

Diagnostik und Betreuung

Wiederkehrende Synkopen

Angelica Anichini^a, Florence Joye^a, Olivier Bill^b, Olivier Lamy^a

^a Service de médecine interne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne; ^b Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

Fallschilderung

Dieser Fall handelt von einem 73-jährigen Mann, der seit zwei Jahren wiederholt Synkopen erleidet, die stets im Zusammenhang mit Dehydratation und im Stehen auftreten. Der Patient sucht dreimal die Notaufnahme auf; basierend auf einen positiven Schellong-Test lautet die Diagnose auf Synkope bei orthostatischer Hypotonie. Nach Verordnung von Kompressionsstrümpfen und Midodrin (Gutron®) 5 mg/Tag bessert sich die Symptomatologie nicht.

Der Patient wird nach zwölf Synkopen innerhalb von 48 Stunden erneut in der Notaufnahme vorstellig. Zum Teil gehen Prodrome wie beispielsweise ein schwarzer Schleier vor den Augen voraus, die auch in stehender Position auftreten. Weitere assoziierte Symptome bestehen nicht. Der Patient gibt ferner eine vermutete Enteritis mit zwei Diarrhoe-Episoden an.

Bekannt sind eine Hypercholesterinämie, früherer risikoreicher Alkoholkonsum und eine TURP (transurethrale Resektion der Prostata) im Jahr 2012 wegen benigner Prostatahyperplasie mit akutem Harnverhalt. Der Patient berichtet vom Auftreten einer nächtlichen und später auch tagsüber auftretenden Harninkontinenz im Anschluss an diesen Eingriff. Die Therapie besteht in Aspirin Cardio® und Atorvastatin. Bei Aufnahme ist der Patient hyperten mit 150/82 mm Hg (symmetrisch an beiden Armen) und normokard bei 83 bpm bei einer O₂-Sättigung von 99% bei Raumluft. Wir konstatieren ein intermittierendes feines Zittern der rechten oberen Extremität sowie eine Hypopallästhesie von 4/8 der unteren Extremitäten.

Die initiale Laboruntersuchung erbringt lediglich eine akute Niereninsuffizienz vom prärenalen Typ. Das EKG zeigt einen bereits beim vorherigen Vergleichs-EKG vorhandenen bifaszikulären Block (Rechtsschenkelblock und linksanteriorer Hemiblock).

Frage 1: Welche Untersuchung ist als Notfallmassnahme durchzuführen?

- a) Karotissinusmassage
- b) Wiederholung des Schellong-Tests
- c) Herzultraschall
- d) EEG und Bildgebung des Gehirns

Die Wiederholung des Schellong-Tests hat ein deutlich positives Ergebnis, mit Abfall des arteriellen Blutdrucks von 150/82 auf 67/37 mm Hg in der ersten Minute sowie auf 33/13 mm Hg mit einem Kollaps in der dritten

Minute, ohne signifikanten Anstieg der Herzfrequenz. Angesichts der EKG-Anomalien war bereits eine ambulante Echokardiographie durchgeführt worden, so dass eine Herzklappenerkrankung und segmentale Kontraktionsstörungen ausgeschlossen werden konnten. Eine Karotissinusmassage hat in diesem Fall keinen Nutzen. Ohne Verdacht auf epileptischen Anfall ist ein EEG hier nicht angezeigt. Eine Bildgebung des Gehirns hat erst als weiterer Schritt zu erfolgen.

Die Diagnose einer Synkope bei orthostatischer Hypotonie wird bestätigt, und der Patient wird zur weiteren Behandlung hospitalisiert.

Frage 2: Welche Untersuchung erscheint Ihnen in diesem Stadium am wenigsten dringlich?

- a) Vollständiges Blut- und Urinbild
- b) HIV-, Morbus-Lyme- und Syphilis-Serologie
- c) Immunelektrophorese mit Untersuchung auf Leichtketten in Blut und Urin
- d) Autoantikörpertests (ANA, ANCA, RF)
- e) ENMG (Elektroneuromyographie)

Eine Dysautonomie bei peripherer Polyneuropathie muss ausgeschlossen werden.

Anamnestisch liegt risikoreicher Alkoholkonsum vor, doch ist der Patient derzeit seit Monaten abstinent. Das Urinsediment ist inaktiv. Das vollständige Blutbild und die Blutsenkungsgeschwindigkeit sind normal, ebenso die Leber- und Nierenfunktion nach Flüssigkeitszufuhr. Nüchternblutzucker, HbA_{1c} und Schilddrüsenwerte sind im Normbereich. Vitamin B₁₂ ist erniedrigt bei 125 pmol/l, der Folsäurewert liegt bei 6,5 nmol/l. Die Kalzium-Phosphat-Bilanz stellt eine Hypovitaminose D heraus (25-OH-Vitamin D 4,6 µg/l). Proteinelektrophorese, Immunsubtraktion und die Untersuchung auf Leichtketten in Blut und Urin weisen nicht auf eine monoklonale Gammopathie hin. HIV-, Morbus-Lyme- und Syphilis-Serologie sind negativ. Die Autoantikörpertests zur Prüfung auf eine Kollagenose liefern keine Hinweise. Eine ENMG wird angemeldet, kann aber während der Hospitalisierung nicht durchgeführt werden.

Frage 3: Welche Therapien sind im Kontext einer schweren orthostatischen Hypotonie einzuleiten?

- a) Fludrocortison
- b) Midodrin
- c) i.v.-Infusion mit NaCl 0,9%
- d) Kompressionsstrümpfe
- e) Bluttransfusion

Es werden eine medikamentöse Therapie mit Fludrocortison (Florinef®) 0,3 mg/Tag sowie Midodrin 7,5 mg 3x/Tag, Kompressionsstrümpfe und eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr verordnet. Eine Transfusion ist ohne Anämie nicht angezeigt. Trotz dieser Behandlung treten die synkopalen Episoden und die präsynkopalen Zustände während des Spitalaufenthalts mehrmals erneut auf.

Frage 4: Alle bisher durchgeführten Untersuchungen lieferten keine Hinweise. Welche Massnahme erscheint in diesem Stadium am ehesten angezeigt?

- a) Bestimmung der Anti-Acetylcholinesterase-Antikörper
- b) Anruf bei der Apotheke des Patienten, um die Einnahme weiterer Medikamente auszuschliessen
- c) Erwägung einer Dopplersonographie der präzerebralen Gefässe
- d) Erneute vollständige neurologische Untersuchung
- e) Entlassung des Patienten mit Kompressionsstrümpfen

Eine erneute vertiefende neurologische Untersuchung zeigt erhaltene Gesichtsfelder, uneingeschränkte Blickverfolgung und weder Nystagmus noch Sakkaden. Im Gesicht sind keine sensomotorischen Störungen vorhanden, die oberen Hirnnervenpaare sind unauffällig. Kraft und Sensibilität (Tast-/Schmerzsinn und Propriozeption) sind erhalten und symmetrisch. Der Patient hat keine Ataxie, die Muskeleigenreflexe sind seitengleich auslösbar, Plantarreflexe mit normaler Flektion beidseits. Das spontane Gehen erfolgt in kleinen Schritten mit nach vorn gebeugter Körperhaltung und vermindertem Mitschwingen des linken Armes. Zehen-, Hacken- und Seiltänzerengang sind sicher. Es besteht eine leichte Haltungsinstabilität. Beobachtet wird eine leichte Hypomimie, ein diskreter, grobschlägiger, die meiste Zeit vorhandener Ruhetremor, ein leichter, an der linken Extremität betonter Rigor sowie Fingertapping mit früher Ermüdbarkeit. Der MoCA-(Montreal Cognitive Assessment-)Test liegt bei 27/30.

Bei gleichzeitigem Bestehen einer schweren orthostatischen Hypotonie, einer mutmasslichen Dysautonomie der Harnwege und eines rechtsbetonten Parkinsonsyndroms ziehen wir ein Parkinson-Plus-Syndrom vom Typ Multisystematrophie (MSA) Typ P in Betracht.

Frage 5: Welches weitere Vorgehen erscheint Ihnen bei der Betreuung dieses Patienten am wenigsten angezeigt?

- a) Durchführung einer Schädel-MRT
- b) Planung einer ambulanten neurologischen Fachbetreuung
- c) Verordnung einer medikamentösen sowie nicht-medikamentösen Behandlung der orthostatischen Hypotonie
- d) Verordnung einer Levodopa-Therapie

Die Diagnostik wird durch eine Schädel-MRT ergänzt, die lediglich eine bilaterale, linksbetonte subkortikale

parieto-occipitale Atrophie aufzeigt. Die antihypotensive Therapie wird erhöht und es werden Kompressionsstrümpfe der Klasse II verordnet. Zudem empfehlen wir dem Patienten, seinen Alkoholkonsum zu beschränken, seinen Salzkonsum zu erhöhen (10 Gramm/Tag) und täglich 1,5 bis 2 Liter zu trinken. Die weitere Entwicklung ist schliesslich günstig und erlaubt eine Entlassung nach Hause. Der Patient wird zur weiteren ambulanten Betreuung in die neurologische Poliklinik überwiesen.

Diskussion

Die orthostatische Hypotonie wird in der Regel definiert durch einen Abfall des systolischen arteriellen Drucks (AD) um mindestens 20 mm Hg sowie des diastolischen AD um mindestens 10 mm Hg, ein bis fünf Minuten nach Wechsel von Liege- in Stehposition [1, 2]. Sie kann symptomlos sein oder in Verbindung mit kollapsartigen Zuständen, Benommenheit und Schwindel, Sehstörungen, Nackenschmerzen und Schwächeanfällen bis hin zur Synkope auftreten. Die Symptome treten in Orthostase auf und bilden sich in Liege- oder Hockstellung zurück. Bei unserem Patienten erfolgt nach Ausschluss anderer Ursachen die Diagnose einer orthostatischen Synkope, basierend auf einer typischen Anamnese und einem deutlich positiven Schellong-Test.

Bei gesunden Personen bewirkt der Übergang von der liegenden in die aufrechte Position eine Verteilung von rund 700 ml Blut in die Arm- und Bauchvenen und dadurch eine Reduktion des venösen Rückstroms, der Kammerfüllung und letztlich eine Senkung von Herzzeitvolumen und Blutdruck. Daraus resultiert eine Reflexaktivierung des Sympathikus sowie eine Hemmung des Parasympathikus mit in der Folge Zunahme der Herzfrequenz und gesteigertem Gefässwiderstand bei Wiederherstellung des Herzzeitvolumens und des arteriellen Drucks. Orthostatische Hypotonie ist gekennzeichnet durch eine mangelhafte homöostatische Anpassung, entweder infolge einer neurologischen Erkrankung und daraus resultierender Dysautonomie oder einer bestehenden (absoluten oder relativen) Hypovolämie [3]. Hinzuweisen ist auch auf den wichtigen Stellenwert einer Messung der Herzfrequenz bei Patienten mit orthostatischer Hypotonie: Eine fehlende reflexartige Beschleunigung spricht für eine Erkrankung des zentralen oder peripheren vegetativen Nervensystems, wohingegen eine gesteigerte (>15 Schläge/Minute) Herzfrequenz eher auf eine absolute oder relative Hypovolämie hindeutet [4]. Bei unserem Patienten spricht die fehlende Reflertachykardie für eine neural vermittelte Ursache. Hervorzuheben ist, dass bei älteren Menschen die Baroreflexsensitivität abgeschwächt

ist, was in bestimmten Fällen eine fehlende Reflex tachykardie, selbst bei bestehender Hypovolämie, erklären kann. In unserem Fall wurde dem Patienten auch unter Berücksichtigung der bekannten Diarrhoe und der akuten prärenalen Niereninsuffizienz Flüssigkeit zugeführt, jedoch ohne erkennbaren Nutzen.

Bei Evaluierung eines Patienten mit orthostatischer Hypotonie ermöglichen detaillierte Anamnese und vollständige klinische Untersuchung in den meisten Fällen eine Ursachenfindung. Dennoch sind mitunter gezielte Untersuchungen erforderlich. Die wichtigsten Ätiologien sind Hypovolämie, Dekonditionierung, Medikamenteneinnahme und periphere oder zentrale neurogene Ursachen (Tab. 1). Die erweiterten Laboruntersuchungen konnten mehrere potenzielle Ursachen einer orthostatischen Hypotonie ermitteln, die allein

betrachtet aber nicht den klinischen Gesamtkontext erklären konnten. Wahrscheinlich spielten die Dehydratation als eine Komponente (abklingende Enteritis) sowie eine periphere Polyneuropathie bei früherem risikoreichem Alkoholkonsum und Vitamin-B₁₂-Mangel eine Rolle. Potenziell blutdrucksenkende Medikamente waren bereits bei früheren Arztbesuchen abgesetzt worden (Alpha-Blocker). Was die Hypovitaminose D angeht, so wird deren Korrelation mit orthostatischer Hypotonie in der Fachliteratur kontrovers diskutiert. Wie dieser Fall verdeutlicht, ist die orthostatische Hypotonie bei älteren Menschen meist ein multifaktorielles Geschehen, bei dem altersbedingte physiologische Veränderungen, Tendenz zur Dehydratation, kardiovaskuläre und/oder neurologische Erkrankungen und Poly-medikation in Kombination auftreten können [5].

Tabelle 1: Hauptursachen der orthostatischen Hypotonie.

Hypovolämie:

- Absolute Hypovolämie: Dehydratation, (Hämo-)Dialyse, akute Hämorrhagie, Morbus Addison, Kachexie
- Relative Hypovolämie: hohe Umgebungstemperatur, postprandialer Zustand, Zustand nach Belastung, Alkohol, Krampfadern an den Beinen, dekompensierte Zirrhose (drittes Segment)

Neurogene Ursachen:

1. Periphere Erkrankung:

- Idiopathisch (reine autonome Dysfunktion)
- Diabetes mellitus
- Alkohol
- Vitamin-B₁₂-Mangel
- Hypothyreose
- Toxische/medikamentöse Ursache
- Infektiöse Ursache: Syphilis, HIV, Chagas, Lyme, Diphtherie, Tetanus, Botulismus
- Guillain-Barré
- Hereditär
- Morbus Hansen
- Paraneoplastisch (Lambert-Eaton)
- Nieren- oder Leberinsuffizienz
- Wiederkehrende periphere Neuropathie
- Amyloidose
- Porphyrrie
- Kollagenosen (Sjögren-Syndrom)
- Sarkoidose
- Autoimmune autonome Gangliopathie (Autoantikörper gegen nAChR)

2. Medulläre Erkrankung:

- Syringomyelie
- Tabes dorsalis
- Traumatische Ursache
- Tumorale Ursache
- Amyotrophe Lateralsklerose
- Multiple Sklerose

3. Erkrankung des zentralen Nervensystems:

- Morbus Parkinson
- Multisystematrophie/Shy-Drager
- Lewy-Körper-Demenz
- Schlaganfall
- Traumatische Läsionen / neurochirurgische Interventionen

Medikamente:

- Antihypertonika: Vasodilatoren, Diuretika, Beta-Blocker, Alpha-Blocker
- Psychotrope Substanzen: Antipsychotika (Neuroleptika), Antidepressiva (trizyklisch, MAO)
- Antiparkinson-Medikamente: Levodopa, Dopaminagonisten

Andere Ursachen:

- Dekonditionierung: längere Bettlägerigkeit, Körperbehinderung
- Kardiale Ursachen: konstriktive Perikarditis, Aortenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

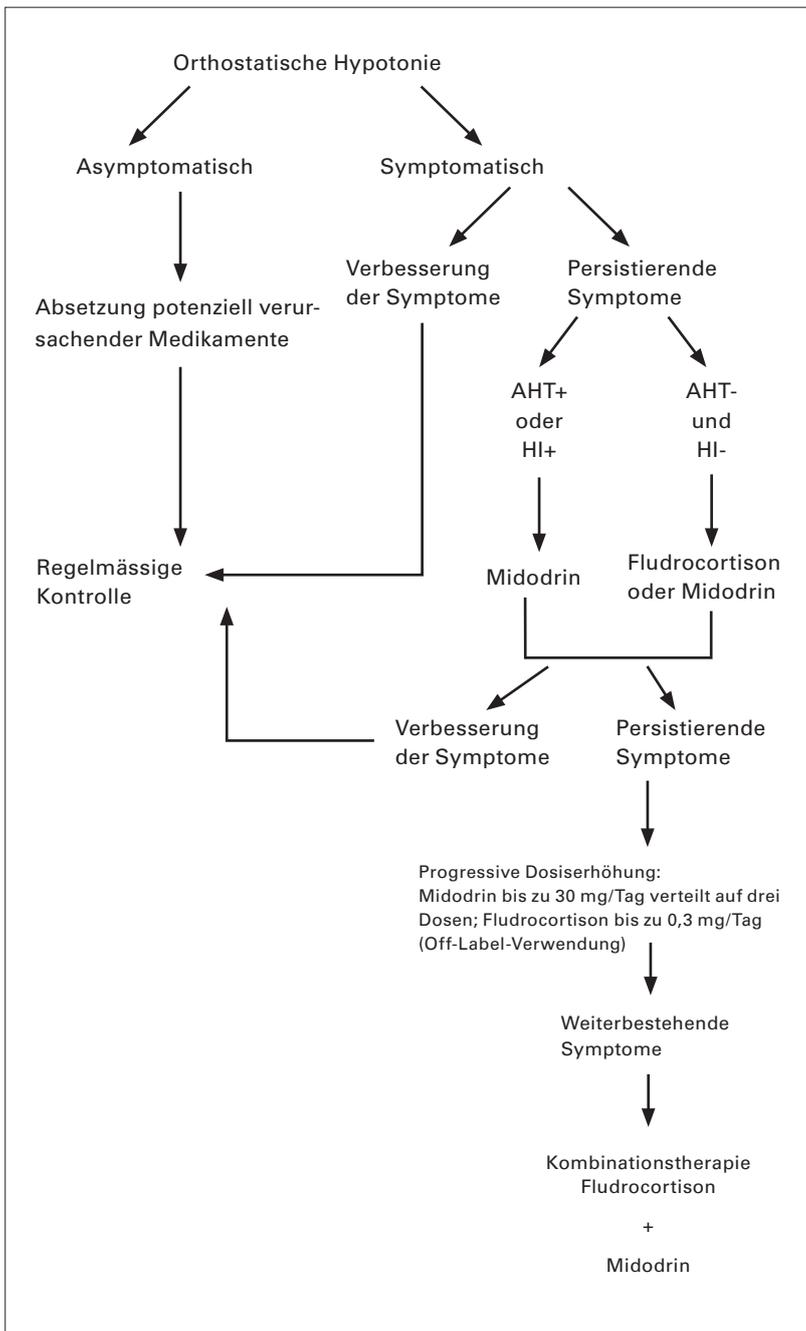


Abbildung 1: Therapieansatz bei orthostatischer Hypotonie. Adaptiert nach [4].

AHT+: bei vorhandener arterieller Hypertonie; AHT-: bei fehlender arterieller Hypertonie; HI+: bei vorhandener Herzinsuffizienz; HI-: bei fehlender Herzinsuffizienz.

Tabelle 2: Nicht-pharmakologische Interventionen zur Therapie der orthostatischen Hypotonie. Adaptiert nach [4].

- Erhöhung der Salzzufuhr (von 6 auf 10 g/Tag) und Flüssigkeitszufuhr (1,5–2 l/Tag)
- Rasches Aufstehen und Stehen ohne Bewegung vermeiden
- Tragen eines Bauchgurtes oder bis zur Taille reichende Kompressionsstrümpfe
- Langes Stehen und überhitzte Umgebungen meiden
- Beine im Stehen kreuzen
- Bolus von 450 ml Wasser trinken
- Körperliches Training (Schwimmen, Rudern, im Liegen «Lufttradfahren»)
- Vor dem Aufstehen zwei Minuten isometrische Kontraktionsübungen der oberen und/oder unteren Gliedmassen durchführen

Bei unserem Patienten wird die mögliche Diagnose Multisystematrophie (MSA) letztlich auf Grundlage der klinischen Kriterien bestätigt [6]. Multisystematrophie gehört zu den Parkinson-«Plus»-Syndromen, die im Vergleich zu Morbus Parkinson durch ein klinisches Bild gekennzeichnet sind, das weniger oder gar nicht auf eine Dopamintherapie anspricht, und die mit weiteren Symptomen assoziiert sind. Bei MSA ist ein asymmetrisches Parkinson-Syndrom assoziiert mit Kleinhirnzeichen, dysautonomen Störungen (Harninkontinenz, orthostatischer Hypotonie) sowie pyramidalen Zeichen. Die Kombination der verschiedenen Störungen variiert von Patient zu Patient. Es existieren zwei Hauptformen – mit dominierender Parkinson- (MSA-P-) oder Kleinhirnsymptomatik (MSA-C). Zu erwähnen ist, dass im Gegensatz zu Morbus Parkinson der Tremor bei MSA auch ein Haltungs- oder Bewegungstremor sein kann (zwei Drittel der Fälle) [7]. Bei MSA ist die Dysautonomie eine Folge des Neuronenverlustes in den intermediolateralen Zellsäulen sowie des Verlustes catecholaminerger Neuronen der ventrolateralen Medulla. Die Arginin-Vasopressin-Freisetzung aus den magnozellulareren Neuronen des Hypothalamus ist ebenfalls beeinträchtigt.

Die MSA-Diagnose erfolgt klinisch und rechtfertigt keinerlei ergänzende Labortests oder Bildgebungen. Dennoch wird häufig, zum Ausschluss anderer Erkrankungen und weil sie mitunter Hinweise liefert, die zur Diagnosebestätigung hilfreich sein können, eine Schädel-MRT verlangt.

Angesichts des schlechten klinischen Ansprechens von MSA auf eine Dopamintherapie kommt Levodopa eher eine diagnostische denn therapeutische Funktion zu. Levodopa wird mitunter zwecks Differentialdiagnose zum idiopathischen Morbus Parkinson getestet, obgleich der Test zahlreiche falsch-positive und -negative Befunde hat und Levodopa eine orthostatische Hypotonie verschlimmern oder auslösen kann.

Aktuell existiert keine Therapie zur Verlangsamung des Fortschreitens von MSA. In Anbetracht der Komplexität dieser Krankheit ist eine multidisziplinäre Betreuung erforderlich. Der Neurologe spielt in der spezifischen klinischen Betreuung (halbjährlich bis jährlich) eine essentielle Rolle. Er hat eine koordinierende Funktion und behandelt die motorischen, dysautonomen und kognitiven Störungen mit der Hilfe von Generalist, Urologe und Physiotherapeut.

Die MSA-Therapie ist folglich symptomatisch und konzentriert sich hauptsächlich auf die Behandlung der dysautonomen Störungen. Eine orthostatische Hypotonie, die Patienten wie im vorliegenden Fall sehr beeinträchtigen kann, erfordert mitunter eine medikamentöse und nicht-medikamentöse Intervention

(Abb. 1, Tab. 2). Die Harnwegsstörungen können nach vollständiger, von einem Urologen durchgeführter urodynamischer Untersuchung mit Anticholinergika oder Alpha-Blockern behandelt werden.

Die Krankheit schreitet schneller voran als Morbus Parkinson, und beinahe 50% der Patienten sind innerhalb von fünf Jahren auf einen Rollstuhl angewiesen. Das Überleben liegt bei sechs bis zehn Jahren. Atemprobleme (Stridor, Lungenentzündungen durch Verschlucken) sind häufige Todesursachen.

Wie der Fall unseres Patienten verdeutlicht, darf die Aufdeckung schwerer dysautonomer Störungen nicht verharmlost werden und erfordert vertiefende Untersuchungen. Eine eingehende neurologische Untersuchung ist äusserst wichtig und zu wiederholen, damit Symptome zum Vorschein kommen, die mitunter nur sehr abgeschwächt sind. Oft sind mehrere Konsultationen notwendig.

Diese Betreuung ist von grundlegender Bedeutung, damit eine neurodegenerative Erkrankung, die eine komplexe, multidisziplinäre Behandlung erfordert, nicht unerkannt bleibt.

Korrespondenz:
Dr. Angelica Anichini
Médecin Assistant
Service de médecine interne
Centre Hospitalier
Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
Angelica.Anichini[at]chuv.ch

Antworten

Frage 1: b. Frage 2: e. Frage 3: a, b, c, d. Frage 4: d. Frage 5: d.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Wieling W, Schatz IJ. The consensus statement on the definition of orthostatic hypotension: a revisit after 13 years. *J Hypertens.* 2009;27:935–8.
- 2 Lahrmann H, Cortelli P, Hilz M, Mathias CJ, Struhal W, Tassinari M. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol.* 2006;13:930–6.
- 3 Tyberghein M, Philips JC, Krzesinski, Scheen AJ. L'hypotension orthostatique: 1ère partie. Définition, symptomatologie, évaluation et physiopathologie. *Rev Med Liège.* 2013;68:2:65–73.
- 4 Waeber B, Pruvot E. Hypotension orthostatique: à quoi penser et quoi faire? *Rev Med Suisse.* 2013;9:1618–21.
- 5 Ooi WL, Barrett S, Hossain M, et al. Patterns of orthostatic blood pressure change and their clinical correlates in a frail, elderly population. *JAMA.* 1997;277:1299–304.
- 6 Gilman S, Wenning GK, Low PA, Kelley-Gagnon M, Lipsitz LA. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 2008;71:670.
- 7 Geser F, Seppi K, Stampfer-Kountchev M, Köllensperger M, Diem A, Ndayisaba JP, et al. The European Multiple System Atrophy Study Group (EMSA-SG). *J Neural Transm.* 2005;112:1677.