

Autonome Neuropathien

Dirk Fischer^{a, b, c}, Michaela Auer-Grumbach^{d, e}

^a Neurologie, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital, Bruderholz

^b Neurologische Klinik, Universitätsspital, Basel

^c Neuropädiatrie, Universitätskinderhospital beider Basel

^d Universitätsklinik für Innere Medizin, Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universität, Graz, Österreich

^e Orthopädisches Spital Speising, Wien, Österreich

Quintessenz

- Periphere autonome Neuropathien (AN) treten meist im Rahmen generalisierter erworbener Neuropathien auf. Angeborene Formen und isolierte AN sind selten.
- Häufigste Ursachen sind in akuter Form das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) sowie chronisch die diabetische autonome Neuropathie (DAN) und die autonome Neuropathie im Rahmen einer generalisierten Amyloidose.
- AN können mit Pupillenstörungen, kardiovaskulär mit orthostatischer Hypotonie oder Frequenzstarre, gastroenterologisch mit Gastroparese oder Enteropathie mit Wechsel von Obstipation und Diarrhoe, im Urogenitaltrakt mit Blasenentleerungsstörungen und erektiler Dysfunktion sowie mit trophischen Hautveränderungen oder einer Anhidrose symptomatisch werden.
- Die orthostatische Blutdruck- und Pulsbestimmung ist die wichtigste diagnostische Untersuchung, apparative Abklärungen (Messung des sudomotorischen Hautreflexes, Pupillometrie) können ergänzende Informationen liefern.
- Die Behandlung der Grunderkrankung (Diabetes, GBS) sollte im Vordergrund stehen, darüber hinaus stehen jedoch auch symptomatische Behandlungsmöglichkeiten (z.B. für orthostatische Hypotonie) zur Verfügung.

Einleitung

Das autonome Nervensystem besteht aus zentralen und peripheren afferenten und zwei gegensätzlichen efferenten (sympathischen und parasympathischen) Bestandteilen. Einige zentralnervöse neurodegenerative Erkrankungen wie die Multisystematrophie oder die idiopathische Parkinsonerkrankung gehen mit zum Teil deutlichen dauerhaften autonomen Störungen einher. Auch funktionelle zentrale Zustände (z.B. Kopfschmerzen mit autonomer Beteiligung wie Cluster-Kopfweg) oder Medikamentennebenwirkungen (Psychopharmaka, Betablocker usw.) können zu temporären zentral-autonomen Störungen führen. Zentral-autonome Störungen sind nicht Thema der vorliegenden Übersichtsarbeit, im Gegensatz zu den häufigeren peripher-autonomen Störungen, insbesondere bei peripheren Neuropathien. Das periphere autonome Nervensystem ist für die Innervation insbesondere der glatten Muskulatur der Gefäße und zahlreicher innerer Organe zuständig. Autonome Neuropathien können erworben oder angeboren sein, isoliert oder im Rahmen generalisierter Neuropathien auftreten (Tab. 1 [↔](#)).

Störungen der peripheren autonomen Afferenzen können in einer fehlenden Wahrnehmung und fehlenden vegetativen Antwort auf eine Hypoglykämie oder eine koronare Ischämie oder aber in einer fehlenden Erkennung von Blasen- und Mastdarmfüllung mit Inkontinenz resultieren. Störungen der peripheren autonomen Efferenzen manifestieren sich in Pupillenstörungen, kardiovaskulären Problemen mit orthostatischer Hypotonie oder kardialer Frequenzstarre, gastroenterologischen Störungen wie Gastroparese oder Enteropathie mit Wechsel von Obstipation und Diarrhoe, im Urogenitaltrakt (Blasenentleerung, erektile Dysfunktion) und mit trophischen Veränderungen an der Haut und/oder einer Anhidrose [1, 2].

Erworbene autonome Neuropathien

Bei vielen erworbenen sensomotorischen Neuropathien besteht eine Beteiligung autonomer Nervenfasern im Rahmen der Grunderkrankung. Eine klinisch sinnvolle Unterteilung besteht darin, gemischte Neuropathien mit autonomer Beteiligung von isolierten autonomen Neuropathien abzugrenzen. Häufigste Ursachen autonomer peripherer Neuropathien sind in akuter Form das Guillain-Barré-Syndrom und chronisch die diabetische autonome Neuropathie sowie die autonome Neuropathie im Rahmen einer generalisierten Amyloidose [1, 2]. Allen diesen Neuropathien gemeinsam ist eine gleichzeitige, oft auch im Vordergrund stehende Affektion somatischer Nervenfasern. Sensomotorische Symptome gemischter Neuropathien wie Taubheit, sensible Reizerscheinungen (Kribbelparästhesien), motorische Ausfälle (wie distal betonte Paresen) oder Muskelkrämpfe überwiegen dann die autonomen Beschwerden. Seltener sind isolierte autonome Neuropathien wie die akute Pandysautonomie oder das «Pure autonomic failure» (PAF).

Eine klinisch sinnvolle Unterteilung besteht darin, gemischte Neuropathien mit autonomer Beteiligung von isolierten autonomen Neuropathien abzugrenzen

Diabetische autonome Neuropathie (DAN)

Die Angaben zur Häufigkeit autonomer Störungen schwanken, insgesamt nimmt die Häufigkeit jedoch in Abhängigkeit zur Krankheitsdauer zu, und es wird nach 10–15 Jahren Krankheitsdauer bei bis zu 30% der Patienten ein Auftreten autonomer Zeichen berichtet. Das Auftreten der DAN korreliert krankheitsdauerabhängig mit anderen diabetischen Komplikationen wie



Dirk Fischer

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

der diabetischen Retinopathie, der Nephropathie und der diabetischen somatosensiblen distal symmetrischen Neuropathie. Nicht immer ist die autonome Symptomatik so ausgeprägt, dass die Patienten über Einschränkungen berichten. Trotzdem können die autonomen Symptome aber bei einzelnen Patienten die Lebensqualität ganz erheblich beeinträchtigen. Bei männlichen Patienten wird am häufigsten eine erektile Dysfunktion beklagt [3, 4].

Auch Pupillenstörungen (meist eine Miosis bei Ausfall der sympathischen Pupillennervation) treten relativ früh im Verlauf auf. Parallel zur gestörten längenabhängigen Entwicklung einer socken- oder strumpfförmigen Hypästhesie für sensible Oberflächenqualitäten zeigen Diabetiker mit DAN auch eine ähnliche Verteilung von postganglionärer Hypo- oder Anhidrose, die sich später auf

Pupillenstörungen treten relativ früh im Verlauf der diabetischen autonomen Neuropathie auf

den ganzen Körper ausbreiten kann. Im Spätstadium zeigen sich dann in der Regel auch klinisch relevante Störungen im kardiovas-

kulären System, Magen-Darm- und Urogenitaltrakt. Klinisch am relevantesten sind oft orthostatische Beschwerden mit Schwindelgefühlen und (prä-)synkopalen Zuständen beim Aufstehen. Weiterhin können postprandiale Völlegefühle, Blähungen, Appetitverlust und auch zum Teil im Wechsel Durchfall und Verstopfung auftreten. Neben der erektilen Dysfunktion treten im Urogenitaltrakt auch Blasenstörungen von verzögerter und unvollständiger Blasenleerung mit vermehrten

Harnwegsinfekten bis hin zur Inkontinenz auf. Sehr gefährliche autonome Komplikationen stellen auch die ausbleibenden autonomen Symptome von Tachykardie, Schweissausbruch und innerer Unruhe bei unter Umständen lebensbedrohlichen Hypoglykämien, kardialen Infarkten und dem diabetischen Fuss dar, bei dem es gehäuft zu Ulzerationen, chronischer Osteomyelitis und Amputation kommen kann [3, 4].

Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

Das GBS ist die häufigste akute (demyelinisierende) generalisierte Neuropathie. Typischerweise verläuft die Erkrankung monophasisch und beginnt mit sensiblen Reizerscheinungen wie Parästhesien und einer rasch innerhalb weniger Tage auftretenden proximalen und distalen Muskelschwäche, die an den Beinen beginnt und rasch aufsteigt. Bei ungefähr zwei Drittel der Patienten lässt sich eine vorangegangene Infektion nachweisen, üblicherweise im Respirations- oder Gastrointestinaltrakt. Die Diagnose wird in der Regel durch typische elektrophysiologische neurographische Befunde und eine isolierte Eiweisserhöhung im Liquor gestellt. Bei bis zu einem Drittel der Patienten kann es zur Beatmungspflicht kommen. Autonome Störungen stehen in der Regel nicht im Vordergrund der klinischen Symptomatik, können aber lebensbedrohlich sein. Supraventrikuläre und ventrikuläre Tachykardien, orthostatische Hypotonie und plötzlich auftretende vital bedrohliche Bradykardien sowie stark und rasch schwankende Blutdruckwerte stellen die bedrohlichsten autonomen Komplikationen dar, die in der Regel eine Intensivpflichtigkeit begründen. Seltener sind Schweisssekretions-, Blasenfunktions- und gastrointestinale Störungen [5].

Akute Pandysautonomie / Pure autonomic failure (PAF)

Die akute Pandysautonomie ist ähnlich dem GBS eine akut bis subakut entwickelnde Neuropathie, die allerdings isoliert nur das autonome Nervensystem betrifft. Hauptsymptome betreffen das sympathische Nervensystem mit orthostatischer Hypotonie und Anhidrose und das parasympathische Nervensystem mit trockenen Augen, trockenem Mund und gastrointestinalen und Blasenstörungen. Bei

Die Prognose der akuten Pandysautonomie ist nur in Einzelfällen mit kompletter Regredienz gut, ein grosser Teil der Patienten erholt sich nicht, ganz im Gegensatz zum klassischen Guillain-Barré-Syndrom

einem Teil der Patienten zeigt sich im Liquor wie beim GBS eine isolierte Proteinerhöhung, weshalb teilweise vermutet wurde, dass es sich um eine GBS-Variante handeln könnte. Die Prognose ist allerdings nur in Einzelfällen mit kompletter Regredienz gut, ein grosser Teil der Patienten erholt sich nicht, was im Gegensatz zum klassischen GBS steht. Vor einigen Jahren konnten bei einem Teil der Patienten mit Pandysautonomie/PAF Antikörper gegen ganglionische Acetylcholinrezeptoren (AChR) nachgewiesen werden [6]. Neben einer autoimmunen Genese, die z.T. auf immun-suppressive oder immunmodulatorische Behandlungen ansprechen kann, existiert auch ein paraneoplastisches

Tabelle 1. Klassifikation autonomer Neuropathien bzw. Neuropathien mit autonomer Beteiligung.

Metabolische Neuropathien	Diabetes mellitus Amyloidose
Immunologische Neuropathien	Guillain-Barré-Syndrom Paraneoplastische Neuropathien Autoimmune Bindegewebserkrankungen («connective tissue diseases») Sjögren-Syndrom
Hereditäre Neuropathien	Amyloidose HSAN Morbus Fabry
Infektiös bedingte Neuropathien	HIV-Neuropathie Botulismus Diphtherie Lepra
Toxische Neuropathien	Schwermetalle Vincristin Cisplatin Taxol Doxorubicin Cytosinarabinosid Amiodaron Gold

HSAN = Hereditäre sensible und autonome Neuropathien.

PAF, in der Regel als Folge eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Differentialdiagnostisch muss bei der PAF auch an eine zentrale Genese gedacht werden, insbesondere an die Multisystematrophie (MSA), eine relativ rasch verlaufende neurodegenerative Erkrankung, welche neben einer zerebellären (Ataxie), pyramidalen (Spastik) und extrapyramidalen (Parkinsonsyndrom) Degeneration oft mit einer bei Beginn im Vordergrund stehenden autonomen Dysfunktion einhergeht.

Amyloidneuropathien

Amyloidosen sind teilweise erworbene, teilweise angeborene Erkrankungen aufgrund pathologischer Eiweissablagerungen. Amyloid unterscheidet sich von gesunden Proteinen durch seine abnorme Struktur. Systemische Amyloidosen sind durch Ablagerungen von Amyloid in mehreren Organen wie auch den peripheren Nerven gekennzeichnet. Das pathologische Amyloid hemmt die normale zelluläre Funktion in den betroffenen Organen, wodurch es zu den für die einzelnen Amyloidosen charakteristischen Symptomen kommt. Systemische Amyloidosen werden entsprechend dem vorliegenden verursachenden Eiweiss eingeteilt und schreiten unbehandelt oft langsam progredient fort [7].

Die systemische Leichtketten-(AL-)Amyloidose ist bei uns die häufigste Amyloidose. Die AL-Leichtkettenamyloidose tritt meist bei hämatologischen Erkrankungen mit monoklonaler Gammopathie (unklarer Signifikanz, multiples Myelom) aufgrund pathologischer massenhafter (Leichtketten-)Antikörperproduktion durch pathologisch erkrankte Plasmazellen auf. Leichtketten bilden extrazelluläre unlösliche Fibrillen, die sich schliesslich zum amorphen Amyloid verbinden und in verschiedenen Organen abgelagert werden. Am häufigsten sind Herz und Niere, aber auch der Magen-Darm-Trakt und das periphere (autonome oder sensomotorische) Nervensystem befallen. Eine Amyloidose vom Typ AA ist seltener und tritt bei lang bestehenden entzündlichen Erkrankungen auf, meist rheumatischen Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, Psoriasisarthritis, Kollagenosen). Am häufigsten sind die Nieren und der Gastrointestinaltrakt betroffen. Hereditäre Amyloidosen sind wesentlich seltener als Leichtketten-Amyloidosen. Am häufigsten sind Transthyretin-Mutationen, wodurch die sogenannte Transthyretin-(ATTR-)Amyloidose entsteht [8], welche autosomal dominant vererbt wird und somit Frauen und Männer etwa gleich häufig betrifft. Patienten mit einer Amyloid-Neuropathie haben meist sehr ähnliche Symptome wie Patienten mit DAN. Der Krankheitsbeginn liegt zwischen dem 30. und 70. Lebensjahr. Oft zeigen sie zunächst ebenfalls distal symmetrische sensible längenabhängige Symptome wie Taubheit, Kribbelparästhesien oder schmerzhaftes Dysästhesien, obwohl die autonomen Symptome auch die im Vordergrund oder die initialen Manifestationen der Erkrankung sein können. Klinisch finden sich oft Zeichen einer sensomotorischen Neuropathie, die vorwiegend die dünnbemarkten Schmerz- und Temperaturfasern betreffen. Die Tiefensensibilität (Lagesinn, Vibrationssinn) ist typischerweise besser oder gut erhalten. Paresen

treten eher selten oder erst im Spätverlauf der Erkrankung auf, können dann aber sehr ausgeprägt sein. Typische autonome Beschwerden beinhalten ähnlich wie bei DAN posturale Hypotension, Diarrhoe, Obstipation, Blasenfunktionsstörungen, Pupillenauffälligkeiten und erektile Dysfunktion [7, 8].

Hereditäre sensible und autonome Neuropathien (HSN, HSAN)

Hereditäre sensible und autonome Neuropathien (HSAN) sind seltene, vererbare, klinisch und genetisch sehr heterogene Erkrankungen. Bedingt durch eine ausschliesslich oder überwiegend axonale Atrophie und Degeneration der sensiblen Neurone kommt es zu schwerwiegenden sensiblen Ausfällen sowie trophischen Störungen mit meist distaler Betonung. Je nach mutiertem Gen können autonome Störungen im Vordergrund stehen [9] oder aber auch ganz fehlen (hereditäre sensible Neuropathie [HSN]). Aufgrund ihres breiten Phänotyps sind die HSN/HSAN von interdisziplinärem Interesse für Allgemeinmediziner, Neurologen, Orthopäden, Pädiater, Dermatologen und plastische Chirurgen.

Erstbeschreibungen der HSN/HSAN gehen bis ins mittlere 19. Jahrhundert zurück. In der dermatologischen Literatur sind die familiären Formen bis heute auch als Thévenard-Syndrom (Acroosteopathia ulcero mutilans familiaris) bekannt, und PatientInnen mit ätiologisch unklarer sporadisch auftretender *ulzero-multitierender Neuropathie* werden als Bureau-Barrière-Syndrom benannt [10].

Die *Klassifikation* der HSN/HSAN richtet sich nach dem Krankheitsbeginn, dem klinischen Erscheinungsbild und der zugrundeliegenden genetischen Ursache [11–13]. Sowohl kongenitaler als auch späterer Krankheitsbeginn in der Kindheit, im Jugend- oder im Erwachsenenalter ist möglich. Die Vererbung folgt einem autosomal dominanten (HSN, HSAN Typ I) oder autosomal rezessiven Erbgang (HSAN Typ II–V).

Das *klinische Bild* ist zunächst dominiert von fortschreitenden distalen Sensibilitätsstörungen der unteren Extremitäten, die je nach genetischem Subtyp alle sensiblen Qualitäten oder überwiegend das Schmerz- und Temperaturempfinden betreffen. In der Folge entwickeln sich dann meist schmerzlose chronische Ulzera an Zehen und Fusssohle, bevorzugt an Druckstellen bzw. nach Verletzungen. Auch schwere, therapieresistente trophische Nagelveränderungen werden häufig beobachtet. Autonome Störungen sind oft durch eine starke Hyperhidrose oder auch Hypo- bzw. Anhidrose erkennbar. Bei der klassischen HSN/HSAN kommt es auch zu Osteonekrosen und Osteomyelitis im Bereich der kleinen Fussknöchelchen, die häufig zu Frakturen und zu chronisch neuropathischen Arthropathien (ähnlich dem Charcot-Fuss beim diabetischen Fussyndrom) führen. Schwere entzündliche Komplikationen machen schliesslich oft Amputationen einzelner Zehen, des Vorfusses oder auch Teilen der unteren Extremitäten erforderlich. Bei schwerer Störung des Schmerzempfindens, wie sie insbesondere bei der HSAN IV beobachtet wird, bleiben Frakturen und Infektionen manchmal über Wochen unbemerkt. Andererseits wird auch nicht selten selbstver-

letzendes Verhalten wie etwa Bissverletzungen an Zunge und Schleimhaut beobachtet. Bei der HSN/HSAN I sind eine distale Muskelschwäche und -atrophie mit erheblicher Gangstörung häufig. Überwiegen motorische Ausfälle zu Beginn der Erkrankung, so ist eine Abgrenzung von hereditären motorisch sensiblen Neuropathien (HMSN) oft schwierig [14]. Gelegentlich werden auch Hörstörungen als Begleitsymptom der HSN/HSAN I beobachtet. Eine Mitbeteiligung der Hände (sensible und motorische Ausfälle sowie trophische Störungen) kann in Abhängigkeit vom Genotyp im Krankheitsverlauf vorkommen. Bei den kongenitalen Formen, aber auch bei der HSN II können die sensiblen Störungen auch den ganzen Körper betreffen.

In den letzten Jahren haben Fortschritte der *Molekulargenetik* die Identifikation von 10 ursächlichen Genen ermöglicht. Davon führen Mutationen in vier Genen (*SPTLC1*, *SPTLC2*, *RAB7* und *ATL*) [12,15–17] zur HSN/HSAN I und sechs Gene zu den autosomal rezessiv vererbten Formen (HSAN) (*WNK1/HSN2*, *FAM134B*, *KIF1A*; *IKBKAP*, *NTRK1* und *NGF*) [18–21]. Dennoch bleibt für viele HSN/HSAN-Familien die genetische Ursache weiterhin unklar. Dies weist auf eine weitere

hohe genetische Heterogenität hin. Die Erkenntnisse über die zugrundeliegenden genetischen Ursachen haben Einblick in die Pathogenese der HSN/HSAN erbracht und stellen die Basis für die Entwicklung kausaler Therapien dar [12].

Die *Diagnostik der HSN/HSAN* stützt sich auf die Anamnese, die klinische und elektrophysiologische Untersuchung sowie auf die genetische Diagnostik. Tabelle 2 fasst die bisher bekannten genetischen Subtypen und deren phänotypische Besonderheiten zusammen. Die Nervenleitgeschwindigkeit zeigt eine axonale, meist überwiegend sensible, bei der HSN/HSAN I aber auch motorische Neuropathie. Ein Gentest zur Feststellung des genetischen Subtyps wird bereits von vielen diagnostischen Labors angeboten. Er sollte in betroffenen Familien auch als präsymptomatische Testung überlegt werden, um gegebenenfalls bei Feststellung einer zunächst klinisch noch nicht manifesten Veranlagung rechtzeitig vorbeugende Massnahmen zu treffen. Die Beratung von RisikopatientInnen zur Verhinderung von Komplikationen – insbesondere Fussulzera und Infektionen – erfolgt dann gemäss den Richtlinien, wie sie für das diabetische Fussyndrom bekannt sind.

Tabelle 2. Klinische und genetische Klassifikation der HSN/HSAN.

Typ	Vererbung	Gen-Lokus	Gen	OMIM#	Phänotypische Besonderheiten
HSN/HSAN I (Beginn im Jugend-/ Erwachsenenalter)	AD	9q21–q22	<i>SPTLC1</i>	162400	Verlust des Schmerz- und Temperaturempfindens stehen im Vordergrund bei oft gleichzeitig erhaltenem Vibrationssinn, starke Schmerzen von stechend-lanzinierendem Charakter, oft zusätzlich deutliche motorische Ausfälle, Mitbeteiligung der Hände
	AD	3q13–q22	<i>RAB7</i>	600882	Motorische Ausfälle zu Krankheitsbeginn stehen oft im Vordergrund, gleichmässiger Verlust aller sensibler Qualitäten
	AD	3p22–p24	–	608088	Sensible Ausfälle stehen im Vordergrund, zusätzlich chronischer Hustenreiz und gastro-ösophagealer Reflux, selten Fussulzera
	AD	14q24.3–q31	<i>SPTLC2</i>	613640	Sensible Ausfälle, Betonung des Schmerz- und Temperaturempfindes stehen im Vordergrund
	AD	14q22.1	<i>ATL1</i>		Überwiegend sensible Ausfälle, häufig zusätzlich Pyramidenbahnzeichen
HSN/HSAN II (Beginn im Jugend-/ Erwachsenenalter)	AR	12p13.33	<i>HSN2/WNK1</i>	201300	HSN IIa; « <i>Morvan's disease</i> »; Mutilationen in Händen und Füßen, Akroosteolysen, sensible Ausfälle auch mit Ausdehnung auf den gesamten Körper, fehlende oder abgeschwächte Muskeleigenreflexe
	AR	5p15	<i>FAM134B</i>	613115	HSN IIb; Verlauf wie HSN IIa
	AR	2q37.3	<i>KIF1A</i>	614213	HSN IIc; Verlauf ähnlich wie bei HSN IIa
HSAN III (kongenital/Beginn bei Geburt)	AR	9q31	<i>IKBKAP</i>	223900	Familiäre Dysautonomie; diverse autonome Störungen (gastro-intestinal, kardiovaskulär, gestörter bis fehlender Tränenfluss), Hypotonie bei Geburt, abgeschwächte oder fehlende Muskeleigenreflexe, häufiges Vorkommen bei Ashkenazi-Juden
HSAN IV (kongenital/Beginn bei Geburt)	AR	1q21–q22	<i>NTRK1</i>	256800	« <i>Congenital insensitivity to pain and anhidrosis</i> » (CIPA), Fieber-Episoden, Hornhautläsionen, Gelenksdeformitäten, normale Muskelkraft und erhaltene Muskeleigenreflexe, mentale Retardierung, charakteristische histologische Befunde in der Nervenbiopsie
HSAN V (kongenital/Beginn bei Geburt)	AR	1p13.2–p11.2	<i>NGFB</i>	608654	Normale Intelligenz verglichen zur HSAN IV; ansonsten ähnlicher Verlauf wie bei HSAN IV
Verwandte Erkrankungen	AR	2q24.3	<i>SCN9A</i>	243000	« <i>Channelopathy-associated insensitivity to pain</i> »; kongenitale Unfähigkeit, Schmerzen zu empfinden, bei erhaltener Funktion aller übrigen sensiblen Qualitäten, unbemerkte Frakturen, Osteomyelitiden, Zungen- und Wangenbisse. Normale Intelligenz und erhaltene Muskeleigenreflexe, keine autonomen Störungen, keine Fieberepisoden.
	AR	5p15	<i>CCT5</i>		Verlauf wie bei HSN II, aber zusätzlich spastische Parese der unteren Extremitäten

HSAN = Hereditäre sensible und autonome Neuropathien.

Diagnostik

Patienten mit den Symptomen, die für eine autonome Funktionsstörung sprechen, bedürfen einer sorgfältigen Abklärung, beginnend mit Anamnese und körperlicher Untersuchung, einschliesslich neurologischer Prüfung. Bei allen Patienten ist die orthostatische Blutdruck- und Pulsbestimmung (Schellong-Test) indiziert. Zunächst sollte der Patient für 5–10 Minuten ruhig gelegen haben, bevor die ersten Messungen durchgeführt werden. Anschliessend sollten sofort nach dem Aufstehen der Blutdruck und dann der Puls gemessen werden. Diese sollten nach einer, zwei und fünf Minuten erneut bestimmt werden. Physiologisch wäre nach dem Aufstehen ein Anstieg der Herzfrequenz um durchschnittlich 15/min und eine Erhöhung des diastolischen Blutdrucks um ca. 5 mm Hg, während der systolische Blutdruck im Wesentlichen konstant bleiben sollte. Pathologisch wären eine sympathikotone Reaktion (am häufigsten) mit Absinken des systolischen Blutdrucks >20 mm Hg, Ansteigen des diastolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz. Auch eine asympathikotone Reaktion mit Absinken des systolischen Blutdrucks >20 mm Hg, Ansteigen des diastolischen Blutdrucks, aber gleichbleibender Herzfrequenz ist pathologisch. Ähnlich wie der Schellong-Test kann auch durch die besser standardisierte Kipptischuntersuchung die orthostatische Regulation untersucht werden. Im Anschluss kann die Herzfrequenzvariabilität in Ruhe und unter autonomer Provokation getestet werden. Mit dem Valsalva-Manöver werden afferente und efferente sympathische und parasympathische Schenkel des Baroreflexes untersucht. Hierzu soll der Patient 15 s lang in ein entsprechendes Mundstück blasen (Druck etwa 30–40 mm Hg). Aus der höchsten Herzfrequenz während und der niedrigsten Herzfrequenz direkt nach Ende wird der Valsalva-Quotient ermittelt. Normal ist eine Ratio über 1,4, Werte unter 1,0 sind pathologisch [22]. Weiterhin sollte die körperliche Untersuchung die Suche nach trockenen Mundschleimhäuten, trockener Haut und vasomotorischen Änderungen (Akrocyanosis, Livedo) und peripheren Ödemen einschliessen.

Apparative Tests können dann ebenfalls eingesetzt werden, um eine autonome Dysfunktion zu beweisen. Mittels eines EMG-Geräts können Neurologen neurophysiologisch den elektrischen Hautwiderstand erfassen. Hier wird die Schweisssekretion indirekt über eine Änderung des elektrischen Hautwiderstands untersucht. Hierzu werden Elektroden auf die palmare Hand- und plantare Fussoberfläche angebracht. Zur sudomotorischen Reflexauslösung erfolgt eine Reizapplikation mittels akustischer Reizung oder elektrischer Nervenstimulation. Über Änderung des elektrischen Hautwiderstands kann die Schweissdrüsenfunktion ermittelt werden [23]. Neben Messung des sudomotorischen Hautreflexes sollte auch eine neurophysiologische Untersuchung der motorischen und sensiblen Nerven erfolgen, um eine generalisierte Neuropathie nachzuweisen bzw. auszuschliessen. Das vegetative Nervensystem kann auch durch die Pupillometrie untersucht werden, da der Musculus dilatator pupillae sympathisch und der Musculus sphincter pupillae parasympathisch versorgt werden. Durch standardisierte Bestimmung

von Pupillendurchmesser und Messung des Lichtreflexes kann das vegetative Nervensystem untersucht werden. Parasympathische Störungen verursachen eine relative Mydriasis der Pupille bei Licht und/oder einen abgeschwächten Lichtreflex. Sympathische Störungen können eine relative Miosis bei Dunkelheit und/oder eine Verzögerung der Pupillenredilatation beim Lichtreflex verursachen [24].

Therapie

Die Therapie richtet sich zum einen nach der Grunderkrankung. Bei DAN sollte eine gute Blutglukosekontrolle im Vordergrund stehen, bei Amyloidose die Behandlung der hämatologischen oder rheumatologischen Grunderkrankung. Bei hereditären (ATTR-)Amyloidosen kann bei frühzeitiger Diagnose der Verlauf durch eine Lebertransplantation gemildert werden. Durch die kürzliche Einführung einer medikamentösen Therapie, die Amyloidablagerungen verhindern bzw. abschwächen soll (Wirkstoff Tafamidis, zugelassen in der EU im Stadium 1 als «Orphan Drug»), wird der genauen und rechtzeitigen Diagnostik dieser erblichen Form in Zukunft besondere Bedeutung zukommen [25]. Bei GBS und autoimmunem PAF stehen immunmodulatorische Behandlungen wie intravenöse Immunglobuline oder Plasmapherese im Vordergrund, während bei paraneoplastischen Erkrankungen die komplette Entfernung des Tumors mit einer kompletten Heilung einhergehen kann. Darüber hinaus stehen jedoch auch symptomatische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Bei orthostatischer Intoleranz sollte zunächst auf langsames Aufstehen, eine ausreichende Salz- und Flüssigkeitsaufnahme, nächtliche Kopfhochlage geachtet werden. Isometrisches Training der Beinmuskulatur und Kompressionsstrümpfe können eine weitere Verbesserung erbringen. Pharmakologisch können bei hypostatischer Hypotension Pyridostigmin (Acetylcholinesteraseinhibitor), Midodrin (peripherer alpha-adrenerger Agonist), Fludrocortison (Mineralokortikoid) oder abendliches Desmopressin (antidiuretisches Hormon) versucht werden. Bei orthostatischer Tachykardie bieten sich zusätzlich Betablocker oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) an. Bei Anhidrose und entzündlichen Veränderungen in der Hautbiopsie kann eine Steroidbehandlung versucht werden. Bei Hyperhidrose sind anticholinerge Medikamente wie Trizyklika (Amitriptylin) oder subkutane Botox-Behandlungen zu überlegen.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Dirk Fischer
Oberarzt, Neurologische Klinik
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
[Fischerd\[at\]uhbs.ch](mailto:Fischerd[at]uhbs.ch)

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.