

P

aktuell

Newsletter der Österreichischen Parkinson-Gesellschaft

AutorInnen

im Namen der
Österreichischen Parkinsongesellschaft



Alessandra Fanciulli

alessandra.fanciulli@i-med.ac.at

Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Innsbruck



Gregor Wenning

gregor.wenning@i-med.ac.at

Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Innsbruck

Kardiovaskuläre Dysautonomie bei Bewegungsstörungen

Sehr geehrte Frau Kollegin, Sehr geehrter Herr Kollege!

Die kardiovaskuläre Dysautonomie führt häufig bei Patientinnen und Patienten mit Bewegungsstörungen zu einer Vielzahl unterschiedlicher Beschwerden. Im Rahmen der orthostatischen Hypotonie zählen Schwindel, geistiger und körperlicher Leistungsabfall, Akkomodationsstörungen sowie eine erhöhte Sturzneigung zu den häufigsten Symptomen. Andererseits kann gleichzeitig eine paradoxe Hypertonie im Liegen auftreten, welche je nach Schweregrad in unbehandelten Fällen zu Endorganschäden führen kann. In der Differentialdiagnose von Parkinson-Syndromen spielt ebenfalls das frühe Vorliegen einer kardiovaskulären Dysautonomie eine entscheidende Rolle. Eine rechtzeitige Diagnosestellung und Einleiten einer Therapie kann die Lebensqualität der Betroffenen steigern sowie Langzeitkomplikationen entgegenwirken.

In diesem Heft geben Dr. Alessandra Fanciulli und Univ.Prof. DDR. Gregor Wenning eine umfassende und praxisbezogene Übersicht über die kardiovaskuläre Dysautonomie bei verschiedenen Bewegungsstörungen. Dabei werden die notwendigen diagnostischen Schritte, mögliche Komplikationen, der Stellenwert der kardiovaskulären Dysautonomie in der Differentialdiagnose von Bewegungsstörungen zusammengefasst. Die Autoren geben ebenfalls einen Überblick über symptomatische pharmakologische und nicht-pharmakologische Therapiemöglichkeiten.

Wir danken den beiden Autoren für diesen ausgezeichneten Übersichtsartikel und wünschen Ihnen, liebe Leserinnen und Leser viel Vergnügen bei der Lektüre! Als Herausgeber sind wir wie immer dankbar für Anregungen und Kritik.

Petra Schwingenschuh und Atbin Djamshidian



Einleitung

Das Wort Dysautonomie leitet sich aus dem Griechischen $\delta\upsilon\sigma$ - (*dys*-, Störung) und $\alpha\upsilon\tau\omicron\nu\omicron\mu\iota\alpha$ (*áutos*-, selbst und *nomos*, Regel) ab und bedeutet eine Funktionsstörung des autonomen Nervensystems (ANS), d.h. jenes Teils des Nervensystems, der durch ständige Anpassungen von lebenswichtigen Funktionen an Umweltfaktoren die Erhaltung der Körperhomöostase gewährleistet.

Das ANS besteht aus zwei komplementär wirkenden Systemen: dem Sympathicus und dem Parasympathicus. Übergeordnete kortikale und subkortikale Zentren des ANS steuern präganglionäre cholinerge Nervenfasern, die das Signal an postganglionäre noradrenerge (Sympathicus) bzw. cholinerge (Parasympathicus) Nervenfasern überleiten. Auf kardiovaskulärer Ebene, führt der Sympathicus zu einer Vasokonstriktion, sowie einer positiv inotropen und chronotropen Wirkung auf den Herzmuskel. Eine Aktivierung des Parasympathicus ruft hingegen

Herzfrequenzabfälle durch eine Aktivierung von muskarinischen Acetylcholin-Rezeptoren hervor.⁵

Neurodegenerative Veränderungen, die den zentralen bzw. peripheren Schenkel des kardiovaskulären ANS betreffen, führen zu einem Verlust der Blutdruck (BD) und Herzfrequenz Gegenregulation nach Änderungen der Körperlage und zum klinischen Bild einer kardiovaskulären Dysautonomie, welche durch eine orthostatische Hypotonie, eine post-prandiale Hypotonie, sowie eine paradoxe Hypertonie im Liegen bzw. während des Schlafes charakterisiert ist. Kardiovaskuläre autonome Störungen sind ein Bestandteil des klinischen Spektrums des Morbus Parkinsons (MP) und anderen α -Synukleinopathien wie die Multisystematrophie (MSA), die Demenz mit Lewy Körperchen (DLK) und das pure autonome Versagen (auf Englisch PAF, *pure autonomic failure*). Autonome Beschwerden können zum Teil auch

bei τ -pathien bzw. bei gewissen heredo-degenerativen Ataxien im Krankheitsverlauf auftreten, mit wichtigen diagnostischen, prognostischen und therapeutischen Implikationen.

In diesem Beitrag wird dem Leser ein Überblick über das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf kardiovaskuläre Dysautonomie, über den Stellenwert der kardiovaskulären Dysautonomie in der Differentialdiagnose von Bewegungsstörungen, sowie über Kurzzeit und Langzeit Folgen einer kardiovaskulären Dysautonomie, geliefert. Zum Schluss wird eine evidenz-basierte Einführung in die Behandlung der OH und verwandter Symptome gegeben.

Medieninhaber & Herausgeber:

Österreichische Parkinson-Gesellschaft
Priv.-Doz. Dr. Sylvia Boesch
Hermangasse 18/1, 1070 Wien, Austria
www.parkinson.at

EditorInnen:

Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. P. Schwingschuh,
Univ.-Klinik für Neurologie, Medizinischen Universität
Graz, Auenbruggerplatz 22, 8010 Graz, Austria
petra.schwingschuh@medunigraz.at

Konzeption & Gestaltung:

GC - GÖSSERINGER. Creative Communication.
Agentur für kreative Kommunikation.
Doberniggstraße 26, 9065 Ebenthal, Austria
www.goesseringer.at

Priv.-Doz. Dr. Atbin Djamshidian,
Univ.-Klinik für Neurologie, Medizinischen Universität
Innsbruck, Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Austria
atbin.djamshidian-tehrani@i-med.ac.at

●●● Diagnose der kardiovaskulärer Dysautonomie

Orthostatische Hypotonie

Die klinische Hauptmanifestation einer kardiovaskulärer Dysautonomie ist die orthostatische Hypotonie (OH), welche durch einen progressiven BD Abfall ≥ 20 mmHg systolisch oder ≥ 10 mmHg diastolisch innerhalb 3 Minuten in aufrechter Position definiert ist.¹⁷ Eine OH kann asymptomatisch verlaufen oder sich mit Synkopen bzw. protrahierten Schwindel, Müdigkeit, Übelkeit und kognitiver Verlangsamung im Stehen äußern. Sehstörungen, die von Verschwommen-Sehen bis zum Tunnelblick reichen, sind ebenfalls eine häufige Beschwerde bei Patienten mit

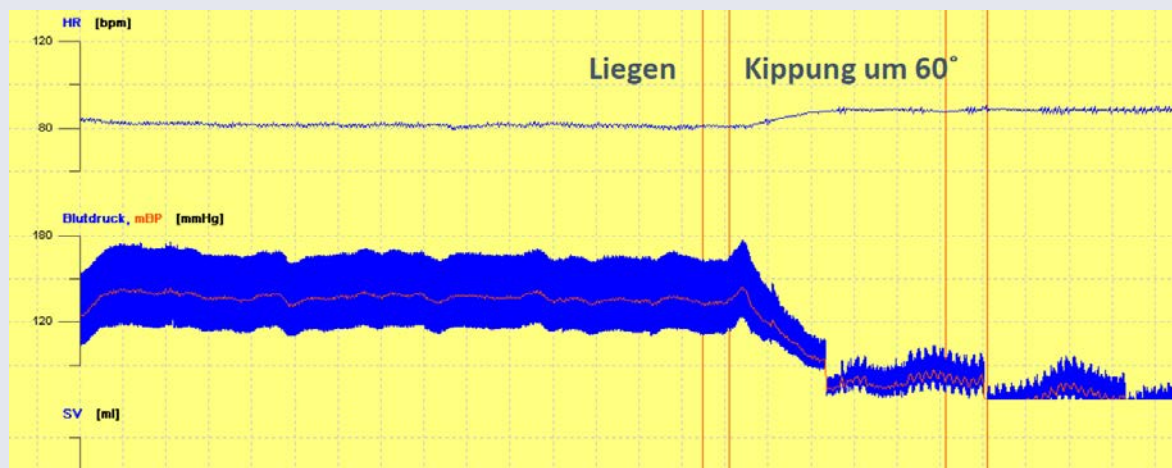
OH. Hypoperfusionen in der Schulter- und Nackenmuskulatur können zu Kopf- und Nackenschmerzen mit einer charakteristischen "Kleiderbügelverteilung" führen. Ferner, kann eine OH-bedingte Lungenherzhypoperfusion eine orthostatische Dyspnoe und Angina auslösen, ohne, dass eine Lungen- oder Koronararterienkrankung vorliegt.

Obwohl die obengenannten Symptome einer orthostatischen Intoleranz relativ unspezifisch sind, deutet ihr Auftreten in aufrechter Haltung, gefolgt von einer raschen Linderung durch Hinsetzen bzw. Hinlegen, auf eine OH hin. Hitzeexpositionen, körperliche Anstrengung, der Konsum von Alkohol bzw. von üppi-

gen Mahlzeiten führen typischerweise zu einer Verstärkung der orthostatischen Intoleranz (Freeman 2008): eine post-prandiale Hypotonie liegt insbesondere im Falle eines systolischen BD Abfall > 20 mmHg systolisch innerhalb 2 Stunden nach den Mahlzeiten vor.²⁵

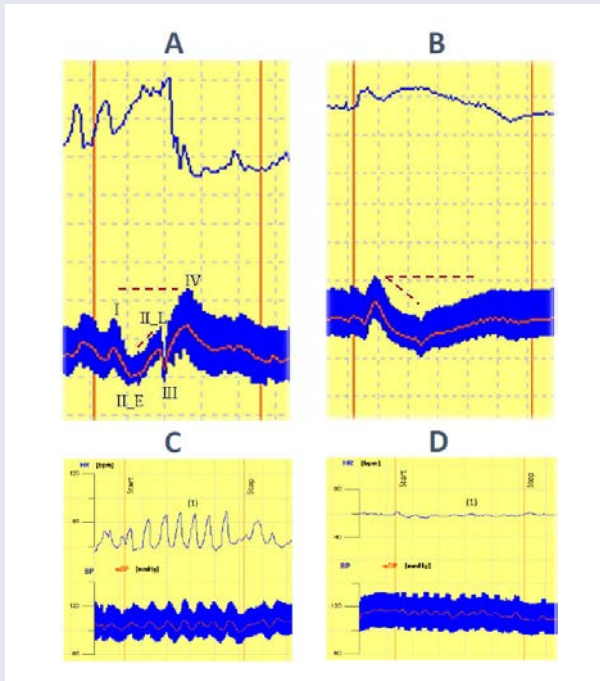
Der Schellong Test, d.h. der Vergleich der BD und Herzfrequenz Werte im Liegen und nach 3 Minuten Stehen, bietet sich als zeit- und kosteneffektive Screening Maßnahme für die OH an. Sollte der Schellong Test eine OH beweisen, so müssten im nächsten Schritt nicht-neurogene Ursachen einer OH ausgeschlossen werden. Dazu gehören eine Hypovolämie, unter anderem als Folge von Exsikkose, Durchfall oder

Abbildung 1



62-jähriger MSA Patient mit ausgeprägter Hypertonie im Liegen und neurogener orthostatischer Hypotonie. Zu bemerken ist der fehlende Herzfrequenzanstieg trotz massivem BD Abfall während der Kippung.

Abbildung 2



Erhaltene Herzfrequenz und Blutdruckgegenregulation während des Valsalva Manövers (A) und der vertieften Atmung (C) bei einer 57-jährigen gesunden Probandin. Die römischen Zahlen von Abbildung A markieren die 4 Phasen des Valsalva Manövers: Phase I – durch tiefes Einatmen nimmt das Herzschlagvolumen zu, welches zu einem transienten HF und BD Anstieg führt; Phase II – während die Probandin für 15 Sekunden gegen einen Druck von 40mmHg ausatmet, fallen in der frühen Phase II (II_E, aus dem Englischen II_early) zunächst der kardiale venöse Rückfluss, das Herzschlagvolumen und somit den BD ab; dank einer Sympathikus-gesteuerten Vasokonstriktion und gleichzeitigem HF Anstieg ergibt sich am Ende der Phase II (II_L, aus

Blutverlust bzw. der Einnahme von Medikamenten wie Diuretika, Dopaminergika, Neuroleptika, Blutdrucksenker und andere vasoaktiven Substanzen, sowie Aortenklappen-Vitien und Herzrhythmusstörungen. Wenn sich anamnestisch bzw. klinisch keine klaren derartigen Hinweise ergeben bzw. wenn der Patient unter einer Bewegungsstörung leidet, und somit ein erhöhtes Risiko einer kardiovaskulären Dysautonomie trägt, wird die Differentialdiagnose zwischen einer neurogenen OH und einer BD Instabilität nicht-neurogener Natur durch eine Kipptisch Untersuchung unterstützt.

Die Kipptisch Untersuchung erfolgt unter kontinuierlichem Herzfrequenz- und BD-Monitoring und ermöglicht somit eine genaue Beurteilung der kardiovaskulären autonomen Reflexe. Wenn z.B. eine Hypovolämie vorliegt, ist der BD Abfall im Stehen in der Regel mit einem kompensatorischen Herzfrequenzanstieg verbunden. Im Gegensatz dazu, ist der orthostatische Herzfrequenz Anstieg bei einer OH

neurogener Genese, trotz massiven BD Abfällen, nur mild oder komplett fehlend (siehe [Abbildung 1](#)). Wenn das Verhältnis zwischen Herzfrequenz Anstieg und Amplitude des systolischen BD Abfalles nach 3 Minuten einer Kipptisch Untersuchung ≤ 0.492 bpm/mmHg liegt (Δ Herzfrequenz / Δ systolischer BD ≤ 0.492 bpm/mmHg), kann es mit einer Sensitivität von 91,3% und Spezifität von 88,4% zwischen Patienten mit neurogenem und nicht-neurogenem OH unterschieden werden.³⁴

Mithilfe einer Kipptisch Untersuchung kann die Orthostasebelastung auch bei fragilen Patienten ohne allzu große Belastung bis zu 45 Minuten verlängert werden und ggf. eine sogenannte verzögerte OH demaskieren, d.h. einen BD Abfall >20 mmHg systolisch oder >10 mmHg diastolisch, der sich später als 3 Minuten nach Beginn einer Orthostasebelastung entwickelt.³⁶ Eine verzögerte OH gilt als prodromale Manifestation einer inzipienten OH.²⁰

dem Englischen II_late, späte Phase II) ein BD Überschuss gegenüber der frühen Phase II; Phase III – Sobald die Probandin aufhört gegen Druck auszuatmen, ergeben sich ein HF- und BD Abfall, welche den BD und HF Anstieg in der Phase I widerspiegeln; Phase IV: der intrathorakale Druck kehrt wieder zu negativen Werten und lässt den kardialen venösen Rückfluss zum Herzen, sowie das Herzschlagvolumen wieder ansteigen, die Blutgefäße sind aber immer noch verengt. Dadurch überschreitet der BD in dieser Phase die BD Werte der Phase I. Abbildung B und D zeigen fehlende kardiovaskuläre autonome Reflexe während des Valsalva Manövers und der vertieften Atmung bei einem 63-jährigen Patienten mit Morbus Parkinson und neurogener orthostatischer Hypotonie.

Der Nachweis einer fehlenden BD und Herzfrequenz Gegenregulation während zusätzlicher kardiovaskulärer autonomer Reflextests, wie das Valsalva Manöver und die vertiefte Atmung sind weitere wichtige Hinweise auf die neurogene Natur einer vorliegenden OH. ^{12, 15}

NEU bei MORBUS WILSON

Cuprior

150 mg Filmtabletten

Trientintetrahydrochlorid

- ◆ Zugelassen für Patienten mit Penicillaminunverträglichkeit ¹
- ◆ Filmtablette im Blister ¹
- ◆ Filmtablette mit Bruchkerbe - teilbar ¹
- ◆ KEINE Kühlung - ohne besondere Lagerungsbedingungen ¹

Ref ¹: Summary of Product Characteristics EMA, EU/1/17/1199/001, Stand: 09/2018



FACHKURZINFORMATION Cuprior 150 mg Filmtabletten

Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält Trientintetrahydrochlorid, entsprechend 150 mg Trientin. Tablettenkern: Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Hochdisperses Siliciumdioxid, Glyceroldibehenat (Ph.Eur.), Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171), Glycerolmonocaprylocaprat (Ph.Eur.) (Typ I), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Natriumdodecylsulfat. Anwendungsgebiete: Cuprior wird angewendet zur Behandlung von Morbus Wilson bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren oder darüber mit Unverträglichkeit gegenüber einer D-Penicillamin-Therapie. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX12. Inhaber der Zulassung: gmp-orphan SA, Pépinière Paris Santé Cochin, 27-29 rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, Frankreich. Rezept- und apothekenpflichtig. Z.Nr.: EU/1/17/1199/001. Stand der Information: September 2018. Angaben zu Dosierung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

CUP/AT/INS/2019/03/01

Hypertonie im Liegen und nächtliche Hypertonie

Kardiovaskuläre autonome Störungen stellen sich öfters als Januskopf vor. In der römischen Mythologie war Janus der Gott des Anfangs und des Endes. Janus war der erste Monat des neuen Jahres gewidmet und er war stets mit zwei Gesichtern repräsentiert. Analog ist das eine Gesicht der kardiovaskulären Dysautonomie die OH, das Andere ist eine paradoxe Hypertonie im Liegen (SH, vom englischen „supine hypertension“), die sich in etwa der Hälfte der Patienten mit neurogener OH entwickelt, schwerwiegend sein kann und im Schlaf mehrere Stunden andauert (nächtliche Hypertonie). Eine solche Hypertonie unterscheidet sich von essentieller Hypertonie, da die meisten Patienten mit SH im Sitzen normale BD Werte aufweisen und im Stehen starke BD Abfälle erleiden.

Antihypotensiva, die zur Behandlung der OH eingesetzt werden, können eine SH demaskieren oder verstärken. Eine SH kann sich jedoch auch unabhängig von einer Antihypotensiva Behandlung entwickeln, was die Wahrscheinlichkeit widerspiegelt, dass mehrere Faktoren zur Entwicklung einer SH beitragen, einschließlich der Beeinträchtigung der afferenten, zentralen und efferenten Bahnen des arteriellen Baroreflex Bogens, der Störung der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse und der denervierungsbedingten Überempfindlichkeit der vaskulären Adrenozeptoren.

Die SH wurde kürzlich definiert durch einen systolischen $BD \geq 140$ mmHg und/oder diastolischen $BD \geq 90$ mmHg, gemessen nach mindestens 5 Minuten Ruhe in Rückenlage bei Patienten mit

vorbekannter neurogener OH.¹² Man unterscheidet zwischen folgender Schweregrade:

- Milde SH: systolische BD-Werte von 140-159 mmHg oder diastolisch von 90-99 mmHg;
- Moderate SH: systolische BD-Werte von 160-179 mmHg oder diastolisch von 100-109 mmHg;
- Schwere SH: wenn systolischer $BD \geq 180$ mmHg oder diastolischer $BP \geq 110$ mmHg.

Patienten mit kardiovaskulärer Dysautonomie zeigen häufig eine SH auch im Schlaf, d.h. eine nächtliche Hypertonie, mit Verlust des physiologischen BD Abfalls $\geq 10\%$ während des nächtlichen Schlafes (Dipping). Es werden hauptsächlich zwei pathologische nächtliche BP-Profile unterschieden:

- reduziertes Absinken: gekennzeichnet durch eine mittlere nächtliche BD-Reduktion $< 10\%$ bezogen auf die mittleren Tages-BD-Werte.
- *fehlendes Absinken* **ODER** *Steigen*: wenn der mittlere Blutdruck während der Nacht nicht sinkt oder sogar steigt.

Alle Patienten mit neu diagnostizierter neurogener OH sollten zum Zeitpunkt der Diagnose und in regelmäßigen Abständen auf SH untersucht werden, insbesondere wenn eine Behandlung mit Antihypotensiva begonnen bzw. ihre Dosierung erhöht wird oder wenn der Patient über mehrere Episoden von Nykturie pro Nacht klagt bzw. ein Knöchelödem entwickelt.

Ein Screening ist bereits im ambulanten Setting im Rahmen des Schellong Tests möglich. Zusätzlich werden von Patienten durchgeführte BD-Tagebücher empfohlen, um weitere Erkenntnisse

über den zirkadianen BD-Verlauf zu gewinnen. Es wird diesbezüglich empfohlen, den BD dreimal täglich (früh, mittags und vor dem Schlafengehen) in Liege-, Sitz- und Stehposition für eine Woche bei der ersten diagnostischen Abklärung aufzuzeichnen. Das gleiche BD-Protokoll sollte nach Einleitung oder Anpassung einer Antihypotensiva bzw. Antihypertensiva Behandlung wiederholt werden, um den therapeutischen Erfolg zu überprüfen und gleichzeitig mögliche Nebenwirkungen zu erkennen.

Bei Verdacht auf eine SH im Schellong Test oder bei den häuslichen BD-Messungen wird eine 24h-BD Messung empfohlen, um das Vorhandensein einer nächtlichen Hypertonie festzustellen und die absolute BD-Werte, die über Nacht erreicht werden, zu dokumentieren. Eine 24h-BD Messung kann auch Informationen über den Schweregrad der OH während der täglichen Aktivität oder nach den Mahlzeiten liefern ("postprandiale Hypotonie"), und somit die Anpassung der Therapie unterstützen.

Bei der Interpretation von 24h-BD Messungen von Patienten mit kardiovaskulärer Dysautonomie sind zusätzliche Überlegungen erforderlich: mehrere Aktivitäten des täglichen Lebens können nämlich zu schweren BD-Abfällen führen, die in den 24h-Aufnahmen festgehalten werden können. Um eine genaue 24h-BD-Interpretation zu gewährleisten, sollten die Patienten angewiesen werden, am Untersuchungstag ein Aktivitätstagebuch zu erstellen, in dem die Zeiten der Medikamenteneinnahme (insbesondere Antihypotensiva und Antihypertensiva), der Mahlzeiten, der körperlichen Aktivitäten und des eventuellen Aufstehens nachtsüber, z.B. zur Nutzung des Badezimmers, angegeben werden.



Differentialdiagnose von Bewegungsstörungen – Stellenwert der kardiovaskulären Dysautonomie

Morbus Parkinson vs. Multisystematrophie

Die Unterscheidung der Parkinson-Variante der MSA (MSA-P) vom MP ist am Krankheitsbeginn oft schwierig. Dies ist ein großer Nachteil für die Beratung von Patienten und den rechtzeitigen Einschluss in krankheitsmodifizierende klinische Studien.

Ein frühes und ausgeprägtes kardiovaskuläres (sowie urogenitales) autonomes Versagen stellt eines der diagnostischen Hauptmerkmale der MSA dar: ein BD Abfall von ≥ 30 mmHg systolisch oder ≥ 15 mmHg diastolisch ist für die Diagnose einer wahrscheinlichen MSA erforderlich.²² Für die Diagnose einer möglichen MSA sollte der BD Abfall zumindest 20 mmHg systolisch oder 10 mmHg diastolisch innerhalb der ersten 3 Minuten betragen.

Sowohl die OH, als auch urologische Beschwerden im Sinne eines Harndrangs bzw. Harninkontinenz wurden in frühen Stadien des MP dokumentiert, wobei klinisch-pathologische Studien übereinstimmend zeigten, dass die Latenzzeit bis zum Auftreten von beiden bei MSA signifikant kürzer im Vergleich zum MP ist.⁴⁶ Aus diesem Grund, in den rezenten Diagnose Kriterien der International Parkinson Disease and Movement Disorders Society, gelten eine frühe, ausgeprägte OH bzw. Harninkontinenz oder Harnverhalten als red flag, die gegen eine klinisch gesicherte Diagnose von MP sprechen.³⁷ In einer rezenten Studie unserer Arbeitsgruppe konnte außerdem gezeigt werden,

dass das Vorhandensein innerhalb der ersten 2 Erkrankungsjahren von 2 oder mehreren Warnzeichen aus OH, Harninkontinenz, Harnverhalten oder posturaler Instabilität die Diagnose einer MSA-P gegenüber der von MP mit einer 78% Sensitivität und 86% Spezifität voraussagen kann (Fanciulli et al., Mov Dis in print).

Multisystematrophie vs. idiopathische spät-beginnende cerebelläre Ataxie

Die Differentialdiagnose zwischen der zerebellären Variante der MSA (MSA-C) und der idiopathischen spät-beginnenden zerebellären Ataxie ist ebenfalls in den ersten Krankheitsjahren oft fehlerbehaftet, wobei das Vorhandensein eines autonomen Versagens hier eine entscheidende Rolle spielt. So konnte in einer Studie von Lin et al. gezeigt werden, dass das Vorhandensein von urogenitalen Beschwerden bei der ersten Abklärung das signifikanteste Unterscheidungskriterium zwischen Patienten mit MSA-C und Patienten mit einer nicht-progredienten spät-beginnenden zerebellären Ataxie darstellt. Über mehrere Verlaufsuntersuchungen trugen der Nachweis einer OH und einer sogenannten REM-Schlaf Verhaltensstörung zusätzlich zur Differentialdiagnose bei.³² Gleichfalls konnte in einer großen multizentrischen prospektiven Studie gezeigt werden, dass das Vorliegen urologischer Beschwerden (allerdings nicht einer OH)

einen wesentlichen nicht-motorischen Prädiktor einer Phänokonzersion zur MSA-C bei Patienten mit einer sporadischen spät-beginnenden zerebellären Ataxie unklarer Ätiologie darstellt.²³

Multisystematrophie vs. hereditäre degenerativen Ataxien

Unter den verschiedenen spinocerebellären Ataxien (SCA) können Patienten mit SCA 2, SCA 3, SCA 6 und SCA 17 manchmal eine Fehldiagnose MSA erhalten, da Parkinson und autonome Symptome bei diesen Krankheiten häufig auftreten. In einer rezenten retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass 7,3% der Patienten, bei denen eine MSA klinisch diagnostiziert wurde, SCA-Genen Mutationsträger waren, insbesondere von SCA 17 Mutationen. Interessanterweise wiesen alle Mutationsträger urologische Beschwerden auf und ca. die Hälfte davon auch eine OH, sodass es sich kürzlich die Frage stellte, ob man bei Patienten mit klinischem Verdacht auf MSA-C routinemäßig auch eine genetische Testung auf SCA Mutationen durchführen sollte.³⁰

Unter dem Akronym CANVAS wird ein komplexes Syndrom definiert, das durch progressive Kleinhirnataxie, sensorische Neuropathie und vestibuläre Areflexie gekennzeichnet ist und wofür eine genetische Ursache vermutet wird. In einer rezenten retrospektiven Studie wurde über dysautonome Beschwerden, sowie pathologische kardiovaskuläre autonome Funktionstests,

bei der Mehrheit der Patienten berichtet³¹, sodass ein CANVAS Syndrom in der Differentialdiagnose der MSA-C bei Vorliegen einer Neuropathie womöglich in Betracht zu ziehen ist.

Demenz mit Lewy Körperchen

Eine ausgeprägte autonome Dysfunktion wird als unterstützendes Merkmal für die Diagnose einer DLK in den rezenten Diagnosekriterien geführt.³³ Eine kardiale 123I-MIBG Untersuchung ermöglicht eine objektive Quantifizierung der post-ganglionären noradrenergen

Denervierung und unterstützt somit die Differentialdiagnose zwischen der DLK und der Demenz vom Alzheimer Typ mit einer 69% Sensitivität und 87% Spezifität. In frühen Krankheitsphasen (d.h. bei einer MMSE Punktzahl > 21/30), steigt die Sensitivität auf 77% und die Spezifität auf 94%.³³

Kürzlich wurde über Zeichen einer kardiovaskulären Dysautonomie bei bis zu einem Drittel der Patienten mit einer frontotemporalen Demenz bzw. einer Demenz vom Alzheimer Typ ebenfalls berichtet: hier wird allerdings, im Gegensatz zur DLK, eine zentrale Genese der autonomen Dysfunktion vermutet.⁴³

Progressive supranukleäre Blickparese und kortikobasale Degeneration

Der Nachweis einer kardiovaskulären autonomen Beteiligung trägt auch einen hohen negativen prädiktiven Wert, da das Vorhandensein eines autonomen Versagens als absolutes Ausschlusskriterium von Taupathien, wie die progressive supranukleäre Blickparese²⁴ bzw. die kortikobasale Degeneration gilt.²

Tabelle 1

Klinische Prädiktoren einer Phänokonversion zu einer Lewy Körperchen Erkrankung (Morbus Parkinson oder Demenz mit Lewy Körperchen) oder Multisystematrophie bei Patienten mit purem autonomem Versagen.

	Prämotorische Lewy Körperchen Erkrankung (MP oder DLK)	Prämotorische MSA
Hypo-/Anosmie	Ja	Nein
Herzfrequenz im Liegen > 70 bpm	Nein	Ja
Orthostatischer Herzfrequenzanstieg > 10 bpm	Nein	Ja
REM-Schlafverhaltensstörungen	Ja	Ja
Milde motorische Zeichen (die unzureichend für die Diagnose eines Parkinsonismus oder einer zerebellären Ataxie sind)	Ja	Ja
Ausgeprägte Blasenentleerungs- und gastrointestinale Dysfunktion	Nein	Ja
Präganglionäre sudomotorische Störung	Nein	Ja
Erhaltene kardiovaskuläre parasympathetische Funktion (Valsalva und vertiefte Atmung Ratio)	Nein	Ja
Composite Autonomic Severity Score (CASS) < 7	Ja	Nein

Pures autonomes Versagen (PAF): präklinische Präsentation von Parkinson Syndromen

Das PAF ist eine Erkrankung, die durch eine progressive autonome Störung, meist in Form einer OH, ohne Zeichen einer kognitiven, motorischen oder sensorischen Störung charakterisiert ist.¹ Aus neuropathologischer Sicht gehört das PAF zu den α -Synukleinopathien, mit einer Akkumulation von phosphorylierten α -Synuklein Ablagerungen hauptsächlich in sympathischen postganglionären Fasern.²⁸

Das Konzept, dass es sich beim PAF um eine reine autonome Erkrankung ohne weitere Zeichen einer ZNS Beteiligung wurde allerdings kürzlich durch die Ergebnisse von 3 großen unabhängigen Studien signifikant revidiert: so konnte gezeigt werden, dass es bis zum 12 Jahren nach Beginn der ersten autonomen Beschwerden eine Progression bzw. eine Phänokonversion zu einer Lewy Körperchen Erkrankung (sei es ein MP oder eine DLK) oder einer MSA in 28-40% der Fälle möglich ist.^{29, 42, 19} Klinische Zeichen, die bei PAF Patienten eine Phänokonversion zu einer Lewy Körperchen Erkrankung bzw. einer MSA in den obengenannten Studien voraussagen konnten, sind in

der **Tabelle 1** zusammengefasst. Es ist künftig zu erforschen, ob eine frühe dopaminerge Bildgebung, z.B. mittels Dopamin Transporter-SPECT oder Suszeptibilität-gewichteten Sequenzen bei der 3 Tesla Kernspintomographie, bzw. ein kardiales noradrenerges Imaging (123I-MIBG SPECT) zusätzliche Informationen über eine anstehende Phänokonversion bei Patienten mit isoliertem autonomen Versagen liefern können.¹³

●●● Prognostische Tragweite der kardiovaskulären Dysautonomie

Symptome einer OH haben eine hohe negative Auswirkung auf Aktivitäten des Alltagsleben und auf die Gesamtlebensqualität.⁶ Ferner ist eine unbehandelte OH ein wichtiger Risikofaktor für Synkopen und somit traumatische Stürze: hierfür scheinen orthostatische BD Werte < 90/70 mmHg kritisch zu sein.³⁵

Die SH ist meist asymptomatisch oder verursacht nur unspezifische Beschwerden wie Kopfschmerzen. Die klinisch relevanteste, unmittelbare Folge der SH ist eine Verstärkung der Drucknatriuresis während des Schlafes: diese führt zu Nykturie, Schlafragmentierung und bis zu 2 Kg Volumenverlust nachtsüber, der wiederum eine Zunahme der OH Symptome in den frühen Morgenstunden auslösen kann.¹²

Eine SH könnte potenziell ebenfalls zu hypertensiven Notfällen führen, mit ähnlichen Komplikationen wie in der Allgemeinbevölkerung, d.h. zerebrale Blutungen, ischämische Schlaganfälle, akutes Lungenödem oder Myokardinfarkt, obwohl ihr Gesamtvorkommen im Rahmen der kardiovaskulären Dysautonomie nicht systematisch untersucht wurde. Akute kardiovaskuläre Komplikationen im Zusammenhang mit SH wurden bisher hauptsächlich bei Patienten, die unter einer Antihypertensiva Behandlung standen, von denen bekannt ist, dass sie zu einer Exazerbation der SH führen können.^{39, 8}

Die langfristigen Auswirkungen der kardiovaskulären Dysautonomie wurden insbesondere bei Patienten mit MP und MSA untersucht. Aktuelle Erkenntnisse deuten darauf hin, dass ein

früh einsetzendes kardiovaskuläres autonomes Versagen mit einer schlechteren Prognose, der Entwicklung von kardialen, Nieren und zerebralen Endorganschäden, sowie kognitiven Beeinträchtigungen verbunden ist.¹⁴

Derzeit ist allerdings unklar, ob die OH, die SH oder vielmehr die BD Instabilität, die aus der Kombination beider entsteht, den tatsächlichen negativen prognostischen Faktor für Endorganschäden bei Patienten mit kardiovaskulärer Dysautonomie darstellt.³⁸



Evidenz-basierte Therapie der kardiovaskulären Dysautonomie

Orthostatische und post-prandiale Hypotonie

Der Eckpfeiler der Therapie der OH umfasst sowohl Verhaltens-, als auch nicht-pharmakologische und pharmakologische Maßnahmen, die schrittweise und je nach Ausprägung der Symptome eingesetzt werden sollten.²¹

Patienten mit OH sollten Vorkehrungen treffen im Sinne von Meidung vom raschen Aufstehen und OH auslösenden Faktoren, wie Hitzeexposition, der

Konsum von Alkohol oder großen kohlenhydrat- bzw. fettreichen Mahlzeiten und Valsalva-ähnliche Manöver (z.B. Miktion und Stuhlgang). Bei Schwindelanfällen und fehlender Möglichkeit sich hinzusetzen bzw. hinzulegen, können BD-wirksame Gegenmanöver angestrebt werden, wie Marschieren auf dem Platz, Beinüberquerung, aktive Spannung der Gesäß- und Bauchmuskel, Vorwärtsbeugung oder Fäuste auf- und zumachen. Schlafen in einer Ganzkörperhochlagerung um 10-20° reduziert die nächtliche Drucknatriurese und lindert somit die früh morgendliche OH Symptome.⁴⁵

Table 2 liefert eine Übersicht über die Evidenzqualität und Empfehlungsniveau von nicht-pharmakologischen Maßnahmen zur Behandlung der OH nach einer rezenten Review der Literatur nach dem GRADE System.¹⁰ Mit Ausnahme von elastischen Abdominalbandagen, die über eine hohe Evidenzqualität, und somit über eine starken Empfehlungsniveau verfügen, ist die Evidenzqualität für alle anderen nicht-pharmakologischen Interventionen niedrig bis sehr niedrig und die Empfehlung daher schwach. Angesichts des günstigen Sicherheitsprofils nicht-pharmakologischer Interventionen sollten die Patienten jedoch

Table 2

Evidenzqualität (hoch, mäßig, niedrig, sehr niedrig) und Empfehlungen (stark, schwach) für die nicht-pharmakologische und pharmakologische Behandlung der orthostatischen Hypotonie nach dem GRADE System

Übersetzt aus Eschlbock, Wenning et al. 2017¹⁰

Nicht-pharmakologische Maßnahmen für die OH

Maßnahme	Evidenzqualität	Empfehlung	Nebenwirkungen
Elastische Abdominalbandage	mäßig	stark	keine
Salz	niedrig	schwach	keine
Wasser	sehr niedrig	schwach	keine
Kleinere Mahlzeiten	sehr niedrig	schwach	keine
Ganzkörperhochlagerung während des Schlafes	sehr niedrig	schwach	keine
BD-wirksame Manöver (z.B. Marschieren auf dem Platz, Beinüberquerung, aktive Spannung der Gesäß- und Bauchmuskel)	sehr niedrig	schwach	keine
Kompressionsstutzstrumpfe	sehr niedrig	schwach	keine

beraten und motiviert werden, solche Strategien regelmäßig anzuwenden.

Konservative Interventionen umfassen eine ausreichende Flüssigkeits- (1,5-2l/d) und Salzaufnahme (6-10g/d), sowie elastischen Abdominalbandagen¹¹, allein oder in Kombination mit Kompressionsstrümpfen zur Reduzierung des venösen Poolings. Die Einnahme von 500ml Wasser kann den BD Abfall in den folgenden 60 bis 90 Minuten verringern und daher seitens des Patienten je nach geplanten Aktivitäten gezielt angewendet werden.⁴⁰

Wenn die oben genannten nicht-pharmakologische Maßnahmen keine zufriedenstellende Linderung der OH Beschwerde erbringen, ist eine pharmakologische Therapie oft zu ergänzen. Die pharmakologischen Optionen zur

Behandlung der OH sind in **Tabelle 3** zusammengefasst. In der Regel sollte die Auswahl des Antihypotonikum auf Boden des erwarteten Nutzens, der relevanten Komorbiditäten und potenzieller Nebenwirkungen getroffen werden. Bei jüngeren, mobilen Patienten könnte man eine höherdosierte Therapie anstreben, um Autonomie und eine zufriedenstellende Symptomenkontrolle im Alltag zu gewährleisten. Im Gegenteil, kann die Behandlung der OH im Vergleich zur Meidung einer Polypharmazie und möglichen Nebenwirkungen bei älteren, rollstuhlgebundenen Patienten zweitrangig sein.

In Europa ist derzeit nur Midodrin für die Behandlung der OH zugelassen, während die restlichen Substanzen in einem Off-Label-Schema verschrieben werden.

Basierend auf der verfügbaren Literatur ist für Midodrin die Evidenzqualität hoch und das Empfehlungsniveau stark. Die Anfangsdosis beträgt 2,5 mg 2-3 mal täglich, die bis auf 10 mg 3 mal täglich erhöht werden kann. Midodrin kann als Mono- oder Kombinationstherapie mit Plasma-Volumensteigerer wie Fludrocortison verabreicht werden (Lahrman et al. 2006), wobei es zu betonen ist, dass es wenige Belege für diesen Ansatz gibt, insbesondere im Hinblick auf langfristigen Nutzen und Sicherheit. Bei Patienten mit schweren Herzerkrankungen, Nierenversagen und Harnverhalten ist Midodrin kontraindiziert (McClellan et al. 1998).

Für den Noradrenalin Präkursor Droxidopa, der in den US und in Japan für die Behandlung der OH zugelassen ist, ist die Evidenzqualität moderat, da

Abbildung 3



Beispiel einer elastischen Abdominalbandage zur Behandlung der orthostatischen Hypotonie (aus Fanciulli, Goebel et al. 2016)¹¹

Table 3 (Teil 1)

Pharmakologische Maßnahmen für die OH

Maßnahme	Evidenzqualität	Empfehlung	Nebenwirkungen
Midodrin	hoch	stark	Hypertonie im Liegen, Harnverhalten, Gänsehaut, Juckreiz, Parästhesien, Kälte Empfindlichkeit, Kopfschmerzen
Droxidopa	mäßig	stark	Hypertonie im Liegen, Kopfschmerzen, Fatigue, Synkope, gastrointestinale Beschwerden, Blasenentleerungsbeschwerde
Atomoxetin	niedrig	schwach	Keine erwähnt
Octreotid	niedrig	schwach	Gastrointestinale Beschwerden (Magenvollgefühl) Hyperglykämie, Hypertonie im Liegen
Fludrocortison	sehr niedrig	schwach	Hypertonie im Liegen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Ödeme, Hypokaliämie, Nieren und Herzfibrose (Langzeit)
Pyridostigmin	sehr niedrig	schwach	Gastrointestinale Beschwerden, Pollakisurie
Yohimbin	sehr niedrig	schwach	Keine erwähnt
Fluoxetin	sehr niedrig	schwach	Gastrointestinale Beschwerden, Schwindel, Kopfschmerzen
Ergotamin, Dihydroergotamin	sehr niedrig	schwach	Übelkeit, Erbrechen, Parästhesien, Müdigkeit, Fibrose (Retroperitoneal, Herz, Pleural, Lunge), periphere Gefäßverengung, Ergotismus
Erythropoietin	sehr niedrig	schwach	grippeähnliche Symptome, allergische Reaktionen, Bluthochdruck, erhöhtes Thromboserisiko
Ephedrin	sehr niedrig	schwach	Hypertonie im Liegen, Schwindel, Gleichgewichtsstörungen
Phenylpropanolamin	sehr niedrig	schwach	Hypertonie im Liegen, kardiovaskuläre Ereignisse
Indomethacin, Ibuprofen, Koffein, Methylphenidat und Desmopressin	sehr niedrig	schwach	Unbekannt

Langzeit Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten derzeit noch erhoben werden. Droxidopa sollte dreimal täglich in Einzeldosis von 100mg eingeleitet werden, die maximale Tagesdosis beträgt 3-mal 600mg.²⁷

Fludrocortison (Evidenzqualität sehr niedrig, schwache Empfehlungs-niveau) kann als Zweitlinien-Therapie betrachtet werden, entweder als Monotherapie (0,1 - 0,2mg täglich) oder in Kombination mit Midodrin, wenn keine SH vorliegt.¹⁶ Fludrocortison ist nämlich bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und Bluthochdruck kontraindiziert. Nach Therapieeinleitung sind Elektrolytenkontrolle, insbesondere nach fieberhaften Infekten, zum Ausschluss einer Hypokaliämie empfehlenswert.

Atomoxetin (18 mg, Einzeldosis) zeigte in neueren Studien vielversprechende Ergebnisse und kann bei ausgewähl-

ten Patienten mit refraktärem nOH in Betracht gezogen werden, die keine zerebrovaskulären oder kardialen Komorbiditäten aufweisen und nicht mit Monoaminoxidase-Inhibitoren behandelt werden.

Für Ephedrin (25 - 50mg 3 mal täglich) ist die Evidenzqualität für die Behandlung der OH ist sehr gering, das Empfehlungs-niveau daher schwach.¹⁰ Erythropoietin in Kombination mit einer Eisenergänzung kann sich positiv auf die Symptome einer OH auswirken, insbesondere bei anämischen Patienten, aber das Risiko von SH, kardiovaskulären Ereignissen und Polyzythemie muss berücksichtigt werden. Für Pyridostigmin, Yohimbin, Ergotamin, Dihydroergotamin, Ephedraalkaloide, Desmopressin, Indomethacin und Fluoxetin ist die Evidenzqualität für die Behandlung der OH sehr niedrig, für Octreotid niedrig, mit insgesamt einem schwachen Empfehlungs-niveau. Unter

Berücksichtigung des individuellen Risiko-Nutzen-Verhältnisses können die oben genannten Optionen in ausgewählten Fällen angewendet werden.

Bei schwerer postprandialer Hypotonie mit unzureichender Besserung auf konservatives Management (Vermeiden von fett- oder kohlenhydratreichen Mahlzeiten sowie Alkohol, Erhöhung der Trinkmenge und der Salzaufnahme) kann Acarbose, ein anti-Diabetes Mittel, das durch Hemmung der intestinalen α -Glukosidase wirkt, in einer Dosierung von 100mg in ausgewählten Fällen eingesetzt werden (Evidenzqualität ist moderat, Empfehlung stark). Alternativ kann auch subkutanes Octreotid, ein Somatostatin Analog, 1 μ g/kg hilfreich sein (Evidenzqualität moderat, Empfehlung stark). Octreotid ist allerdings bei Patienten mit Diabetes mellitus kontraindiziert, da das Risiko besteht, eine postprandiale Hyperglykämie zu verursachen.

Tabelle 3 (Teil 2)

Pharmakologische Maßnahmen für die postprandiale Hypotonie

Maßnahme	Evidenzqualität	Empfehlung	Nebenwirkungen
Octreotid	mäßig	stark	Gastrointestinale Beschwerden insbesondere bei Patienten mit Gastroparesis diabetorum, Hyperglykämie, Hypertonie im Liegen
Acarbose	mäßig	stark	Gastrointestinale Beschwerden, Hypoglykämie
Voglibose	sehr niedrig	schwach	Gastrointestinale Beschwerden, Hypoglykämie
Koffein	Sehr niedrig	schwach	Keine dokumentiert

Obwohl die Evidenzqualität gering und die Empfehlung schwach ist, kann Koffein in einer Dosierung von 250 mg aufgrund des günstigen Sicherheitsprofils als weitere Alternative zur Behandlung der post-prandialen Hypotonie angesehen werden.

Hypertonie im Liegen und nächtliche Hypertonie

Sollten sich bei einem Patienten, entweder in den ambulanten oder in den häuslichen BD Messungen bzw. in dem 24-h BD Monitoring, Hinweise auf eine Hypertonie im Liegen ergeben, gilt die Regel, all jene Maßnahmen einzusetzen, die das Risiko von hypertensiven Entgleisungen verringern können:

- Sollten Patienten mit SH normale BD-Werte im Sitzen untertags aufweisen, so würden sie von der Vermeidung der Rückenlage tagsüber gut profitieren. Falls erwünscht, wäre ein Rasten in halbsitzender Position auch möglich
- Bei Patienten, die Antihypotensiva benötigen, sollten kurzwirksame Wirkstoffe (z.B. Sympathomimetika) bevorzugt werden und deren letzte Gabe nicht später als 16:00 Uhr eingeplant werden. Die letzte Dosis des Tages kann ggf. reduziert bzw. halbiert werden;
- Meiden von Medikamenten, die nicht primär als Antihypotensiva gelten, aber bei Patienten mit autonomem Versagen zu erheblichen BD Anstiegen führen können (z.B. NSAR, Domperidon oder SNRI);
- Meidung von Wasseraufnahme 30 bis 90 Minuten vor dem Nachtschlaf, da bereits eine kleine Mengen davon (ca. 400mL) einen starken osmopressorischen Effekt bei dysautonomen Patienten auslösen könnte.⁴⁰

Ergänzend können nicht-pharmakologische Maßnahme zur Behandlung der Hypertonie im Liegen angestrebt werden:

- Ganzkörperhochlagerung während des Schlafes um 10-20°. ⁴⁴ Diese Maßnahme schützt gleichzeitig Gehirn und Myokard vor Endorganschäden und reduziert die Drucknatriuresis durch venöse Stauung unter dem Herzniveau;

- Ergänzung eines kleinen kohlenhydratenreichen Snacks vor dem Schlafen. Dieses löst eine post-prandiale Hypotonie aus, die durchaus ausreichend sein kann, um eine Hypertonie, die nur in den ersten Schlafstunden anhält. Ggf. kann aus dem gleichen Prinzip, bei Patienten, die durch eine Gastrostomie ernährt werden, die enterale Ernährung nachtsüber begonnen werden;
- Bei Patienten mit Dysautonomie haben alkoholische Getränke eine starke BD senkende Wirkung, wahrscheinlich durch eine verstärkte splanchnische Vasodilatation.⁹ Während man die Einnahme von Alkohol zur Behandlung des Bluthochdrucks, insbesondere bei Patienten mit Bewegungsstörungen, nicht empfiehlt, können Patienten, die kleine Mengen an alkoholischen Getränken genießen möchten, dies vor dem Schlafengehen tun.

Tabelle 4

Pharmakologische Optionen zur Behandlung nächtlicher Hypertonie.

Wirkstoff

Eplerenon
50 mg

Losartan
50 mg

Sildenafil
25 mg

Clonidin
0,1 mg

Nitroglycerin
0,1 mg/h (transdermal)

Nifedipin

Maßnahme können bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei welchen die SH durch vorbeugende und nicht-pharmakologische Ansätze nicht ausreichend gesenkt wurde. Die Ziele einer Behandlung der Hypertonie im Liegen sind: **i.** eine Reduktion der nächtlichen Drucknatriurese und durch diesen Mechanismus **ii.** eine Reduktion der Nykturie Episoden mit darauffolgender Besserung der Schlafqualität, sowie eine Besserung der OH-Symptome am darauffolgenden Vormittag; **iii.** Endorganschäden zu verhindern und das kardiovaskuläre Risiko zu verringern. Diese poten-

ziellen Vorteile müssen jedoch gegen die Risiken einer Verstärkung der orthostatischen Hypotonie, und somit eines erhöhten Risikos von Synkopen und traumatischen Stürze abgewogen werden. **Tabelle 4** liefert eine Übersicht über Studien, die BD-senkende Substanzen zur Behandlung der SH untersucht haben. Bemerkenswert konnten nur Losartan^{4,41} die nächtliche Drucknatriurese verringern, währenddessen Nifedipin eine Zunahme der OH Symptome am darauffolgenden Vormittag auslöste, wahrscheinlich durch die längere Wirkdauer im Vergleich zu anderen Antihypertensiva.²⁶

Medikamente zur Behandlung der Hypertonie im Liegen sollten deswegen am Abend vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Die Einnahme von antihypertensiven Medikamenten während des Tages kann die OH deutlich verschlechtern und sollte möglichst vermieden werden.



Wirkmechanismus	Auswirkung auf den nächtlichen BD	Auswirkung auf die nächtliche Natriurese	Auswirkung auf die früh morgendl. OH	Nebenwirkung	Autoren
Aldosteron Antagonist	↓ systolisch	unverändert	unverändert	nicht erwähnt	Arnold, Okamoto et al. 2016 ³
ATII - R Antagonist	↓ systolisch ↓ diastolisch	reduziert	unverändert	nicht erwähnt	Arnold, Okamoto et al. 2013 ⁴
PDE - 5 Hemmer	↓ systolisch	nicht dokumentiert	nicht dokumentiert	nicht erwähnt	Gamboa, Shibao et al. 2008 ¹⁸
α2 - AR Agonist	↓ systolisch	reduziert	unverändert	nicht erwähnt	Shibao, Gamboa et al. 2006 ⁴¹
NO Spender	↓ systolisch	unverändert	unverändert	nicht erwähnt	Shibao, Gamboa et al. 2006 ⁴¹
Ca2+ Blocker	↓ systolisch	erhöht	erhöht	nicht erwähnt	Jordan, Shannon et al. 1999 ²⁶



Ausblick

Wenn rechtzeitig erkannt, können kardiovaskuläre autonome Beschwerden oft erfolgreich behandelt werden. Dadurch kann eine Steigerung der Lebensqualität erzielt, als auch Morbiditätsfaktoren positiv beeinflusst werden. Die Einstellung potenziell verursachender bzw. aggravierenden

Medikamente, die Aufklärung der Patienten über auslösenden Faktoren und prophylaktische Maßnahme, sowie nicht-pharmakologische Ansätze sind nützlich und sollten, aufgrund des günstigen Nutzen-Risiko Profils, zuerst eingesetzt werden. Pharmakologische Optionen, die ihre Wirksamkeit in kon-

trollierten Studien bei Patienten mit Bewegungsstörungen gezeigt haben, sind letztendlich der Schlüssel zu einem effektiven Management.



Literaturverzeichnis

1. AAN, T. C. C. o. t. A. a. t. (1996). "Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy." *Neurology* 46(5): 1470.
2. Armstrong, M. J., I. Litvan, et al. (2013). "Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration." *Neurology* 80(5): 496-503.
3. Arnold, A. C., L. E. Okamoto, et al. (2016). "Mineralocorticoid Receptor Activation Contributes to the Supine Hypertension of Autonomic Failure." *Hypertension* 67(2): 424-429.
4. Arnold, A. C., L. E. Okamoto, et al. (2013). "Angiotensin II, independent of plasma renin activity, contributes to the hypertension of autonomic failure." *Hypertension* 61(3): 701-706.
5. Benarroch, E. E. (1993). "The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective." *Mayo Clin Proc* 68(10): 988-1001.
6. Biaggioni, I., L. Arthur Hewitt, et al. (2017). "Integrated analysis of droxidopa trials for neurogenic orthostatic hypotension." *BMC Neurol* 17(1): 90.
7. Brignole, M., A. Moya, et al. (2018). "2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope." *Eur Heart J*.
8. Chaimberg, K. H. and K. W. Travis (2002). "Supine hypertension during general anesthesia in a patient taking midodrine." *Anesth Analg* 95(5): 1196-1197, table of contents.
9. Chaudhuri, K. R., S. Maule, et al. (1994). "Alcohol ingestion lowers supine blood pressure, causes splanchnic vasodilatation and worsens postural hypotension in primary autonomic failure." *J Neurol* 241(3): 145-152.
10. Eschlbock, S., G. Wenning, et al. (2017). "Evidence-based treatment of neurogenic orthostatic hypotension and related symptoms." *J Neural*

Transm (Vienna) 124(12): 1567-1605.

11. Fanciulli, A., G. Goebel, et al. (2016). "Elastic Abdominal Binders Attenuate Orthostatic Hypotension in Parkinson's Disease." *Mov Disord Clin Pract* 3(2): 156-160.
12. Fanciulli, A., J. Jordan, et al. (2018). "Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) : Endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH)." *Clin Auton Res*.
13. Fanciulli, A., N. Stefanova, et al. (2017). "Very late-onset pure autonomic failure." *Mov Disord* 32(7): 1106-1108.
14. Fanciulli, A., S. Strano, et al. (2013). "The potential prognostic role of cardiovascular autonomic failure in alpha-synucleinopathies." *Eur J Neurol* 20(2): 231-235.
15. Fanciulli, A., S. Strano, et al. (2014). "Detecting nocturnal hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy: proposal of a decision-support algorithm." *J Neurol*.
16. Freeman, R. (2008). "Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension." *N Engl J Med* 358(6): 615-624.
17. Freeman, R., W. Wieling, et al. (2011). "Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome." *Clin Auton Res* 21(2): 69-72.
18. Gamboa, A., C. Shibao, et al. (2008). "Excessive nitric oxide function and blood pressure regulation in patients with autonomic failure." *Hypertension* 51(6): 1531-1536.
19. Giannini, G., G. Calandra-Buonaura, et al. (2018). "The natural history of idiopathic autonomic failure: The IAF-BO cohort study." *Neurology* 91(13): e1245-e1254.
20. Gibbons, C. H. and R. Freeman (2015). "Clinical implications of delayed orthostatic hypotension: A 10-year follow-up study." *Neurology* 85(16): 1362-1367.
21. Gibbons, C. H., P. Schmidt, et al. (2017). "The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension." *J Neurol*.
22. Gilman, S., G. K. Wenning, et al. (2008). "Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy." *Neurology* 71(9): 670-676.
23. Giordano, I., F. Harmuth, et al. (2017). "Clinical and genetic characteristics of sporadic adult-onset degenerative ataxia." *Neurology* 89(10): 1043-1049.
24. Hoglinger, G. U., G. Respondek, et al. (2017). "Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria." *Mov Disord* 32(6): 853-864.
25. Jansen, R. W., C. M. Connelly, et al. (1995). "Postprandial hypotension in elderly patients with unexplained syncope." *Arch Intern Med* 155(9): 945-952.
26. Jordan, J., J. R. Shannon, et al. (1999). "Contrasting effects of vasodilators on blood pressure and sodium balance in the hypertension of autonomic failure." *J Am Soc Nephrol* 10(1): 35-42.
27. Kaufmann, H., R. Freeman, et al. (2014). "Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial." *Neurology* 83(4): 328-335.

28. Kaufmann, H. and D. S. Goldstein (2010). "Pure autonomic failure: a restricted Lewy body synucleinopathy or early Parkinson disease?" *Neurology* 74(7): 536-537.
29. Kaufmann, H., L. Norcliffe-Kaufmann, et al. (2017). "Natural history of pure autonomic failure: A United States prospective cohort." *Ann Neurol* 81(2): 287-297.
30. Kim, H. J., B. S. Jeon, et al. (2014). "Should genetic testing for SCAs be included in the diagnostic workup for MSA?" *Neurology* 83(19): 1733-1738.
31. Krismer, F. and G. K. Wenning (2014). "Autonomic failure in CANVAS syndrome." *Brain* 137(Pt 10): 2625-2626.
32. Lin, D. J., K. L. Hermann, et al. (2016). "The Diagnosis and Natural History of Multiple System Atrophy, Cerebellar Type." *Cerebellum* 15(6): 663-679.
33. McKeith, I. G., B. F. Boeve, et al. (2017). "Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium." *Neurology* 89(1): 88-100.
34. Norcliffe-Kaufmann, L., H. Kaufmann, et al. (2018). "Orthostatic heart rate changes in patients with autonomic failure caused by neurodegenerative synucleinopathies." *Ann Neurol* 83(3): 522-531.
35. Palma, J. A., J. C. Gomez-Esteban, et al. (2015). "Orthostatic hypotension in Parkinson disease: how much you fall or how low you go?" *Mov Disord* 30(5): 639-645.
36. Pavy-Le Traon, A., A. Piedvache, et al. (2015). "New insights into orthostatic hypotension in multiple system atrophy: a European multicentre cohort study." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
37. Postuma, R. B., D. Berg, et al. (2015). "MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease." *Mov Disord* 30(12): 1591-1601.
38. Rothwell, P. M. (2010). "Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension." *Lancet* 375(9718): 938-948.
39. Sandroni, P., E. E. Benarroch, et al. (2001). "Caudate hemorrhage as a possible complication of midodrine-induced supine hypertension." *Mayo Clin Proc* 76(12): 1275.
40. Schroeder, C., V. E. Bush, et al. (2002). "Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects." *Circulation* 106(22): 2806-2811.
41. Shibao, C., A. Gamboa, et al. (2006). "Clonidine for the treatment of supine hypertension and pressure natriuresis in autonomic failure." *Hypertension* 47(3): 522-526.
42. Singer, W., S. E. Berini, et al. (2017). "Pure autonomic failure: Predictors of conversion to clinical CNS involvement." *Neurology* 88(12): 1129-1136.
43. Struhal, W., A. Javor, et al. (2014). "The phoenix from the ashes: cardiovascular autonomic dysfunction in behavioral variant of frontotemporal dementia." *J Alzheimers Dis* 42(3): 1041-1046.
44. Ten Harkel, A. D., J. J. Van Lieshout, et al. (1992). "Treatment of orthostatic hypotension with sleeping in the head-up tilt position, alone and in combination with fludrocortisone." *J Intern Med* 232(2): 139-145.
45. van Lieshout, J. J., A. D. ten Harkel, et al. (2000). "Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure." *Clin Auton Res* 10(1): 35-42.

46. Wenning, G. K., C. Scherfler, et al. (1999). "Time course of symptomatic orthostatic hypotension and urinary incontinence in patients with postmortem confirmed parkinsonian syndromes: a clinicopathological study." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67(5): 620-623.
47. Wu, T. Y., J. M. Taylor, et al. (2014). "Autonomic dysfunction is a major feature of cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia 'CANVAS' syndrome." *Brain* 137(Pt 10): 2649-2656.

JAHRESTAGUNG DER ÖSTERREICHISCHEN PARKINSON GESELLSCHAFT

www.parkinson.at

21.-23.11.2019

PARKHOTEL SCHÖNBRUNN
WIEN

SAVE THE DATE



The *Movement* Disorder Society



© WienTourismus/Peter Rigaud



© WienTourismus/Peter Rigaud



© WienTourismus/Peter Rigaud