

Idiopathische orthostatische Hypotension (Shy-Drager-Syndrom)

Ergebnisse regionaler Hirndurchblutungsmessungen

A. HARTMANN, E. ALBERTI, W. DORNDORF und M. KRESSE

Neurologische Universitätsklinik, Voßstraße, D-6900 Heidelberg,
Bundesrepublik Deutschland

Eingegangen am 18. September 1975

IDIOPATHIC ORTHOSTATIC HYPOTENSION (SHY-DRAGER SYNDROME)
Results of Regional Cerebral Blood Flow Measurements

SUMMARY. Using a gamma camera and the stochastic method, regional cerebral blood flow was measured in a patient with the diagnosis of idiopathic orthostatic hypotension. Blood pressure was altered by tilting the patient in supine position head-up and head-down. A partial defect in the autoregulation and CO₂ sensitivity was found. Sensitivity to Norepinephrine was checked by intravenous infusion of 0.02 µg/min/kg body weight. An immediate marked rise in blood pressure was observed. Clinical symptoms, therapeutic guidelines, and histopathological findings are discussed.

KEY WORDS: Idiopathic Orthostatic Hypotension - Cerebral Blood Flow - Neurogenic Control - Autoregulation.

ZUSAMMENFASSUNG. Bei einem Patienten mit idiopathischer orthostatischer Hypotension wurde mit Hilfe der Gamma-Kamera und der Xenon-133-Technik die regionale Hirndurchblutung gemessen. Der Blutdruck wurde durch Veränderung der Körperlage des Patienten beeinflußt. Es wurde ein partieller Defekt der Autoregulation und der Sensitivität auf Änderung des arteriellen Kohlendioxidgehaltes gefunden. Darüberhinaus war eine Überempfindlichkeit des Blutdrucks auf Norepinephrin nachzuweisen. Klinische Symptomatik, Therapie und histopathologische Befunde werden diskutiert.

SCHLÜSSELWÖRTER: Idiopathische orthostatische Hypotension - Cerebrale Durchblutung - Neurogene Kontrolle - Autoregulation.

1960 berichteten Shy & Drager über zwei Patienten mit idiopathischer (primärer) orthostatischer Hypotension (37). Bei einem der beiden Fälle hatten sich autoptisch bestimmte histopathologische Veränderungen verschiedener

Strukturen des Gehirns und Rückenmarks herausgestellt. Da eine symptomatische (sekundäre) Genese der orthostatischen Hypotension ausschied, nahmen die Autoren als deren Ursache eine eigenständige Erkrankung des Zentralnervensystems an. Seitdem wird das Krankheitsbild der idiopathischen orthostatischen Hypotension (IOH) auch als Shy-Drager-Syndrom bezeichnet. Die folgende Mitteilung geht von der Beobachtung eines weiteren Patienten aus, über dessen Obduktionsbefund wir verfügen.

Die Bedeutung des autonomen Nervensystems für die Regulation der Hirndurchblutung ist in den vergangenen Jahren auf klinischem und experimentellem Sektor Gegenstand vieler Untersuchungen gewesen. Bei IOH wird ein Defekt der Autoregulation vermutet. Deshalb verdiensten Untersuchungen über den Einfluß des Blutdrucks auf die Hirndurchblutung in diesen seltenen Fällen besonderes Interesse, zumal die bisher mitgeteilten Ergebnisse widersprüchliche Interpretationen zulassen. Autoregulation ist definitionsgemäß die Fähigkeit eines Organs, seine Durchblutung unter verändertem Perfusionssdruck konstant zu halten.

KRANKENGESCHICHTE

Der 43-jährige Fernmeldemonteur W. A. (KrbL.-Nr. 5634) befand sich vom 30. 9. 1974 bis zu seinem Tod am 15. 2. 1975 stationär in unserer Klinik. Die Krankheit begann im Alter von 37 Jahren mit einer Impotenz. Vier Jahre später ließ die allgemeine Leistungsfähigkeit nach. Seit 1972 entwickelte sich eine zunehmende Gangunsicherheit. Anfang 1973 begann der Kranke nachts auf dem Weg zur Toilette wiederholt zu stürzen, wobei er manchmal das Bewußtsein verlor und Urin unter sich ließ. Im Mai 1974 veränderte sich die Sprache. Den Angehörigen fiel außerdem eine psychomotorische Verlangsamung auf. Die Gehfähigkeit verschlechterte sich weiter. Schließlich kam es zu einer Zittrigkeit beider Hände.

Neurologische Untersuchung. Bei Aufnahme in unsere Klinik waren die allgemeine Bewegungsarmut und die Langsamkeit des Bewegungsablaufs des Kranken vorherrschend. Seine Sprache war zerebellär-dysarthrisch gestört und zugleich leise und modulationslos. Das Gesicht wirkte mimisch starr. Die Gesichtshaut glänzte infolge vermehrter Talgdrüsensekretion. Es war ein linksseitiges partielles Horner-Syndrom erkennbar mit engerer Pupille und verengter Lidspalte. Außerdem konnte links eine beginnende Irisatrophie festgestellt werden. An der Nackenmuskulatur und an beiden Armen war ein symmetrisch verteilter Rigor nachweisbar. Zeitweise war an den Händen ein leichter Ruhetremor zu beobachten. Die Zeigerversuche waren zittrig. Darüberhinaus war die Diadochokinese beiderseits beeinträchtigt. Die Beineigenreflexe waren gesteigert, das Babinski-Phänomen doppelseitig positiv. Beim Gehen wurde der Oberkörper steif nach vorn geneigt gehalten. Der Gang war kleinschrittig und ataktisch ohne Mitbewegung der Arme. Psychische Störungen äußerten sich in einer Langsamkeit des Denkmögens und in einem Antriebsmangel.

Weitere Befunde waren zwischen 210/140 und 130/85 mm Hg schwankend.

kende Blutdruckwerte und Ödeme an beiden Füßen. Im Stehen sank der Blutdruck innerhalb weniger Minuten ohne entsprechenden Pulsfrequenzanstieg auf 105/70 mm Hg. Der Ninhydrin-Test ergab ausgeprägte Schweißsekretionsstörungen an Händen und Füßen. Bei der Urethro-Cystographie stellte sich eine neurogene Blasenentleerungsstörung heraus. Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Urinstatus, Leber- und Nierenfunktionsproben, Blutzucker, Serummineralien und Blutfettspiegel waren normal, luesspezifische Reaktionen negativ. Die Bestimmung der Plasma-Steroide und des Aldosterons erbrachte Normalwerte. Der T3-T4-Test fiel normal aus. Während die 17-Ketosteroidausscheidung im Normbereich lag, waren die Katecholamine im 24-h-Urin mit 144 µg leicht erhöht.

Im EEG war eine leichte Allgemeinveränderung nachweisbar, kein Herdbefund. Röntgenaufnahmen des Schädels und Thorax zeigten keine Besonderheiten. Bei der zerebralen Angiographie kamen geringfügige atherosklerotische Konturunregelmäßigkeiten am rechten Karotissiphon zur Darstellung. Die Pneumenzephalographie wurde abgelehnt.

Bereits kurze Zeit nach der Klinikaufnahme konnte der Kranke spontan keinen Urin mehr lassen. Eine Stuhlinkontinenz folgte. Bald darauf fing die Muskulatur beider Hände und Unterarme an atrophisch zu werden. Bei Nadelableitungen aus dem M. interosseus dorsalis I beider Seiten und aus dem rechten M. extensor carpi radialis sowie dem M. abductor hallucis rechts fanden sich im Elektromyogramm lebhafte Fibrillationen, positive sharp-waves und stark verminderte Willküraktivität mit vermehrt polyphasischen Potentialen normaler Amplituden. Die motorische Leitungszeit des rechten N. medianus und N. ulnaris sowie des linken N. fibularis und N. tibialis war normal, die sensible Leistungsgeschwindigkeit im N. ulnaris beider Seiten und im linken N. medianus dagegen vermindert.

Die Behandlung mit Fludrocortison und L-Dopa führte zu keiner nachhaltigen Besserung, ebensowenig Physiotherapie. An weiteren Mitteln erhielt der Kranke Digoxin, Norfenefrin, Dihydroergotamin und Antibiotika. Ende 1974 vermochte er kaum mehr zu gehen, weil er bereits nach wenigen Schritten kollabierte. Schließlich entwickelte sich eine fieberhafte Bronchitis. Ein Harnwegsinfekt kam hinzu. Nach einem Temperaturanstieg auf über 40 Grad C trat der Tod unter dem Bild eines nicht mehr beherrschbaren Herz-Kreislaufversagens ein.

Die Körpersektion¹ ergab ein schlaff dilatiertes Herz mit Stauungshyperämie der inneren Organe, eine katarrhalische Bronchitis bei chronisch-substantiellem Lungenemphysem, eine mäßig ausgeprägte allgemeine Arteriosklerose, atrophische Testikel sowie eine hämorrhagische Urocystitis.

¹ Den Befund der Körpersektion verdanken wir Herrn Prof. Dr. Doerr, Direktor des Instituts für Pathologie, den neuropathologischen Befund Herrn Prof. Dr. Ule, Direktor des Instituts für Neuropathologie der Universität Heidelberg.

Neuropathologischer Befund. Unregelmäßig verteilte Nervenzellausfälle in der Zona compacta der Substantia nigra mit Pigmentverstreuung und Gliose, fortgeschrittene Lipofuscinose der Nervenzellen im Nucleus supratrochlearis, diskreter Ganglienzellausfall mit Melaninverstreuung im Locus caeruleus, etwas deutlicher im dorsalen und melaninhaltigen Vaguskern mit korrespondierender Gliose und spongiöser Auflockerung des Grundgewebes.

Herdförmige Nervenzellausfälle in den Brückenfußkernen mit gliöser Reaktion, blasse Anfärbung des lateralnen zerebellaren Hemisphärenmarks bei progressiver Umwandlung der ortsständigen Astroglia, diskrete Nervenzellichtung im dorsalen Band der unteren Hauptoliven ohne Bahndegeneration bzw. systembezogene Fasergliose, Ganglienzellausfälle und zellige Gliose in den medialen Nebenoliven.

Nervenzellreduktion im Nucleus ambiguus und in den Seitenhörnern des Rückenmarks, allgemeine Aktivierung der Astroglia, kleines interstitielles Rundzellinfiltrat und uncharakteristische akute Nervenzellveränderungen im Truncus sympathicus, teils mit Vakuolisierung und stärkerer Pigmentablagerung. Geringfügige Randlichtung der weißen Substanz des Rückenmarks ohne Markscheidenabbauprodukte.

Diskrete Ganglienzellreduktion im Vorderhornareal des Hals- und Lendenmarks bei z. T. fortgeschritten Lipofuscinose der motorischen Vorderhorzellen, neurogene Muskelatrophie, am deutlichsten im M. tibialis anterior, mit Ausbildung von Target-Fasern und Begleitmyopathie.

METHODIK

Die regionale Hirndurchblutung (rCBF) wurde bestimmt nach Injektion von 3-4 mCi 133-Xenon in die rechte A. carotis interna. Die regionalen Auswaschkurven der radioaktiven Substanz aus dem Gehirngewebe wurden mit einer Gammakamera registriert, deren Kollimator über der rechten Schädelseite parallel zum Sinus sagittalis superior angebracht war. Die Kalkulation der rCBF-Werte erfolgte mittels der stochastischen Methode durch einen direkt an die Gamma-Kamera angeschlossenen Computer nach einem 12,5 min dauernden Auswaschvorgang. Die Injektion der radioaktiven Substanz allein in die A. carotis interna wurde bestätigt durch Beobachtung der Hemisphärenfüllung mit 133-Xenon auf dem Oszillographen der Gamma-Kamera.

Während der Untersuchung lag der Patient rücklings auf dem Kippstisch. Die selektive Punktion der A. carotis interna oberhalb der Karotisbifurkation geschah mittels einer Cournand-Nadel Nr. 19 in Lokalanästhesie. Durch die Nadel wurde ein steriler Draht eingeführt, daraufhin die Nadel entfernt und über den Führungsdrat ein Teflonkatheter in die Arterie vorgesoben. Anschließend konnte der Führungsdrat entfernt werden. Der Teflonkatheter wurde mit einem Statham-Element verbunden und der intravasale Blutdruck der A. carotis interna von einem Polygraphen kontinuierlich direkt registriert. Regelmäßige Blutgasbestimmungen erfolgten mit der Methode nach Astrup (Radiometer Copenhagen). Das EKG wurde kontinuierlich abgeleitet.

Nach Messung der Steady-State-Werte unter Normokapnie wurde eine zweite rCBF-Messung unter Hyperventilation angeschlossen und aus Steady-State- und Hypokapnie-Werten der CO_2 -Reaktivitätsfaktor bestimmt. 20 min nach Beendigung des Hyperventilationsversuchs wurde der Patient um 35° in Kopf-Hochlageposition gekippt, worauf sich eine erneute rCBF-Messung anschloß. Eine weitere Messung fand in Kopf-Tieflage (35°) statt. Aus Steady-State-Werten und den Ergebnissen der Kopf-Hoch- bzw. Kopf-Tieflage ergaben sich die prozentualen Veränderungen der rCBF-Werte unter Einfluß des veränderten Blutdrucks. In beiden Fällen wurde die physiologische Autoregulationsgrenze weder über- noch unterschritten.

ERGEBNISSE

Mit einem Mittelwert von $56 \text{ ml}/100 \text{ g} \cdot \text{min}$ war die regionale Hirndurchblutung bis auf 2 fronto-basale Areale normal (Abb. 1).

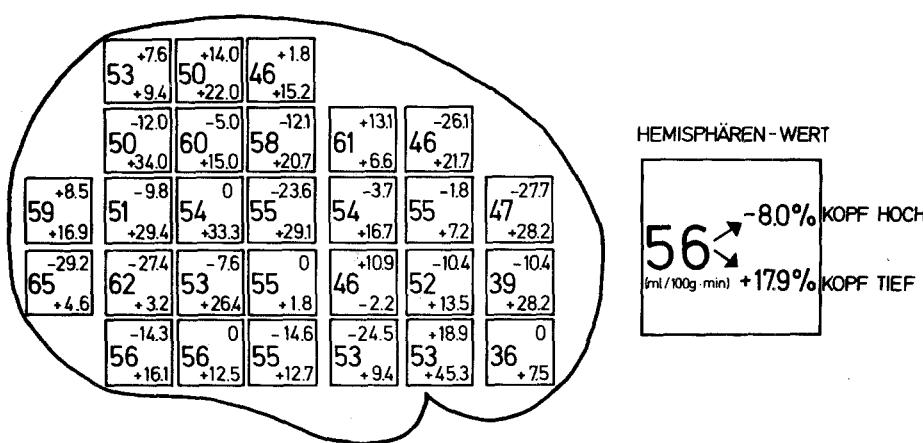
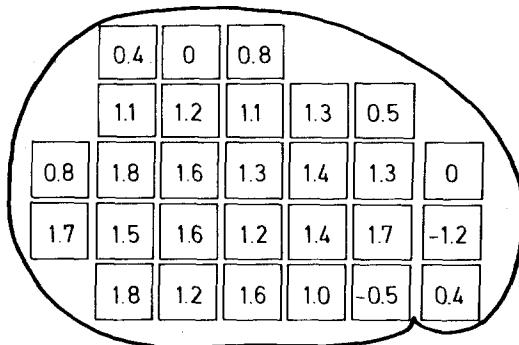


Abb. 1. Regionale Hirndurchblutung unter Steady-State-Bedingungen und Veränderung der Autoregulation. Die großen Zahlen in jedem Quadrat geben die regionale Hirndurchblutung unter Steady-State-Bedingungen in horizontaler Lage bei einem PaCO_2 von $42,1 \text{ mm Hg}$ an. In der rechten oberen Ecke jedes einzelnen Quadrates ist die prozentuale Veränderung der regionalen Hirndurchblutung in Kopf-Hochlage wiedergegeben. Die Zahlen in der rechten unteren Ecke eines jeden Quadrates geben die prozentuale Veränderung der Hirndurchblutung in Kopf-Tieflage an. Der Hemisphärenwert ist nicht der arithmetische Mittelwert der regionalen Daten, da die Hemisphärenendurchblutung für die ganze Hemisphäre und nicht nur für die von Quadraten bedeckte Fläche berechnet wurde. Die regionale Hirndurchblutung in Kopf-Hochlage und Kopf-Tieflage wurde individuell für jedes Areal auf einen PaCO_2 -Wert von $42,1 \text{ mm Hg}$ umgerechnet. Unter gleichen PaCO_2 -Bedingungen sind zwei CBF-Werte einer Hemisphäre (resp. Region) signifikant verschieden, wenn ihre Werte um 7,5% (resp. 15%) voneinander abweichen

Hypokapnie nach Hyperventilation führt unter normalen Verhältnissen zu einer Abnahme der Hirndurchblutung. Der CO_2 -Reaktivitätsfaktor der Hemisphäre war in unserem Fall normal (Abb. 2). Die einzelnen Areale verhielten sich jedoch sehr verschieden. In 2 Feldern kam es nach Hyperventilation zu überhaupt keiner Änderung der rCBF-Werte und in 2 weiteren Feldern sogar zu einer paradoxen Antwort mit Anstieg der regionalen Durchblutung. Diese Ergebnisse sprechen für eine regionale Beeinträchtigung der Reaktivität der Hirngefäße unseres Patienten auf Blutgasveränderungen.



HEMISPHÄREN WERT

$$\text{h CBF} \quad \frac{\Delta \text{CBF}}{\Delta \text{pa CO}_2}$$

(ml/100g·min)

STEADY STATE **56**
($\text{pa CO}_2 : 42.1 \text{ mmHg}$)

1.1

HYPERVENTILATION **45**
($\text{pa CO}_2 : 32.3 \text{ mmHg}$)

Abb. 2. CO_2 -Reaktivität beim Shy-Drager Syndrom. Sie wurde bestimmt durch Berechnung des rCBF unter Normokapnie und Hypokapnie (durch Hyperventilation). Der Quotient der Differenzen von rCBF und PaCO_2 -Wert ergibt den CO_2 -Reaktivitätsfaktor, der regional in jedes Quadrat eingetragen wurde. Der CO_2 -Reaktivitätsfaktor für die Hemisphäre entspricht dem einer Normalperson

Das Verhalten des Blutdrucks auf Änderungen der Körperlage unseres Kranken ist in Abb. 3 wiedergegeben. Wesentlicher Befund waren deutliche nicht kompensierte Blutdruckreaktionen. Kopf-Tieflage wirkte sich schneller auf den intravasalen Blutdruck aus als Kopf-Hochlage. Unphysiologischerweise kam es dabei nicht zu Änderungen der Herzfrequenz.

In Abb. 1 ist der Einfluß des veränderten Perfusionsdrucks in Abhängigkeit von Kopf-Hoch- und Kopf-Tieflage auf die regionale Hirndurchblutung

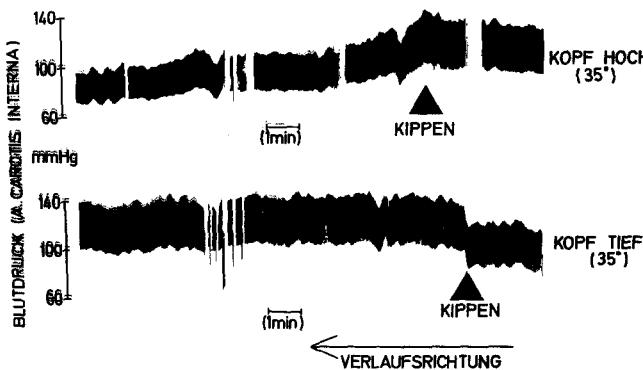


Abb. 3. Blutdruck in der A. carotis interna. Bei Kopf-Hochlage von 35° kommt es zu einem abrupten, kontinuierlichen Abfall des Blutdrucks, welcher sich aber nach 10 min bei einem mittleren Blutdruck von 80 mm Hg stabilisiert. Bei Kopf-Tieflage um 35° kommt es zu einem steilen Anstieg des Blutdrucks, der dann unmittelbar ein kontinuierliches Niveau einnimmt. Die Abbildung ist von rechts nach links zu lesen

dargestellt. In Kopf-Hochlage von 35° war ein signifikantes Absinken der Hemisphären durchblutung von 8% zu beobachten. 7 Areale zeigten einen Anstieg der regionalen Hirndurchblutung, 4 blieben unverändert, während die Durchblutung in den restlichen 17 abnahm. In Kopf-Tieflage von 35° war eine Zunahme der Durchblutung in 27 von 28 Feldern zu messen. Dieses Verhalten beweist einen partiellen Defekt des Autoregulationsmechanismus der Hirndurchblutung².

Zum Nachweis einer Überempfindlichkeit auf Norepinephrin wurde folgender Test angeschlossen: 0,02 μ g/kg/min Norepinephrin wurden mittels intravenöser Infusion verabreicht und gleichzeitig der Blutdruck in der A. carotis interna direkt aufgezeichnet. Nicht nur ein abrupter Blutdruckanstieg sondern auch Extrasystolen unter der Infusion waren die Folgen (Abb. 4), so daß höhere Dosen nicht mehr gegeben werden konnten.

DISKUSSION

A. Symptomatologie

IOH wurde als klinische Entität zum ersten Mal von Bradbury & Eggleston beschrieben (4). Diese Autoren beobachteten 3 Kranke und hielten folgenden Symptomenkomplex für charakteristisch: orthostatische Hypotension, Synko-

² Eine Änderung der regionalen Hirndurchblutungswerte von mehr als 15% und der Hemisphärenwerte von mehr als 7,5% gilt als statistisch signifikant.

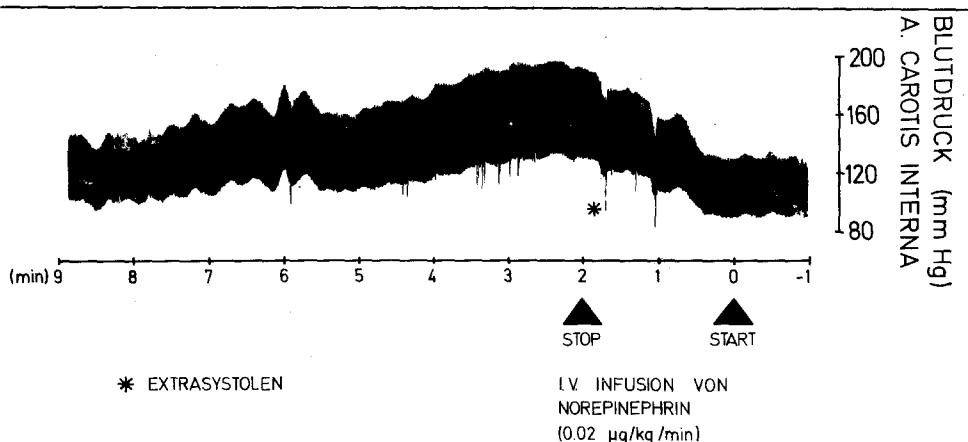


Fig. 4. Norepinephrin-Sensitivitätstest. Über eine intravenöse Braunüle wurden $0,02 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ für 2 min infundiert. 2 1/2 min nach Beginn der Infusion erreicht der in der A. carotis interna gemessene Blutdruck eine systolische Spitze von 191 mm Hg. Schon vorher traten in dieser Abbildung durch Sternchen markierte Extrasystolen auf, so daß die Infusion gestoppt werden mußte. Der Abfall des Blutdrucks nach Infusionsende erfolgte langsam bis auf den Anfangswert. Diese Abbildung wird von rechts nach links gelesen

pen, fixierte Herzfrequenz, neurologische Symptome, Anhidrosis, Impotenz und Libidoverlust, niedriger Basalstoffwechsel, erhöhtes Kreatinin im Serum, Anämie, Nykturie, chronische Diarrhoe, Hitzeunverträglichkeit, jugendliches Aussehen und Hautblässe.

Mit einigen unbedeutenden Ausnahmen war die Symptomatik unseres Patienten identisch. Das progressive neurologische Krankheitsbild, das sich über 6 Jahre erstreckte, war durch schwere Ausfallserscheinungen von seitens des autonomen Nervensystems gekennzeichnet und kombiniert mit extrapyramidal-motorischen, pyramidalen und zerebellären Symptomen. Im Vordergrund der Krankheitserscheinungen stand die zuletzt exzessive orthostatische Hypotension. Psychische Veränderungen waren nur in diskreter Form zu bemerken. Begleitsymptome waren Muskelatrophien an beiden Armen. Eine andersartige Grundkrankheit als Ursache der orthostatischen Hypotension konnte ausgeschlossen werden (Tabelle 1). Akinese, Rigor und Tremor traten erst Jahre nach den ersten Attacken orthostatischer Hypotension auf.

An IOH erkranken etwa 3-4 mal mehr Männer als Frauen. Die Anfangssymptome sind im allgemeinen von geringer Intensität. Sie äußern sich in vasomotorischem Schwindel, Potenz- und Libidoverlust, Blasen- und Mastdarmstörungen oder Störungen der Schweißsekretion. Die orthostatische Symptomatik kann zu Synkopen, Obskurationen und Gangunsicherheit führen (40). Im Laufe der Jahre entwickeln die meisten Patienten dann Beschwerden und Symptome, welche sich nicht mehr allein mit einer Beeinträchtigung autonomer Funktionen erklären lassen.

Der langsam fortschreitende degenerative Krankheitsprozeß kann verschiedene Strukturen des zentralen Nervensystems erfassen: Stammganglien, kortikobulbäre, kortikospinale und zerebelläre Systeme. Die Ausfälle

Tabelle 1. Mögliche Ursachen sekundär orthostatischer Hypotension
SEKUNDÄRE ORTHOSTATISCHE HYPOTENSION

Myokardinfarkt

Dehydrierung

Hypovolämie

Hypokaliämie

Pericarditis

Lungenembolie

Hypothyreoidismus

Panhypopituitarismus

Nebenniereninsuffizienz

Diabetes mellitus

Zentralnervöse Erkrankungen:

amyotrophe Lateralsklerose

zerebraler Infarkt

Hirnstammläsionen

Schädigung des Hypothalamus

Wernicke Enzephalopathie

Parkinsonismus

Rückenmarkserkrankungen:

Tabes dorsalis

Syringomyelie

Hämatomyelie

akuter Rückenmarksquerschnitt

Myelitis

Rückenmarksinfarkt

Medikamentös:

Phenothiazine

L-Dopa

Amitriptylin

sind meistens bilateral symmetrisch verteilt. Ein zusätzliches Parkinson-Syndrom mit Akinese, Rigidität und Ruhetremor ist häufig (41). Oft sind außerdem Pyramidenbahnzeichen wie Hyperreflexie und positives Babinski-Phänomen nachweisbar. Eine zerebelläre Ataxie kann hinzukommen (1). Bis auf Pupillenomalien und Dysphagie werden Hirnnervensymptome sonst nicht beobachtet (36). Ein Horner-Syndrom ist keine Seltenheit. Eine Reihe von Autoren haben Muskelatrophien als Zeichen einer Degeneration des peripher motorischen Neurons beschreiben (37, 36, 6, 19, 24, 14, 18, 22, 13). Die Sensibilität bleibt im allgemeinen verschont. Dissoziierter Sensibilitätsaus-

fall ist nur ein einziges Mal erwähnt worden. Störungen des Sensoriums sind nicht bekannt. Psychische Veränderungen sind anscheinend selten. Das Leiden scheint unaufhaltsam progredient zu verlaufen.

Defekte der Schweißsekretion werden bei etwa jedem dritten Patienten mit IOH beschrieben, kommen aber auch bei sekundärer orthostatischer Hypotension vor, z. B. infolge Tabes dorsalis oder Diabetes mellitus, ausgenommen orthostatische Hypotension bei Nebenniereninsuffizienz (39). Ein handschuh- bzw. strumpfförmiges Verteilungsmuster mit meist doppelseitigen Ausfällen scheint typisch zu sein, ähnlich wie nach paravertebraler Sympathektomie (9, 31).

B. Neuropathologische Befunde

Die in der Literatur beschriebenen histopathologischen Befunde sind nicht einheitlich (6). Teils sind Veränderungen im Sinne der olivo-ponto-cerebellären Atrophie festgestellt worden, teils solche der striatonigralen Degeneration oder der Parkinson'schen Krankheit, meist in Kombination mit degenerativen Alterationen im Gebiet autonom-vegetativer Zentren.

Vanderhaeghen et al. (43) unterscheiden zwei Typen: Bei der ersten, meist als Shy-Drager-Variante bezeichneten Form mit ausgeprägten neurologischen Ausfällen liegt eine präsenile Atrophie mehrerer neuronaler Systeme vor; bei der zweiten Form, die weniger hervorstechende neurologische Symptome aufweist und meist ältere Leute betrifft, bestehen Beziehungen zur Parkinson'schen Krankheit.

Unser Fall dürfte sowohl dem klinischen Bild nach als auch den nicht nur auf ein Neuronensystem beschränkten morphologischen Befunden entsprechend der ersten Form zuzuordnen sein. Allerdings sind die histopathologischen Veränderungen in den einzelnen Systemen qualitativ verschieden. Art und spezielle Topographie der Befunde in den Brückenfußkerpen und unteren Oliven sind nicht ganz vereinbar mit dem typischen Muster der olivo-ponto-cerebellären Atrophie (42), die gelegentlich mit IOH verbunden ist.

C. Pathophysiologie der orthostatischen Hypotension

Die Anpassung des Blutdrucks an die aufrechte Körperhaltung erfordert ein Zusammenspiel verschiedener neuraler und humoraler Faktoren, die sich gegenseitig beeinflussen. Die Dehnungsrezeptoren am Sinus caroticus und Aortenbogen sind in diesen Regelkreis ebenso eingeschaltet wie der Plasmaspiegel von Katecholaminen, Renin und Aldosteron. Der physiologische Blutdruckabfall beim Aufrichten aus horizontaler Körperlage dauert erst dann übermäßig lange, wenn afferente, zentrale oder efferente Anteile des sympathischen Nervensystems, welche in den Regelkreis integriert sind, die Impulse nicht mehr ausreichend weiterleiten.

Charakteristisches Merkmal der IOH ist zunächst die exzessive Abnahme des Herzschlagvolumens in aufrechter Körperposition bei gleichbleibender Herzfrequenz. Der Grund für die Verringerung des Herzschlagvolumens ist der verminderte periphere Gefäßwiderstand. Patienten mit paravertebraler supralumbaler Sympathektomie bieten ein ähnliches Bild (10, 13). Die fixierte Herzfrequenz wird als Folge der beeinträchtigten autonom-nervösen Versorgung des Herzens interpretiert. Sie kann auch bei diabeti-

scher und tabischer orthostatischer Hypotension beobachtet werden.

Während körperliche Arbeit, Atropingabe bzw. Eintauchen der Hände in Eiswasser normalerweise eine Tachykardie auslösen und Karotissinus-massage nicht nur zur Bradykardie führt, sondern infolge Hemmung der Vasoconstriktion auch zum Blutdruckabfall (47), fehlen diese Reaktionen bei IOH. Sie fallen aber ganz normal aus, wenn die orthostatische Hypotension sekundärer Art ist und auf einer Nebenniereninsuffizienz, Hypovolämie oder hohem Fieber beruht, da die autonome Innervation des Herzens unter diesen Umständen intakt bleibt.

Ein weiterer Hinweis auf die generalisierte Unfähigkeit der Patienten mit IOH, eine zirkulatorische Homöostase beizubehalten, ergibt sich aus ihrer Überempfindlichkeit gegenüber vasoaktiven Substanzen. Vasopressin und Norepinephrin führen jeweils zu einer starken Hypertension, Nitroglycerin und Oxytocin zu einer überschießenden Hypotension (44, 45). Bei dem hier vorgestellten Kranken bewirkte die Infusion geringer Mengen Norepinephrin einen steilen Anstieg des Blutdrucks (Abb. 4). Daraus folgt, daß die Rezeptoren für Norepinephrin intakt geblieben sein müssen, aber der Barorezeptormechanismus, der einen extremen Blutdruckanstieg verhindern soll, nicht mehr funktionierte. In Abb. 6 ist das Blutdruckverhalten eines anderen unserer Patienten mit IOH auf unterschiedlich hohe Dosen von Norepinephrin dargestellt.

Typisch für IOH ist ferner der während der Exspirationsphase des Valsalavaversuchs auftretende progressive Blutdruckabfall und das Ausbleiben des Overshoot-Phänomens (11) (Abb. 5). Mit diesem Test wird ebenfalls die Funktionsfähigkeit des autonomen Nervensystems kontrolliert: Nach tiefer

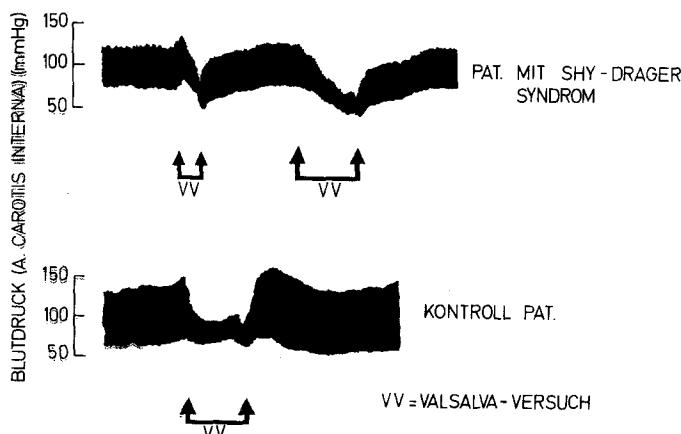


Abb. 5. Valsalva-Versuch. Die obere Kurve zeigt die Reaktion des Blutdrucks in der A. carotis interna beim Valsalva-Versuch einer Patientin mit Shy-Drager-Syndrom, die untere Kurve die Reaktion eines Kontrollpatienten. Bei IOH fehlt nach Beendigung der forcierten Expiration der steile Anstieg des systolischen Blutdrucks mit dem typischen Overshoot-Phänomen

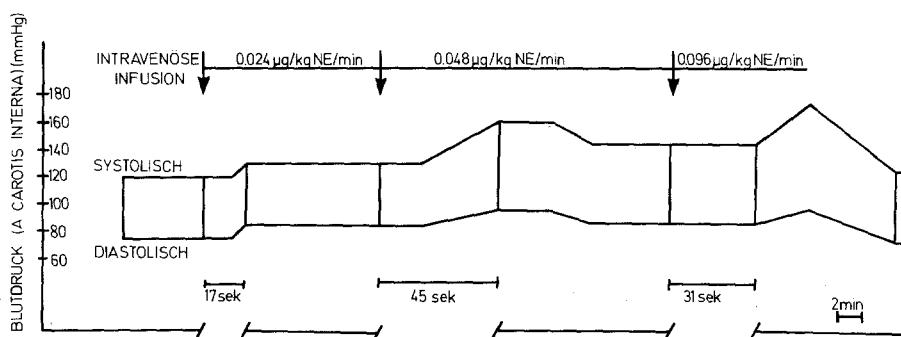


Abb. 6. Norepinephrin-Sensitivitätstest eines Patienten mit Shy-Drager-Syndrom. Drei verschiedene Dosen Norepinephrin wurden nacheinander intravenös injiziert. Die Zeiteinheit der Linie auf der Abszisse ist in Minuten angegeben, die der angehobenen Abschnitte der Abszisse in Sekunden

Inhalation wird mit aller Kraft etwa 7 sec lang ausgeatmet, um während der Periode des erhöhten intrathorakalen Drucks einen konstanten Exspirationsdruck von mindestens 30-40 mm Hg zu halten. Bei gesunden Personen sinkt der Blutdruck zunächst, um dann wieder leicht anzusteigen. Die Herzfrequenz nimmt zu. Mit beendeter Expiration steigt der Blutdruck schnell über den Ausgangswert an (overshoot) (22).

D. Autoregulationsdefekt

Die beeinträchtigte Funktion des autonomen Nervensystems im Rahmen der IOH wirft die Frage auf, ob sich daraus auch Konsequenzen für die Regulation der Hirndurchblutung ergeben. Die autonome Nervenversorgung zerebraler Gefäße ist gesichert (8, 29, 28) und reicht bis zu den Arteriolen in der Größenordnung von 20μ (20, 30, 27). Aus Tierexperimenten ist ferner bekannt, daß mit direkter elektrischer Stimulation der Brücke, der Retikularformation im Mittelhirn, des Thalamus und Hypothalamus ein Anstieg der zerebralen Durchblutung erreicht werden kann (23, 25). Dennoch hat die an verschiedenen Spezies einschließlich des Menschen vorgenommene Ausschaltung zervikaler Abschnitte des Sympathikus zu widersprüchlichen Eindrücken der verschiedenen Autoren geführt im Hinblick auf den Einfluß dieser Maßnahme auf die Regulationsmechanismen der Hirndurchblutung (34, 21, 46, 15). Unsere Untersuchungsergebnisse scheinen jedoch die Annahme einer neurogenen Kontrolle der Hirndurchblutung zu stützen.

Es gibt im internationalen Schrifttum mehrere Arbeiten, die sich mit den Ergebnissen globaler Hirndurchblutungsmessungen an Patienten mit IOH befassen. Wagner & Sokoloff berichten über Patienten, bei denen sie einen zumindest partiellen Verlust der Autoregulation sowie eine verminderte Hirndurchblutung fanden (zit. nach 44). Ähnlich äußern sich Gotoh et al. (12). Meyer et al. beschreiben beim Shy-Drager-Syndrom eine defekte

Autoregulation und heben die ungestörte Reaktion der Hirndurchblutung auf Blutgasveränderungen hervor (26). Caronna & Plum glauben, zwischen Kranken mit IOH infolge präganglionärer und solchen auf Grund postganglionärer Denervation unterscheiden zu können, wobei sie zentralnervöse Ausfälle lediglich bei den ersteren erwarten (5). Die Verfasser haben eine Störung der Autoregulation nur in einem Fall gesehen, dessen orthostatische Hypotension sie auf eine postganglionäre Denervation zurückführen. Drei weitere Patienten mit präganglionärer autonomer Insuffizienz haben dagegen weder eine beeinträchtigte Autoregulation noch eine gestörte CO_2 -Reaktivität gehabt. Eine einzige Arbeit stützt sich auf die Bestimmung der regionalen Hirndurchblutung eines Patienten mit IOH, dessen Autoregulation und CO_2 -Reaktivität als intakt bezeichnet werden (38). Allerdings ist einschränkend hinzuzufügen, daß der neurologische Befund des Kranken bis auf Augensymp tome sonst normal gewesen ist und nicht alle Ursachen einer sekundären orthostatischen Hypotension ausgeschlossen worden sind.

Der defekte Autoregulationsmechanismus, den wir festgestellt haben, steht im Einklang mit den Beschreibungen von Wagner & Sokoloff (zit. nach 44), Meyer et al. (26) und Gotoh et al. (12), widerspricht jedoch den Befunden von Caronna & Plum (5), denn wir haben bei unserem Patienten eine gestörte Autoregulation der Hirndurchblutung nachgewiesen, obwohl eine präganglionäre Denervation des autonomen Nervensystems zu vermuten war. Auch die Ergebnisse der Untersuchungen von Skinhøj et al. können wir nicht bestätigen (38).

Einschränkend muß hinzugefügt werden, daß jede regionale CBF-Methodik am Menschen den bisher ungelösten Nachteil mit sich bringt, daß von außen her die Durchblutung in einem zylindrischen Segment gemessen wird. Dabei werden alle Gewebe und Gefäßanteile im Zylinder erfaßt, welche naturgemäß keine direkte anatomische oder funktionelle Beziehung zueinander haben müssen. Erschwerend kommt hinzu, daß bei der Bestimmung der Hirndurchblutung mit $^{133}\text{Xenon}$ wegen der geringen Halbwertstiefe von der Oberfläche des Zylinders entfernt liegende Anteile weniger Einfluß auf die Auswaschkurve haben als oberflächlich gelegene (16). Somit ist auch jeder regionale CBF-Wert nur ein Mittelwert. Die uns zur Verfügung stehende Methodik der Bestimmung der regionalen Hirndurchblutung erscheint nicht geeignet, eine Korrelation zwischen histopathologischen Befunden und Durchblutungswerten herzustellen. Allerdings existiert z. Zt. kein anderes Verfahren, welches die regionale Hirndurchblutung beim Menschen mißt.

Wie andere Autoren haben wir einen mit $1,10 \text{ ml}/100 \text{ g} \cdot \text{min} \cdot \text{mm Hg}$ normalen CO_2 -Reaktivitätsfaktor für die gesamte Hemisphäre errechnet (32). Dennoch war über einzelnen Arealen eine Einschränkung der Reaktionsfähigkeit auf Veränderungen der Blutgase zu messen, wobei dahingestellt bleiben muß, ob die Grundkrankheit daran Schuld war oder vorausgegangene Ischämie-episoden, die jedoch bis auf Synkopen nicht als erwiesen gelten können. Tierexperimentelle Befunde lassen vermuten, daß das sympathische Nervensystem die Reaktionsfähigkeit zerebraler Gefäße auf Änderungen des paCO_2 beeinflußt (39a).

Bemerkenswert ist, daß der Autoregulationsdefekt unseres Patienten von Areal zu Areal sehr verschieden ausgeprägt war. Eine autonome Denervation braucht jedoch auch nicht unbedingt alle Gefäße gleichzeitig und gleich

schwer zu erfassen. Dies würde bedeuten, daß sukzessive Bestimmungen der Hirndurchblutung im Laufe der Zeit nicht immer dieselben Daten ergeben müßten. Die manchmal divergierenden Meßergebnisse einiger Autoren könnten damit erklärt werden, daß sie Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien betrafen. Im übrigen ist es noch vollkommen ungewiß, ob überhaupt sämtliche Hirngefäße einer zentral neurogenen Kontrolle unterliegen und ob es eine regionale Repräsentation des zerebralen Gefäßbaums im Hirnstamm gibt. Wir sind der Ansicht, daß die IOH bei unserem Patienten zu einem partiellen Verlust der Autoregulation geführt hat.

Dem Schrifttum zufolge scheint die Variationsbreite der Krankheit nicht gering zu sein, denn es werden nicht nur Patienten mit ernsten neurologischen Ausfällen ohne deutliche Störung der Autoregulation beschrieben, sondern auch andere, bei denen ein Verlust der Autoregulation im Vordergrund steht, während fokale neurologische Symptome kaum nachweisbar sind.

E. Therapeutische Aspekte

Die Therapie des Shy-Drager-Syndroms ist in Anbetracht des unaufhaltsam fortschreitenden Charakters des Leidens auf lange Sicht hin unergiebig und kann nur symptomatisch sein. Die einfachsten Maßnahmen sind: Lagerung des Kopfes in leicht angehobener Position während der Morgenstunden, langsamer Wechsel der Körperhaltung beim Aufstehen in Verbindung mit der Benutzung elastischer Strümpfe und in schweren Fällen auch dehnbarer Abdominalbinden. Bei extrem orthostatischer Blutdruckentgleisung wird von manchen Autoren die Verwendung eines Druckanzugs vorgeschlagen, ähnlich wie ihn Astronauten tragen.

Zur medikamentösen Therapie ist 9- α -Fluorhydrocortison empfehlenswert (17, 35). Das Mittel führt infolge Wasserretention zu einem Anstieg des Blut- und Herzzeitvolumens. Initialdosis ist gewöhnlich 1 mg peroral 2 x tgl. Sie muß solange beibehalten werden, bis der Blutdruck in aufrechter Körperposition konstant bleibt. In den meisten Fällen ist ein Effekt erst nach 4-5 Tagen zu erwarten. Eine Korrektur der Dosis kann von Zeit zu Zeit notwendig sein. Der Patient muß sich daran gewöhnen, den Blutdruck mehrmals täglich selbst zu messen und eine Tabelle anzulegen. Gleichzeitig sollte eine mit Salz angereicherte Diät eingehalten werden.

Ein Behandlungsversuch mit L-Dopa bietet sich für den Fall eines Parkinson-Syndroms an (7). Der Einsatz von L-Dopa ist pharmakologisch auch deshalb gerechtfertigt, weil der Gehalt des Liquor cerebrospinalis an Katecholaminen einschließlich Norepinephrin bei IOH vermindert ist und das Gehirn über Enzyme verfügt, die L-Dopa in Norepinephrin verwandeln können (7).

Schließlich kommt die Anwendung von Tranylcypromin (Parnate) aus der Gruppe der Monoaminoxydase-Inhibitoren (MAOI) in Frage (10-20 mg tgl.) (5). Die Verordnung dieser Substanz ist jedoch nur sinnvoll, wenn der Patient gleichzeitig Nahrungsmittel zu sich nimmt, die reich an Tyramin sind, welches aus den sympathischen Nervenfasern Norepinephrin freisetzt (2). Dies wären z. B. Bier, Chiantiwein, Hefeprodukte, alter Käse, Kükenleber, Saubohnen und Schokolade. Tyramin besitzt ungefähr 2-5% der Aktivität des Epinephrins, entfaltet jedoch einen weitaus stärkeren Effekt, wenn

es nicht inaktiviert wird. Der oben genannte MAOI scheint die Inaktivierung zu behindern.

LITERATUR

1. Bannister, R., Ardill, L., Fentem, P.: Defective autonomic control of blood vessels in idiopathic hypotension. *Brain* 90, 725-746 (1967)
2. Bethune, H. C., Burrell, R. H., Culpan, R. H., Ogg, G. J.: Vascular crises associated with monoamine oxidase inhibitors. *Amer. J. Psychiat.* 121, 245-248 (1964)
3. Boticelli, J. T., Keelan, M. H., Rosenbaum, F. F., Lange, R. L.: Circulatory control in idiopathic orthostatic hypotension. *Circulation* 38, 870-879 (1968)
4. Bradbury, S., Eggleston, C.: Postural hypotension. A report of three cases. *Am. Heart J.* 1, 73-86 (1926)
5. Caronna, J. J., Plum, F.: Cerebrovascular regulation in preganglionic and postganglionic autonomic insufficiency. *Stroke* 4, 12-19 (1973)
6. Chokroverty, S., Barron, K. D., Katz, F. H., Del Greco, F., Sharp, J. T.: The syndrome of primary orthostatic hypotension. *Brain* 92, 743-768 (1969)
7. Detre, T. P., Jarecki, H. C.: Modern Psychiatric Treatment. J. P. Lipincott Co., Philadelphia (1970)
8. Falck, B., Nielsen, K. C., Owman, C.: Adrenergic innervation of the pial circulation. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 22 (Suppl. 102) 6 B (1968)
9. Ghrist, D. G.: Postural hypotension. *Proc. Staff Meet. Mayo Clinic* 2, 117 (1927)
10. Goetz, R. H.: The surgical physiology of the sympathetic nervous system with special reference to cardiovascular disorders. *Internat. Abstr. Surg.* 87, 417 (1948)
11. Goldberg, H., Elisberg, E. I., Katz, L. N.: The effect of the Valsalva-like maneuver upon the circulation in normal individuals and patients with mitral stenosis. *Circulation* 5, 38-47 (1952)
12. Gotoh, F., Ebihara, S., Toyoda, M., Shinohara, Y.: Role of autonomic nervous system in autoregulation of human cerebral circulation. *Panminerva Med.* 13, 175 (1971)
13. Grimson, K. S.: Surgical treatment of hypertension. Collective review. *Surg., Gynec., and Obst.* 75, 421-442 (1942)
14. Gurtner, B., Lüthy, F.: Orthostatische Hypotonie als Teilsymptom eines primär-neurologischen Leidens. *Schweiz. med. Wschr.* 94, 296-300 (1964)
15. Harmel, M. H., Hafkenschiel, J. H., Austin, G. M.: The effect of bilateral stellate ganglion block on the cerebral circulation in normotensive and hypertensive patients. *J. Clin. Invest.* 28, 415-418 (1949)
16. Hartmann, A., Alberti, E., Lange, D., Mathew, N. T.: CBF-measurement from three sides: in patients with intracerebral tumors. *Advances in Neurosurgery* (in print) (1975)
17. Hickler, R. B., Thompson, G. R., Fox, L. M., Hamlin, J. T.: III. Successful treatment of orthostatic hypotension with 9-alpha-Fluorohydrocortisone. *New Eng. J. Med.* 261, 788-791 (1959)

18. Hohl, R. D., Frand, B., Schatz, J.: The Shy-Drager variant of idiopathic orthostatic hypotension. *Am. J. Med.* 39, 134-141 (1965)
19. Hughes, R. C., Cartlidge, N.E.F., Millac, P.: Primary neurogenic orthostatic hypotension. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 33, 363-371 (1970)
20. Iwayama, T., Furness, J. B., Burnstock, G.: Dual adrenergic and cholinergic innervation of the cerebral arteries of the rat. An ultrastructural study. *Circ. Res.* 26, 635-646 (1970)
21. James, J. M., Millar, R. A., Purves, M. J.: Observation on the extrinsic neural control of cerebral blood flow in the baboon. *Circulation. Res.* 25, 77-93 (1969)
22. Johnson, R. H., McLellan, D. L., Love, D. R.: Orthostatic hypotension and the Holmes-Adie syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 34, 562-570 (1971)
23. Langfitt, T. W., Kassell, N. P.: Cerebral vasodilation produced by brain-stem stimulation. Neurogenic control vs. autoregulation. *Am. J. Physiol.* 215, 90 (1968)
24. Levis, P.: Familial orthostatic hypotension. *Brain* 87, 719-728 (1964)
25. Meyer, J. S., Teraura, T., Sakamoto, K., Kondo, D.: Central neurogenic control of cerebral blood flow. *Neurology (Minneap.)* 21, 247-262 (1971)
26. Meyer, J. St., Shimazu, K., Fukuuchi, Y., Ohuchi, T., Okamoto, Sh., Koto, A., Ericsson, A. D.: Cerebral dysautoregulation in central neurogenic orthostatic hypotension (Shy-Drager-syndrome). *Neurology (Minneap.)* 23, 262-273 (1973)
27. Nelson, E., Rennels, M.: Neuromuscular contacts in intracranial arteries of the cat. *Science* 167, 301 (1970)
28. Nelson, E., Rennels, M.: Innervation of intracranial arteries. *Brain* 93, 475-490 (1970)
29. Nielsen, K. C., Owman, C.: Adrenergic innervation of pial arteries related to the circle of Willis in the cat. *Brain Res.* 6, 773-776 (1967)
30. Nielsen, K. C., Owman, C., Sporrong, B.: Ultrastructure of the autonomic innervation apparatus in the main pial arteries of rats and cats. *Brain Res.* 27, 25 (1971)
31. Odel, H. M., Roth, G. M., Keating, F. R. jr.: Autonomic neuropathy simulating the effects of sympathectomy as a complication of diabetes mellitus. *Diabetes* 4, 92-98, 19 (1955)
32. Reivich, M.: Arterial pCO_2 and cerebral hemodynamics. *Am. J. Physiol.* 206, 25-31 (1964)
33. Sato, S.: An electron microscopic study on the innervation of the intracranial artery of the rat. *Am. J. Anat.* 118, 873 (1966)
34. Scheinberg, P.: Cerebral blood flow in vascular disease of the brain. *Amer. J. Med.* 8, 139-147 (1950)
35. Schirger, A., Hines, E. A. jr., Molnar, G. D., Thomas, J. E.: Idiopathic orthostatic hypotension. *J. Amer. med. Ass.* 181, 822-826 (1962)
36. Schwarz, G.: The orthostatic syndrome of Shy-Drager. *Arch. Neurol.* 16, 123-139 (1967)
37. Shy, G. M., Drager, G. D.: A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. *Arch. Neurol.* 2, 511-527 (1960)

38. Skinhøj, E., Olesen, J., Strangaard, S.: Autoregulation and the sympathetic nervous system. A study in a patient with idiopathic orthostatic hypotension. In: Ross Russell R. W. (ed.) *Brain and Blood Flow. Proceedings of the Fourth International Symposium on the Regulation of Cerebral Blood Flow*, London, 1970. Pitman Ltd., London, 351-353 (1971)
39. Spingarn, C. L., Hitzig, M. W.: Orthostatic circulatory insufficiency: its occurrence in tabes dorsalis and Addison's disease. *Arch. Int. Med.* 69, 23 (1942)
- 39a. Stone, H. L., Raichle, M. E., Hernandez, M.: The effect of sympathetic denervation on cerebral CO₂ sensitivity. *Stroke* 5, 13-18 (1974)
40. Thomas, J. E., Schirger, A.: Neurologic manifestations in idiopathic orthostatic hypotension. *Arch. Neurol.* 8, 204-208 (1963)
41. Thomas, J. E., Schirger, A.: Orthostatic hypotension. *Med. Clin. North Amer.* 52, 809 (1968)
42. Ule, G.: Über die zentralen Kleinhirnkerne als möglichen Ursprungsort der Kletterfasern. *Z. f. Zellforschung* 46, 286-316 (1957)
43. Vanderhaeghen, J. -J., Périer, O., Sternon, J. E.: Pathological findings in idiopathic orthostatic hypotension. *Arch. Neurol.* 22, 207-214 (1970)
44. Wagner, H. N. jr.: Orthostatic hypotension. *Bull. J. Hopkins Hosp.* 105, 322 (1959)
45. Wagner, H. N. jr., Braunwald, E.: The pressor effect of the antidiuretic principle of the posterior pituitary in orthostatic hypotension. *J. Clin. Invest.* 35, 1412 (1956)
46. Waltz, A. G., Takenori, Y., Regli, F.: Regulatory responses of cerebral vasculature after sympathetic denervation. *Amer. J. Physiol.* 221, 298-302 (1971)
47. Weiss, S., Baker, J. P.: The carotid sinus reflex in health and disease. Its role in the causation of fainting and convulsions. *Medicine* 12, 298 (1933)