotoxische Krise
- c) Morbus Parkinson
- d) Nebenwirkung von Salmeterol
- e) Elektrolytstörung

Bei hepatischer Enzephalopathie zeigt sich klassischerweise eine Asterixis («flapping tremor»). β 2-Sympathomimetika können als Nebenwirkungen sowohl Tremor als auch Hypokaliämie verursachen. Eine thyreotoxische Krise manifestiert sich mit Tachykardie, gastrointestinalen Symptomen und Dehydratation, neurologischen Symptomen wie Tremor und Muskelschwäche sowie selten mit Hyperthermie. Bei unserem Patienten war keine Schilddrüsenerkrankung bekannt und das Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH) lag mit 0,48 mU/l (Referenzbereich 0,358–3,740 mU/l) im Normbereich. Der Tremor ist ein Kardinalsymptom des Morbus Parkinson, jedoch wies der Patient keine weiteren Parkinsonsymptome wie Rigor oder Bradykinese auf. Elektrolytstörungen können sich mit verschiedenen neurologischen Symptomen manifestieren.

Es zeigte sich unter der antibiotischen Therapie eine rasche Besserung von Fieber und Entzündungsparametern, nicht jedoch des Tremors. Bei Auftreten einer Hypophonie und Dysphagie führten wir am zweiten Hospitalisationstag erneut eine Laboruntersuchung durch, die eine zunehmende Hypokaliämie und ausserdem einen schweren Magnesium- und Kalziummangel zeigte. Die inadäquat hohe Ausscheidung von Magnesium und Kalium im Urin wies auf einen renalen Verlust dieser Elektrolyte hin (Tab. 1).

In Zusammenschau der Befunde interpretierten wir die neurologische Symptomatik des Patienten im Rahmen des schweren Kalzium- und Magnesiummangels.

Frage 2

Welche klinischen Befunde stehen nicht mit einer Hypomagnesiämie in Zusammenhang?

- a) Tremor, Tetanus
- b) Schwäche, Apathie
- c) Atriale oder ventrikuläre Arrhythmien
- d) Vertikaler Nystagmus
- e) Fieber

Fieber ist kein Symptom einer Hypomagnesiämie. Die Hypomagnesiämie kann EKG-Veränderungen und Herzrhythmusstörungen

sowie – auch ohne begleitende Hyperkalzämie – neuromuskuläre Symptome wie Tetanie, Tremor oder Apathie bis hin zum Koma verursachen. In seltenen Fällen kann die Hypomagnesiämie metabolische Ursache eines vertikalen Nystagmus sein [1].

Frage 3

Welcher Untersuchungsbefund ist keine Folge einer Hypomagnesiämie?

- a) Erhöhte Kaliumexkretion im Urin
- b) Hypokaliämie
- c) Hypoparathyreoidismus
- d) Hypokalzämie
- e) Erhöhtes 1,25-Dihydroxi-Vitamin-D

Magnesium wird als Kofaktor für die enzymatischen Reaktionen im Vitamin-D-Stoffwechsel benötigt. Durch verminderte Hydroxylierung von 25-Hydroxi-Vitamin-D kommt es bei Hypomagnesiämie zu einem Mangel an 1,25-Dihydroxi-Vitamin-D [2]. Bei tiefer Magnesiumkonzentration ist die Ausschüttung von Parathormon (PTH) gestört und seine Wirkung auf die Knochen vermindert, was zusammen mit dem Vitamin-D-Mangel zur Entstehung einer Hypokalzämie beiträgt [3].

Eine Hypokaliämie wird bei bis zu 50% der Personen mit Hypomagnesiämie beobachtet. Dies hängt einerseits damit zusammen, dass die der Hypomagnesiämie zugrunde liegenden Krankheiten auch zur Entstehung einer Hypokaliämie beitragen. Zudem findet bei Hypomagnesiämie eine verstärkte renale Kaliumexkretion statt, sodass das Kaliumdefizit erst nach Korrektur der Hypomagnesiämie ausgeglichen werden kann (refraktäre Hypokaliämie) [4].

Frage 4

Welche der folgenden Diagnosen kommt am wenigsten als Ursache einer Hypomagnesiämie infrage?

- a) Chronische Diarrhoe
- b) Alkoholabusus
- c) Gitelman-Syndrom
- d) Vegane Ernährung
- e) Unkontrollierter Diabetes mellitus

Ein Magnesiummangel aufgrund von verminderter diätetischer Aufnahme ist äusserst selten, wenn nicht weitere Risikofaktoren wie Pankreatitis oder Alkoholabusus dazukommen. Hypomagnesiämie wird typischerweise durch gastrointestinale (Erbrechen, chronische Diarrhoe, Malabsorption) oder renale Verluste (zum Beispiel Gitelman-Syndrom als häufigste familiäre Form der Hypomagnesiämie, nephrotoxische Medikamente und Diuretika, unkontrollierter Diabetes mellitus) verursacht. Medikamente spielen in der Pathogenese der Hypomagnesiämie oft eine wichtige Rolle.

Frage 5

Welche Medikamente tragen am wenigsten wahrscheinlich zur Entstehung einer Hypomagnesiämie bei?

- a) «Sodium-glucose-linked-transporter-2»-(SGLT-2-)Hemmer
- b) Thiaziddiuretika
- c) Schleifendiuretika
- d) Aminoglykosid-Antibiotika
- e) Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

SGLT-2-Hemmer führen zum Anstieg der Serumkonzentration von Magnesium und können so einer mit Diabetes mellitus assoziierten Hypomagnesiämie entgegenwirken [5].

Schleifen- und Thiaziddiuretika hemmen die renale Magnesium-Reabsorption. Nephrotoxische Medikamente wie Aminoglykoside oder Cisplatin können zu renalen Magnesiumverlusten führen. Die chronische Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI), insbesondere in Kombination mit Diuretika, wurde mit Hypomagnesiämie assoziiert. Pathogenetisch liegt bei der PPI-assoziierten Hypomagnesiämie möglicherweise eine reduzierte intestinale Resorption vor [6].

Bei unserem Patienten wurde die Hypomagnesiämie am ehesten durch die Diuretikamedikation (Torasemid 20 mg 2–2–0) sowie die Einnahme eines PPI (Pantoprazol 40 mg 1–0–0, seit 2 Jahren) bedingt. Wir stoppten die PPI-Gabe und reduzierten die diuretische Therapie, zudem substituierten wir Magnesiumsulfat und Kaliumchlorid intravenös sowie Kalzium und Vitamin D peroral. Im weiteren Verlauf zeigte sich eine rasche Besserung des Allgemeinzustandes und eine nahezu vollständige Regredienz des Tremors, sodass wir die Substitution oral fortführen konnten und den Patienten beschwerdearm aus der stationären Therapie nach Hause entliessen.

Diskussion

Magnesium ist ein lebenswichtiges Spurenelement und spielt bei einer Vielzahl physiologischer und biochemischer Funktionen eine tragende Rolle. Der Hauptanteil des Magnesiums im Körper befindet sich intrazellulär. In laborchemischen Untersuchungen wird das totale Magnesium im Serum (Protein- und Chelat-gebundenes sowie freies ionisiertes Magnesium) gemessen, das von der Konzentration im Gewebe abweichen kann [7]. Ausserhalb von Intensivstationen wird Magnesium im Gegensatz zu anderen Elektrolyten selten routinemässig bestimmt. Hypomagnesiämie kann mit zahlreichen Symptomen und Befunden assoziiert sein. Insbesondere bei unklaren neuromuskulären Beschwerden, Hypokalzämie oder Hypokaliämie unklarer Ätiologie und Herzrhythmusstörungen sollte an eine Hypomagnesiämie gedacht werden.

Was ist Ihre Diagnose?

Bei unserem Patienten hat die Hypomagnesiämie zur Entstehung einer schweren Hypokalzämie geführt. Mechanistisch liegt hier hauptsächlich eine Reduktion der PTH-abhängigen Kalziumfreisetzung aus den Knochen zugrunde, zudem tragen eine verminderte PTH-Sekretion und ein Calcitriol-Mangel zur Entstehung der Hypokalzämie bei [3]. Als Zeichen der erhöhten neuromuskulären Erregbarkeit präsentieren sich Menschen mit Hypokalzämie mit Parästhesien, muskulären Spasmen und epileptischen Anfällen. Klassischerweise wird die Tetanie an Händen und Gesicht beobachtet (Trousseau- und Chvostek-Zeichen). Eine seltene, aber potentiell lebensbedrohliche Komplikation sind Laryngospasmen, die sich wie bei unserem Patienten mit Stimmveränderungen oder mit Stridor und akuter Dyspnoe manifestieren können [8].

Die Liste der mit Hypomagnesiämie assoziierten Medikamente ist lang. In welchen Situationen kann bei Anwendung dieser Substanzen eine Bestimmung des Magnesiums empfohlen werden? Hypomagnesiämie ist eine häufige und potentiell schwerwiegende Nebenwirkung von Cisplatin (via tubuläre Nierenschädigung) oder Cetuximab (via Hemmung der renalen Reabsorption) [9], sodass bei einer solchen Behandlung ein routinemässiges Monitoring sinnvoll ist. Bei anderen, häufig verschriebenen Medikamenten wie Diuretika, PPI oder Antibiotika kann die Bestimmung von Magnesium restriktiver gehandhabt werden und ist nur bei Personen mit weiteren Risikofaktoren wie Alkoholismus oder Diarrhoe oder bei Komedikation mit anderen mit Hypomagnesiämie assoziierten Medikamenten sinnvoll [6].

Langzeitbehandlungen mit PPI wurden mit zahlreichen unerwünschten Wirkungen assoziiert. Die Hinweise dafür stammen hauptsächlich aus Beobachtungsstudien und Fallberichten, sodass ein kausaler Zusammenhang nicht immer gesichert ist [10, 11]. Bezüglich der PPI-assoziierten Hypomagnesiämie scheinen oft gleichzeitig andere Risikofaktoren wie eine Komedikation mit Diuretika oder in besonderen Fällen eine hereditäre Veranlagung (Gitelman-Syndrom) vorzuliegen [12, 13].

Die Ursache der Hypomagnesiämie kann meistens anamnestisch eruiert werden. In unklaren Fällen können zur Unterscheidung zwischen renalen und gastrointestinalen Verlusten die Magnesiumausscheidung im 24-Stunden-Urin oder die fraktionelle Magnesiumausscheidung im Spot-Urin gemessen werden. Bei Hypomagnesiämie sollte bei nierengesunden Betroffenen die fraktionelle Magnesiumausscheidung im Urin auf <2% reduziert sein, was auf einen extrarenalen, typischerweise gastrointestinalen Verlust hindeutet. Eine fraktionelle Magnesiumaus-

scheidung im Urin >3–4% weist dagegen auf einen renalen Verlust hin [14].

Falls möglich, sollen zur Behandlung der Hypomagnesiämie die verursachenden Medikamente gestoppt werden. Eine intravenöse Magnesiumsubstitution ist bei symptomatischer Hypomagnesiämie oder bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter enteraler Absorption der oralen Substitution vorzuziehen. Besondere Vorsicht ist bei Menschen mit chronischer Niereninsuffizienz geboten. Dort soll die Substitution in reduzierter Dosis sowie unter regelmässiger Kontrolle der Serumkonzentration erfolgen.

Antworten

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

Korrespondenz

Marko Lazic
Klinik für Innere Medizin
Kantonsspital Glarus
Burgstrasse 99
CH-8750 Glarus
markolazic10[at]yahoo.com

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Marse C, Druessne V, Giordana C. Paroxysmal tremor and vertical nystagmus associated with hypomagnesaemia. *Mov Disord Clin Pract.* 2020;7(Suppl 3):S61–2.
- 2 Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of magnesium in vitamin D activation and function. *J Am Osteopath Assoc.* 2018;118(3):181–9.
- 3 Rude RK, Oldham SB, Singer FR. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1976;5(3):209–24.
- 4 Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2649–52.
- 5 Ray EC. Evolving understanding of cardiovascular protection by SGLT2 inhibitors: focus on renal protection, myocardial effects, uric acid, and magnesium balance. *Curr Opin Pharmacol.* 2020;54:11–7.
- 6 Liamis G, Hoorn EJ, Florentin M, Milionis H. An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesaemia. *Pharmacol Res Perspect.* 2021;9(4):e00829.
- 7 Arnaud MJ. Update on the assessment of magnesium status. *Br J Nutr.* 2008;99 Suppl 3:S24–36.
- 8 Papaioannou A, Papantonaki S, Nyktari V, Psomopoulos H, Karatsis P, Fraidakis O, Askitopoulou H. Hypomagnesaemia associated with diabetes mellitus may cause laryngospasm. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50(4):512–3.
- 9 Tejpar S, Plesseaux H, Claes K, Piront P, Hoenderop JG, Verslype C, Van Cutsem E. Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2007;8(5):387–94.
- 10 Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology.* 2017;153(1):35–48.
- 11 Janett S, Camozzi P, Peeters GG, Lava SA, Simonetti GD, Goeggel Simonetti B, et al. Hypomagnesaemia induced by long-term treatment with proton-pump inhibitors. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:951768.
- 12 Danziger J, William JH, Scott DJ, Lee J, Lehman LW, Mark RG, et al. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney Int.* 2013;83(4):692–9.
- 13 Zipursky J, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Proton pump inhibitors and hospitalization with hypomagnesaemia: a population-based case-control study. *PLoS Med.* 2014;11(9):e1001736.
- 14 Elisaf M, Panteli K, Theodorou J, Siamopoulos KC. Fractional excretion of magnesium in normal subjects and in patients with hypomagnesaemia. *Magn Res.* 1997;10(4):315–20.

11 Janett S, Camozzi P, Peeters GG, Lava SA, Simonetti GD, Goeggel Simonetti B, et al. Hypomagnesaemia induced by long-term treatment with proton-pump inhibitors. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:951768.

12 Danziger J, William JH, Scott DJ, Lee J, Lehman LW, Mark RG, et al. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney Int.* 2013;83(4):692–9.

13 Zipursky J, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Proton pump inhibitors and hospitalization with hypomagnesaemia: a population-based case-control study. *PLoS Med.* 2014;11(9):e1001736.

14 Elisaf M, Panteli K, Theodorou J, Siamopoulos KC. Fractional excretion of magnesium in normal subjects and in patients with hypomagnesaemia. *Magn Res.* 1997;10(4):315–20.



Dr. med. (RS) Marko Lazic
Klinik für Innere Medizin,
Kantonsspital Glarus, Glarus