

Eine seltene Pathologie, die eine besondere Behandlung erfordert

Schiefergraublaue Hautfarbe, braunrotes Blut und blauer Urin

Emilie Gasser^{a*}, dipl. Ärztin; Lars De Groote^{b*}, dipl. Arzt; Dr. med. Julien Ombelli^a^a Service de médecine interne, Établissements Hospitaliers du Nord Vaudois EHN, Yverdon-les-Bains; ^b Service des urgences, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Brugmann, Bruxelles, Belgique

* Geteilte Erstautorschaft

Fallbeschreibung

Ein 25-Jähriger, der an einer schizophreniformen Störung leidet und in einer stationären Einrichtung untergebracht ist, wird aufgrund einer zentralen Zyanose und einer Dyspnoe, die seine Betreuerin feststellte, in die Notfallabteilung gebracht. Der Mann ist zuvor von einem Abend unter Freunden zurückgekehrt. Die Erhebung der Anamnese ist schwierig, da der Patient angibt, keine Substanzen eingenommen zu haben. Er fühlt sich dyspnoisch und schwindelig.

Bei der Aufnahme ist der Patient fieberfrei und die Herzfrequenz regelmässig (110 Schläge/min), der arterielle Blutdruck beträgt 100/60 mmHg, die Sauerstoffsättigung 88% bei Raumluft und die Atemfrequenz 22/min. Die klinische Untersuchung ergibt eine zentrale Zyanose mit schiefergraublauer Färbung. Diese bleibt trotz der eingeleiteten Sauerstoffgabe bestehen. Das Elektrokardiogramm zeigt eine Sinustachykardie ohne weitere Auffälligkeit.

Frage 1

Welche paraklinische Untersuchung ist in dieser Phase am sinnvollsten?

- a) Vollständige Elektrolytbilanz
- b) Röntgen-Thorax
- c) Blutgasanalyse
- d) CT-Angiografie der Lunge mit Lungenembolie-Protokoll
- e) Lebertests

Angeichts der Dyspnoe und der nicht auf die Sauerstofftherapie ansprechende Zyanose ist die Blutgasanalyse die prioritäre Untersuchung. Sie ergibt: pH 7,43, pO₂ 76,5 mm Hg, pCO₂ 37,5 mm Hg, HCO₃⁻ 24 mmol/l, Basenüberschuss 0,8 mmol/l, Hämoglobin 130 mmol/l, Carboxyhämoglobin <0,3, Methämoglobin (MetHb) 26% und funktionelle Sättigung 74,9%.

Der MetHb-Anteil von 26% sowie die Hypoxämie erregen unsere Aufmerksamkeit. Seltsamerweise ist die mittels Blutgasanalyse

gemessene Sauerstoffsättigung deutlich niedriger als der Wert, der bei der Triage mittels Pulsoxymetrie festgestellt wurde. Bei der Pulsoxymetrie werden in der Tat lediglich Oxyhämoglobin und reduziertes Hämoglobin erfasst, während die meisten Blutgasanalyse-Geräte spektralphotometrisch messen. Die Spektralphotometrie deckt verschiedene Wellenlängen ab und ermöglicht die genaue Messung der funktionellen Sättigung und des Anteils mehrerer Hämoglobin-Derivate (Oxyhämoglobin, reduziertes Hämoglobin, Carboxyhämoglobin und MetHb) [1, 8]. Das Vorliegen eines Hämoglobin-Derivats wie MetHb führt bei der Pulsoxymetrie darum zu einem fälschlicherweise beruhigenden Wert, wie wir auch bei unserem Patienten feststellen.

Tabelle 1 enthält einen Überblick über die Differenzialdiagnose der zentralen Zyanose beim Erwachsenen einschliesslich epidemiologischer Hinweise.

Frage 2

Die Pflegefachperson nimmt eine Blutprobe und bemerkt, dass das Blut eine schokoladenbraune Farbe hat. Was ist Ihrer Ansicht nach der Grund dafür?

- a) Die Pflegefachperson hat die Proberöhrchen verwechselt.
- b) Das Blut ist im Röhrchen rasch geronnen.
- c) Der Patient nimmt Arzneimittel ein, die die Blutfarbe beeinflussen.
- d) Das Blut hat einen Oxidationsprozess durchlaufen.
- e) Die Blutfarbe steht möglicherweise im Zusammenhang mit der Ethnie des Patienten.

Beim MetHb unterscheidet sich die Häm-Konfiguration infolge einer Oxidation: Es entsteht dadurch, dass das zweiwertige Eisen (Fe²⁺) zu dreiwertigem (Fe³⁺) oxidiert wird. Da das dreiwertige Häm-Eisen von MetHb nicht in der Lage ist, Sauerstoff zu binden, tritt ab einer MetHb-Konzentration von 15–20% eine funk-

tionelle Anämie auf; das Blut nimmt eine schokoladenbraune Farbe an. Man spricht dann von erworbener Methämoglobinämie. Das Blut eines Erwachsenen enthält im Normalfall MetHb in minimaler Konzentration (0,5–0,8%), da es durch das Enzym Cytochrom-b5-Reduktase zu Hämoglobin reduziert wird. Bei Oxidationsmittel-Exposition kann das Reduktionspotential dieses Enzyms überschritten werden. Im Falle von angeborener Methämoglobinämie fehlt die Cytochrom-b5-Reduktase.

Daneben kommen nur wenig andere Ursachen für dunkel gefärbtes Blut infrage. Zu erwähnen sind die schwere Hypoxie und die Sulfhämoglobinämie [2]. Sulfhämoglobinämie wird durch Schwefelwasserstoff im Rahmen bestimmter bakterieller Infektionen oder durch Arzneistoff-Metaboliten verursacht, wodurch ein schwefelhaltiges Hämoglobin-Derivat entsteht.

Abgesehen von der untypischen Färbung liegen die Werte der Blutuntersuchung im Normbereich.

Frage 3

Was ist bei unserem Patienten die wahrscheinlichste Ursache der Methämoglobinämie?

- a) Inhalation von Kohlenstoffmonoxid
- b) Mangel an Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G6PD)
- c) Intoxikation mit Poppers
- d) Intoxikation durch trizyklische Antidepressiva
- e) Chronischer Cannabis-Konsum

Unser Patient räumt ein, sein E-Zigaretten-Liquid mit Poppers versetzt zu haben. Die übrigen Antwortmöglichkeiten lösen keine Methämoglobinämie aus [3, 4].

Poppers enthalten Amylnitrit, das Stickstoffmonoxid freisetzt und gefässerweiternd wirkt. Die erstmals im Jahr 1844 hergestellten Poppers wurden in der Medizin ursprünglich aufgrund ihrer Wirkung gegen Koronarspasmus verwendet, bevor sie durch Nitroglyzerin

Was ist Ihre Diagnose?

Tabelle 1: Differenzialdiagnose der zentralen Zyanose beim Erwachsenen [11]

Differenzialdiagnose der zentralen Zyanose beim Erwachsenen		Epidemiologische Hinweise
Erhöhung des reduzierten Hämoglobins		
Atmung	Atemwegsobstruktion (Epiglottitis, Phlegmone, Abszess, Fremdkörper, Angioödem, eingeatmeter Rauch, Struma, ...)	Prävalenz in dieser Kategorie sehr variabel: von der seltenen Epiglottitis (1 pro 1 000 000 Einwohner/innen pro Jahr [12]) bis zur Inhalation von Fremdkörpern, die mit dem Alter zunimmt, vor allem ab dem 70. Lebensjahr (man schätzt, dass 30–40% der älteren Menschen an Schluckschwierigkeiten leiden).
	Parenchymatöse und interstitielle Erkrankungen (Pneumonie, ...)	In der Schweiz wird die jährliche Inzidenz der ambulant erworbenen Pneumonie auf 5–11 Fälle pro 1000 Einwohner/innen geschätzt [13].
	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	In der Schweiz leiden 8% der über 70-Jährigen an einer Einschränkung der Lungenfunktion (15% der Männer und 3% der Frauen) [14].
	Asthma	In der Schweiz betrifft Asthma 6,9% der Erwachsenen, das sind rund 500 000 Personen [15].
	Lungenfibrose	In der Schweiz beträgt die Prävalenz 13–20 pro 100 000 Einwohner/innen [16].
	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS)	In der prospektiven Kohortenstudie LUNG SAFE (459 Intensivstationen in 50 Ländern auf 5 Kontinenten) waren 10,4% aller Intensivpatient/innen und 23,4% der maschinell Beatmeten vom ARDS betroffen [17].
	Lungenembolie	Die venöse Thromboembolie mit ihren beiden Facetten (der tiefen Venenthrombose [TVT] und der Lungenembolie) ist in der Gesamtbevölkerung mit einer Inzidenz von 0,75–2,69‰ häufig [18].
Herz-Kreislauf	Pulmonale Hypertonie	In der Schweiz betrug im Jahr 2004 die Prävalenz der pulmonalen Hypertonie jeglicher Ursache schätzungsweise rund 25 Personen pro Million Erwachsene [19].
	Herzinsuffizienz, hypovolämischer und distributiver Schock	In der Schweiz betrifft die Herzinsuffizienz rund 200 000 Personen, davon sind 80% über 65 Jahre alt [20].
Gefässe	Zyanotischer Herzfehler (Fallot-Tetralogie, Eisenmenger-Syndrom, ...)	Die Gesamtprävalenz zyanotischer Herzfehler beim Erwachsenen beträgt 2,8/1 000 bis 4,9/1000 [21].
	Obere Einflusstauung	Bei 3–20% der Personen mit Tumor im Thorax tritt eine Obstruktion der Vena cava superior auf [22].
Sauerstoffpartialdruck in der Einatemluft niedrig	Höhe (>3500 m)	3–10% der Personen, die mehr als zwei Nächte in über 3500 m verbringen [23].
Erhöhung eines Hämoglobin-Derivats		
Erworbene Methämoglobinämie (>30 g/l)	Primaquin, Benzocain, Lidocain, Nitrite, Nitroglyzerin, Dapson, ...	Die meisten Fälle von erworbener Methämoglobinämie sind auf eine ungewollte Chemikalien-Exposition oder die Anwendung eines Lokalanästhetikums zurückzuführen. Laut einer unizentrischen Studie mit 30 000 Fällen beträgt die Inzidenz von Methämoglobinämie im Zusammenhang mit einer transösophagealen Echokardiografie 0,067%. Eine systematische Analyse der Fälle zeigt, dass Benzocain an 2/3 der Fälle von Lokalanästhetikum-bedingter Methämoglobinämie beteiligt ist [24].
Sulfhämoglobinämie (>5 g/l)	Aufnahme von Sulfiten	Seltener als erworbene Methämoglobinämie.

ersetzt wurden. Im Homosexuellen-Milieu sind Poppers wegen ihrer muskelrelaxierenden und aphrodisierenden Wirkung weiterhin im Umlauf. Sie werden als inhalierbare Flüssigkeit in Glasampullen vertrieben, die beim Öffnen ein Knallgeräusch erzeugen (daher der Name Poppers). Diese Nitrite haben zudem euphorisierende Eigenschaften, weshalb sie in Nachtclubs verbreitet sind.

Bei einer Intoxikation mit Poppers oxidiert das Oxidationsmittel Amylnitrit Hämoglobin zu MetHb (siehe Abb. S1 im Anhang des Online-Artikels).

Auch andere exogene Quellen oxidieren der Produkte, die in unserem Alltag verbreitet sind, können diesen Prozess in Gang setzen, so

etwa Dapson, Benzocain, Chinin, bestimmte Düngemittel, Nahrungsnitrat usw.

Laut einer Befragung von Infodrog Suisse aus dem Jahr 2020 verwendeten während der Covid-19-Pandemie 10,7% der Freizeitdrogenkonsumierenden im Laufe der zwölf Monate vor der Befragung Poppers [9].

In der Schweiz ist der Besitz von Poppers zulässig, da diese nicht zu Abhängigkeit führen und darum nicht als Droge gelten. Sie unterliegen allerdings dem Heilmittelgesetz: Der Verkauf und Vertrieb von Poppers ohne Sonderbewilligung (ärztliche Verschreibung) ist darum verboten. Hierzulande kann man sich Poppers relativ leicht beschaffen, etwa über die Website Poppers-online.ch [10], auf der sie

nach wie vor als Leder-Putzmittel angeboten werden. Der Inhaber der Website schreibt, es läge in der Verantwortung des Konsumenten, wie häufig er das Produkt verwendet, um sein Leder zu reinigen.

Frage 4

Welche Anzeichen und Symptome treten Ihrer Ansicht nach im Falle einer MetHb-Intoxikation nicht auf?

- a) Asthenie
- b) Synkope
- c) Krämpfe
- d) Rhythmusstörungen
- e) Alle genannten können bei MetHb-Intoxikation auftreten

Tabelle 2: Mögliches klinisches Bild in Abhängigkeit vom Ausmass der Methämoglobinämie

Methämoglobin-Anteil (%)	Klinisches Bild
0–15	Keine Symptom
16–20	Graublaue Zyanose, schokoladenbraunes Blut
21–45	Asthenie, Dyspnoe, Schwindel, Kopfschmerzen
46–55	Bewusstseinsveränderungen
56–70	Rhythmusstörungen, Krämpfe, Koma
>70	Unbehandelt potentiell tödlich

Je nach Schweregrad der Intoxikation können all diese Anzeichen und Symptome auftreten. Tabelle 2 fasst das in Abhängigkeit vom Ausmass der Methämoglobinämie mögliche klinische Bild zusammen [7].

Frage 5

Was ist nicht Teil der Behandlung einer MetHb-Intoxikation?

- a) Methylenblau
- b) Ascorbinsäure-Injektionen (Vitamin C)
- c) Blutaustauschtransfusion
- d) Atemmaske mit Reservoirbeutel
- e) Folsäure

Die Sauerstofftherapie mittels Atemmaske mit Reservoirbeutel ist die Erstlinienbehandlung einer MetHb-Intoxikation. Liegt der MetHb-Anteil unter 20%, reicht eine Sauerstofftherapie mit klinischer und gasometrischer Überwachung möglicherweise aus.

Liegt der MetHb-Anteil bei asymptomatischen Personen bei über 30% bzw. bei symptomatischen Personen bei über 20%, ist die Behandlung erster Wahl die intravenöse Infusion einer ein-prozentigen Methylenblau-Lösung (2mg/kg in 15 Minuten, verdünnt in fünf-prozentiger Glukose-Lösung) [5]. Methylenblau wirkt durch Aktivierung einer der intraerythrozytären MetHb-Reduktionsmechanismen, der der oxidierenden Wirkung von Amylnitrit entgegenwirkt, nämlich des alternativen NADPH-abhängigen Wegs (NADPH: Nicotinamidadeninukleotidphosphat). Dieser Weg ist bei Personen mit G6PD-Mangel nicht möglich, weshalb diese Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit dieser genetischen Anomalie nicht wirkt. Eine weitere Kontraindikation der Behandlung mit Methylenblau ist die Niereninsuffizienz, da es über die Nieren eliminiert wird, weshalb der Urin blau ist. Die Zyanose sollte innert einer Stunde zurückgehen. Der MetHb-Wert muss durch Blutgasanalysen wiederholt gemessen werden. Falls der Methämoglobin-Anteil weiterhin über 30% liegt, kann die Behandlung erneut erfolgen.

Vorsicht ist geboten bei einer Dosierung von über 7mg/kg, da dies den Methämoglobin-Anteil paradoxerweise erhöhen kann.

Bei Personen mit G6PD-Mangel [4] können alternativ Injektionen von Ascorbinsäure (100–500mg/kg/Tag in vier Injektionen pro Tag) reduzierend wirken, allerdings setzt die Wirkung langsamer ein.

Als Ultima Ratio kann bei Personen mit schwerer MetHb-Intoxikation, Hämolyse oder Kontraindikation gegen andere Optionen eine Blutaustauschtransfusion erwogen werden [7].

Folsäure ist zur Behandlung von Methämoglobinämie nicht wirksam.

Diskussion

Die Diagnose der MetHb-Intoxikation – eines unter Umständen lebensbedrohlichen toxischen Notfalls – beruht auf klinischen und labormedizinischen Faktoren. Die Blutgasanalyse ermöglicht die Diagnosestellung und Einschätzung des Schweregrads und liefert Hinweise auf die angezeigte Behandlung.

Diese Diagnose sollte in Betracht gezogen werden, falls eine atypische Zyanose vorliegt, die nicht auf eine Sauerstofftherapie anspricht, oder bei einer Dyspnoe, bei welcher die Pulsoxymetrie im Vergleich zur Blutgasanalyse falscherlicherweise eine beruhigende Sättigung zeigt.

Bei unserem Patienten wird aufgrund der Symptome, des hohen MetHb-Werts und des Nichtvorhandenseins einer Kontraindikation die Behandlung durch Methylenblau-Infusion eingeleitet. Der Verlauf ist daraufhin günstig und die Blutgasanalyse ergibt: pH 7,38, pO₂ 93,6 mm Hg, pCO₂ 42 mm Hg, HCO₃⁻ 24 mmol/l, Basenüberschuss -0,2, Hb 128 mmol/l, MetHb 1,6%, SaO₂ 93%.

Ausserdem erhält der Patient Informationen und Ratschläge als präventive Massnahme zum Substanzkonsum.

Antworten

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

Korrespondenz

Emilie Gasser
Service de médecine interne
Etablissements Hospitaliers du Nord Vaudois
Rue de Plaisance 2
CH-1400 Yverdon-les-Bains
emiliegasser7[at]gmail.com

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Empfohlene Literatur

- 1 Barker SJ, Tremper KK, Hyatt J. Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry. *Anesthesiology*. 1989;70(1):112–7.
- 2 Rangan A, Savedra ME, Dergam-Larson C, Swanson KC, Szuberski J, Go RS, et al. Interpreting sulfhemoglobin and methemoglobin in patients with cyanosis: An overview of patients with M-hemoglobin variants. *Int J Lab Hematol*. 2021 Aug;43(4):837–44.
- 3 Coleman MD, Coleman NA. Drug-induced methaemoglobinemia. *Treatment issues*. *Drug Saf*. 1996;14(6):394–405.
- 4 UpToDate [Internet]. Glader B. Diagnosis and management of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. In: Schrier SL, et al. (eds.). *UpToDate*. Waltham, MA [cited 2018 Sept. 11]. Available from: <http://www.uptodate.com>
- 5 Centre Antipoisons belge [Internet]. Bruxelles: Agents méthémoglobinisants: Bleu de méthylène (Metiblo®, Methylthionium Chloride Proveblue®) [cited 2023 August 13]. Available from: <https://www.centrepai.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/intoxications-aigu-s-et-antidot-17>
- 6 Elgendy F, Rio-Pertuz GD, Nguyen D, Payne D. «Popper» induced methemoglobinemia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2022 Feb 2;35(3):385–386.

**Referenzen**

Der Online-Appendix und die vollständige Literaturliste finden Sie unter <https://doi.org/10.4414/smf.2023.09167>.



Emilie Gasser, dipl. Ärztin
Service de médecine interne,
Établissements Hospitaliers du Nord
Vaudois EHN, Yverdon-les-Bains



Lars De Groot, dipl. Arzt
Service des urgences, Centre Hospitalier
Universitaire (CHU) Brugmann,
Bruxelles, Belgique