

Autonome Störungen bei Polyneuropathien

Max Josef Hilz, Matthias Dütsch, Bernhard Neundörfer¹

ZUSAMMENFASSUNG

□ **Hintergrund:** Eine Reihe von Polyneuropathien geht mit autonomen Störungen einher. Unter ihnen hat die diabetische Neuropathie als die häufigste Neuropathie der westlichen Welt Modellcharakter und kann als Beispiel für die Symptomatologie autonomer Störungen dienen.

□ **Diabetische Neuropathie:** Die klinischen Störungen reichen von pupillären Symptomen, kardiovaskulären Dysfunktionen, wie orthostatischer Hypotonie und Synkopen, über thermoregulatorische, gastrointestinale Symptome, Störungen der Blasen- und Sexualfunktion sowie respiratorische Symptome bis hin zur fehlenden Wahrnehmung von Hypoglykämien.

□ **Andere Neuropathien:** Die vorliegende Übersichtsarbeit beschreibt die klinischen Erscheinungsformen autonomer Störungen bei alkoholischer Neuropathie, beim Guillain-Barré-Syndrom, bei paraneoplastischen Polyneuropathien, bei toxischen Neuropathien, bei den akuten und subakuten autonomen Neuropathien, bei Amyloidose, bei Porphyrie, bei familiärer Dysautonomie, bei HIV-Infektion und bei Botulismus.

Schlüsselwörter: Autonome Neuropathie · Diabetische kardiale autonome Neuropathie · Alkoholische autonome Neuropathie · Akute und subakute autonome Neuropathien

Med Klin 1998;93:533-40.

ABSTRACT

Autonomic Disturbances in Polyneuropathies

□ **Background:** Many polyneuropathies manifest autonomic disturbances. Diabetic neuropathy, the most frequent neuropathy in the western world, serves as model of the symptomatology of autonomic disturbances.

□ **Diabetic Neuropathy:** Clinical symptoms comprise pupillary and cardiovascular dysfunction such as orthostatic hypotonia and syncope, thermoregulatory, gastrointestinal symptoms, disturbances in urogenital and respiratory function and unawareness of hypoglycemia.

□ **Other Neuropathies:** This article also describes autonomic symptoms in alcoholic neuropathy, in Guillain-Barré syndrome, in paraneoplastic polyneuropathies, in toxic neuropathies, in acute and subacute autonomic neuropathy, in amyloidosis, in porphyria, in familiar dysautonomia, in HIV infection and in botulism.

Key Words: Autonomic neuropathy · Diabetic cardiac autonomic neuropathy · Alcoholic autonomic neuropathy · Acute and subacute autonomic neuropathies

Med Klin 1998;93:533-40.

Autonome Störungen treten bei einer Vielzahl von peripheren Neuropathien auf. Der vorliegende Beitrag bietet einen Überblick über die große Bandbreite der klinischen Symptomatik autonomer Funktionsstörungen im Rahmen von Polyneuropathien. Da das autonome Nervensystem die überwiegende Innervationsquelle der viszeralen und vaskulären glatten Muskulatur, der endokrinen und exokrinen Drüsen, des Immunsystems, der inneren Organe sowie bestimmter Bindegewebsanteile ist, spiegelt das breite Spektrum der klinischen Störungen die weitgefächerte Verteilung autonomer Fasern in der Peripherie wider [59]. Autonome Störungen können generalisiert, aber auch auf einen einzelnen Nerv beschränkt auftreten. Klassifikationen können zum Beispiel nach der Ätiologie, dem Verlauf oder der überwiegenden Beteiligung des sympathischen oder parasympathischen Nervensystems erfolgen. Die nach Stober [86] modifizierte Tabelle 1 zeigt den Versuch einer Einteilung nach ätiologischen Kriterien.

Bei dieser Einteilung bleiben zahlreiche Erkrankungen ungenannt, wie etwa autonome Störungen bei der amyotrophen Lateralsklerose, Dysautonomie im hohen Lebensalter, paroxysmale Dysautonomien, wie die paroxysmale Hyperhidrose, das Raynaud-Syndrom oder die Erythromelalgie („angry backfiring C nociceptors“).

Low et al. [51] unterteilen autonome Neuropathien in akute und chronische Formen. Sie unterscheiden weiter zwischen Störungen, die das sympathische und das parasympathische System betreffen, den überwiegend cholinergen Neuropathien, den chronisch distal sympathischen, den rein cholinergen oder den rein adrenergen Störungen.

Anhand der diabetischen autonomen Neuropathie, der häufigsten autonomen Neuropathie der westlichen Welt, soll exemplarisch die Symptomatologie der autonomen Neuropathien dargelegt werden.

¹Neurologische Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. B. Neundörfer).

Eingang des Manuskripts: 31. 10. 1997.

Annahme des überarbeiteten Manuskripts: 23. 3. 1998.

ÜBERSICHT

1. Endokrinologisch-metabolisch
Diabetes mellitus Urämie Hepatopathie Amyloidose Porphyrie
2. Toxisch-nutritiv
Alkoholismus Schwermetallintoxikationen Organische Lösungsmittel Vincristin, Cisplatin Vacor Amiodaron
3. Entzündlich-immunologisch
Guillain-Barré-Syndrom, CIDP Rheumatoide Arthritis Kollagenosen (Lupus erythematodes, Sklerodermie) Akute Pandysautonomie HIV-Infektion Herpes simplex, Mononukleose Salmonella typhi Lepra Chagas-Krankheit Botulismus, Tetanus
4. Hereditär
HMSN Typ I und II Adrenoleukodystrophie GM ₂ -Gangliosidosen Fabry-Disease Dopamin- β -hydroxylasemangel Hereditär-sensible und autonome Neuropathien (HSAN III und IV) Friedreich-Ataxie

Tabelle 1. Ätiologie der autonomen Neuropathien.

1. DIABETISCHE AUTONOME NEUROPATHIE

Diabetes mellitus ist in Industrieländern die häufigste Ursache einer autonomen peripheren Neuropathie. Dabei zählen die autonomen Störungen zu den für den Patienten schwerwiegendsten Beeinträchtigungen seiner Lebensqualität [27].

Angaben zur Häufigkeit der autonomen diabetischen Neuropathie schwanken zwischen 17 und 70% aller Diabetiker, da viele Studien vorselektionierte

1. Dysfunktion der Pupille (zum Beispiel Größe und Hippus)
2. Kardiovaskuläre Störungen
a) Störungen der Herzfrequenz (zum Beispiel Variabilitätseinschränkung) b) Orthostatische Hypotension
3. Thermoregulatorische Störungen
a) Distale Anhidrose b) Geschmacksschwitzen (aberrante Reinnervation?) c) Pathologische vasomotorische Reaktion auf Temperaturänderung
4. Störungen des Gastrointestinaltraktes
a) Ösophagusatonie b) Gastrale und duodenale Atonie c) Gallenblasenatonie d) Diabetische Diarrhö e) Kolonatonie f) Analsphinkterschwäche
5. Urogenitale Störungen
a) Blasenatonie b) Retrograde Ejakulation c) Impotenz d) Weibliche sexuelle Dysfunktion („sexual arousal“-Minderung)
6. Störungen der respiratorischen Kontrolle (zum Beispiel kardiorespiratorische Stillstände)
7. Fehlende Wahrnehmung von Hypoglykämien

Tabelle 2. Klinische Erscheinungsformen der diabetischen autonomen Neuropathie (nach [93]).

Patienten einschließen. Nach Thomas et al. [93] haben bereits 4% der primär insulinpflichtigen Diabetiker bei Diagnostikstellung autonome Störungen. Mit ihrem Auftreten verkürzt sich die Lebenserwartung der Patienten. Nach der Studie von Ewing et al. [19] haben Patienten mit symptomatischer autonomer Neuropathie eine kumulative Fünf-Jahres-Mortalitätsrate von 56%. In dem untersuchten Patientenkollektiv war jedoch eine hohe Anzahl von Patienten mit Niereninsuffizienz enthalten, die für die hohe Mortalitätsrate mitverantwortlich sein dürfte. Nachfolgende Studien berichten über ein geringeres Mortalitätsrisiko für Patienten mit kardialer autonomer Neuropathie, das jedoch über dem von Patienten ohne kardiale autonome Neuropathie liegt [61, 66, 71].

Rathmann et al. [71], die bei ihrer retrospektiven Studie Patienten mit schwerwiegenden mikro- oder makrovaskulären Komplikationen ausgeschlossen haben, nennen eine geschätzte

Acht-Jahres-Überlebensrate von 77% für die Patienten mit kardiovaskulärer autonomer Neuropathie. Dagegen beträgt in dieser Studie die geschätzte Acht-Jahres-Überlebensrate in der Patientengruppe ohne kardiovaskuläre autonome Neuropathie 97%. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Symptomatik autonomer Störungen bei Diabetes mellitus.

□ **Pupillenstörungen:** Der Pupillendurchmesser ist im Sinne einer Miosis über den Altersdurchschnitt reduziert, die spontanen Oszillationen, der sogenannte Hippus, sind aufgehoben [84]. Die Redilatationsgeschwindigkeit des Pupillenlichtreflexes ist reduziert. Pupillenstörungen sind meist bereits in den ersten zwei Jahren nach Auftreten des Diabetes mellitus nachweisbar [70, 83]. Enge Korrelationen zwischen Augenmotilitätsstörungen und anderen Zeichen der autonomen Neuropathie wurden beobachtet [83, 84].

□ **Kardiovaskuläre Störungen:** Das auffälligste klinische Symptom ist die orthostatische Hypotonie [54]. Nach der Definition der American Autonomic Society und der American Academy of Neurology besteht eine orthostatische Hypotonie, wenn der systolische Blutdruck um 20 mm Hg oder mehr oder der diastolische Blutdruck um 10 mm Hg oder mehr abfällt [91]. Im Frühstadium soll eine vagale Denervierung des Herzens im Vordergrund stehen [27]. Die Herzfrequenz ist in Ruhe erhöht, die Herzfrequenzvariabilität ist dabei bereits reduziert. Diese Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität läßt sich besonders deutlich bei forcierter Atmung zeigen (Abbildung 1) [88, 98]. Bei aktivem Aufstehen, dem sogenannten Ewing-Test, ist die sogenannte 30 : 15-Ratio (siehe unten) pathologisch erniedrigt [20]. Nach Untersuchungen von Low et al. [56] sind (distale) sympathische und parasympathische Störungen vergleichbar häufig. ¹²³J-MIBG-SPECT-Untersuchungen bei IDDM-Patienten legen eine frühzeitig auftretende sympathische Dysinnervation des Herzens nahe, die unter Umständen noch vor dem pathologischen Ausfall kardiovaskulärer Funktionstests feststellbar ist [60, 79]. Die mittels SPECT feststellbare sympathische Deinnervation bei neu diagnostizierten Typ-I-Diabetikern ist möglicherweise bei guter metabolischer Kontrolle zum Teil reversibel [80]. Mit zunehmender Denervierung von Herz und Gefäßsystem fehlen beim Aufstehen Kompensationsmechanismen, wie Herzfrequenz- und Kontraktilitätszunahme sowie Vasokonstriktion. Noradrenalin wird bei gleichbleibender Clearance sowohl in Ruhe als auch besonders unter orthostatischer Belastung nur noch vermindert sezerniert [33]. Die Patienten klagen beim Aufstehen über Schwindel, Flimmersehen, Nackenschmerzen, Schwächegefühl, oder sie erleiden Synkopen. Weitere kardiovaskuläre Auffälligkeiten sind Kardiomyopathien, verminderte Myokardkontraktilität, schmerzlose Ischämien u. a. [21, 62, 103]. Korrelationen zwischen der kardialen autonomen Neuropathie und pathologischen QT-Intervallen wurden beschrieben [37].

Zur Diagnose der kardialen diabetischen Neuropathie werden die Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität

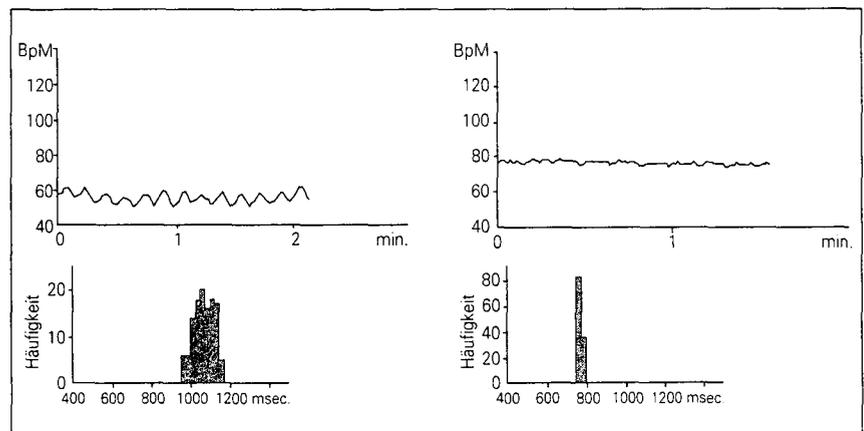


Abbildung 1. Aufzeichnung der R-R-Intervalle während tiefer 6/Minute-Atmung aus dem Elektrokardiogramm eines gesunden Probanden (links oben) und eines Patienten mit diabetischer autonomer Neuropathie (rechts oben). Links unten ist das Histogramm der Verteilung der R-R-Intervalle eines gesunden Probanden, rechts unten das Histogramm des Patienten mit diabetischer autonomer Neuropathie dargestellt. Deutlich zu erkennen ist der Unterschied in der Variabilität der R-R-Intervalle sowie in ihrer prozentualen Verteilung.

während des Valsalva-Manövers, während forcierter 6/Minute-Atmung, nach aktivem Aufstehen, während des „Sustained-handgrip“-Tests sowie die Blutdruckreaktion nach Aufstehen herangezogen.

An der Reaktion auf das Valsalva-Manöver, bei dem mit einem Druck von 40 mm Hg über 15 Sekunden in ein Mundstück geblasen werden muß, sind parasympathische und sympathische Leitungsbahnen beteiligt. Bei Gesunden rechnet man mit einer Bradykardie in der vierten (letzten) Phase des Versuchs sowie mit einem Anstieg des arteriellen Blutdrucks in der zweiten und der vierten Phase. Zur Beurteilung wird die Valsalva-Ratio herangezogen (längstes R-R-Intervall nach Beendigung des Pressens = Phase 4, kürzestes R-R-Intervall während des Valsalva-Versuchs = Phase 2).

Bei einer Atemfrequenz von sechs Atemzügen pro Minute ist die Variabilität der Herzfrequenz maximal groß. Bei der Einatmung steigt die Herzfrequenz, bei der Ausatmung fällt sie ab. Die Messung der maximalen und minimalen Herzfrequenz während tiefen Atmens dient der Evaluierung des parasympathischen Einflusses.

Richtet man sich aus liegender Position auf, führt dies zu einem Herzfrequenzanstieg, der um den 15. Herzschlag nach dem Aufrichten seinen Höhepunkt erreicht. Danach folgt eine

Abnahme der Herzfrequenz, die um den 30. Herzschlag nach dem Aufrichten maximal ist. Der daraus gebildete Quotient der zugehörigen R-R-Intervalle, die 30 : 15-Ratio, wird zur Beurteilung herangezogen (Ewing-Test). Verschiedene Untersuchungen zeigten allerdings eine große Streubreite des zeitlichen Ablaufs der Herzfrequenzänderungen nach aktivem Aufstehen. Daher wird von einigen Autoren empfohlen, nicht exakt den 15. bzw. 30. Herzschlag für die Berechnung des Quotienten heranzuziehen, sondern den Bereich zwischen Schlag 20 und 40 für das längste und zwischen Schlag 5 und 25 für das kürzeste R-R-Intervall nach dem Aufstehen zu berücksichtigen.

Beim „Sustained-handgrip“-Test soll etwa ein Drittel der individuellen isometrischen Maximalkraft über einen Zeitraum von fünf Minuten aufrechterhalten werden. Dabei steigen normalerweise Blutdruck und Herzfrequenz an. Die Frequenzsteigerung ist zunächst auf eine Reduktion der Vagusaktivität zurückzuführen, aber auch eine sympathische Aktivierung ist ursächlich beteiligt.

Orthostase aus liegender Position innerhalb von drei bis vier Sekunden führt zu einer Zunahme der efferenten sympathischen und einer Reduktion der efferenten parasympathischen Aktivität. Beim Blutdruckmessen nach einer Minute Stehen muß der Arm in Herzhöhe

ÜBERSICHT

horizontal gehalten werden, da bei herabhängendem Arm, bedingt durch den hydrostatischen Druck, ein zu hoher Wert abgelesen werden kann [20].

Zur Beurteilung der genannten kardialen autonomen Funktionstests sollten altersentsprechende Normwerte herangezogen werden (siehe [50, 102]).

Neben sogenannten „Time-domain“-Parametern gewinnen zunehmend „Frequency-domain“-Parameter Bedeutung für die Analyse der Herzfrequenzvariabilität. Die zum Beispiel durch Fast-Fourier-Transformation des EKG-Signals erhaltenen Power-Spektren zeigen neben dem pulsatilem EKG-Signal unterlagerte Schwingungen schneller, mittelschneller und langsamer Frequenzen. Die schnellen Frequenzen werden durch forcierte Atmung aktiviert und reflektieren kardiovagale Aktivität. Die langsamen Frequenzen, die überwiegend sympathische Aktivität reflektieren, werden während des passiven oder aktiven Aufrichtens eines Patienten aktiviert [32].

Die Klassifikation des Ausmaßes der autonomen kardialen Neuropathie basiert auf der Kombination pathologischer Befunde, vor allem der Herzfrequenzvariabilität [20, 101].

Ewing [20] schlägt vor, von einer eindeutigen autonomen Beteiligung auszugehen, wenn zwei der oben genannten Tests pathologisch sind. Von Ziegler et al. [101] wurde eine differenziertere Einteilung unter Berücksichtigung von Vektor- und Spektralanalyse vorgenommen.

□ **Hypo- und Hyperhidrose:** Der thermoregulatorische Schweißtest zeigt eine zunächst strumpf- bzw. handschuhförmige und dann sich allmählich auf den gesamten Körper ausbreitende postganglionäre Anhidrose [5, 23, 40]. Anfangs kommt es insbesondere im Brustbereich zur kompensatorischen Hyperhidrose [31]. Jedoch kann auch eine distale Hyperhidrose – wohl im Sinne einer Spontanaktivität der beteiligten, aber geschädigten Neurone – auftreten. In diesem Zusammenhang ist auch das Geschmacksschwitzen zu nennen, das möglicherweise Folge einer aberrierenden Reinnervation ist [97].

□ **Gastrointestinale Störungen:** Motilität, Sekretion und Absorption können im gesamten Gastrointestinaltrakt be-

einträchtig sein. Gastroparese führt zu Übelkeit, Erbrechen, Blähungsgefühlen und Appetitverlust [27]. Mit den Motilitätsstörungen können eventuell bakterielle Überwucherungen des Magen-Darm-Traktes sowie Gastritis und Ulkusbildung einhergehen [58, 69]. Vornehmlich ist eine Innervationsstörung des Vagus für die Gastroparese anzuschuldigen [11]. Bis zu 60% der Diabetiker klagen über Obstipation. Häufig wird ein Wechsel zwischen Obstipation und profusen, wäßrigen Durchfällen, die besonders nachts auftreten, beobachtet. Gallenblasenmotilitätsstörungen können zur Steinbildung führen [24, 87]. Motilitätsstörungen im Bereich des Ösophagus können neben Schluckstörungen eventuell auch Sodbrennen und Ulzerationen nach sich ziehen [41, 57].

□ **Blasen- und Sexualfunktionen:** Bei 37 bis 50% der Diabetiker können Symptome einer vesikalen Dysfunktion festgestellt werden, und bei bis zu 87% der insulinabhängigen Diabetiker finden sich Hinweise auf eine gestörte Physiologie der Blasenfunktion [2, 18]. Verzögerte und verlangsamte Miktionsintervalle und unvollständige Blasenentleerung sind die häufigsten Beschwerden [2, 9]. Als Folge der Detrusorareflexie und der Restharnbildung kommt es zu aufsteigenden Harnwegsinfekten. Diese tragen zu einem rascheren Fortschreiten der Niereninsuffizienz bei [18].

30 bis 75% der männlichen Diabetiker berichten über Impotenz, eines der frühesten Symptome der diabetisch autonomen Neuropathie [43]. Viele Patienten, die lediglich über Impotenz klagen, zeigen dabei autonome Störungen anderer Organsysteme [19]. Die Impotenz ist überwiegend auf Störungen der parasympathischen und sympathischen Innervation der Corpora cavernosa und zum Teil auf ein sensibles Defizit im Bereich des Nervus dorsalis penis zurückzuführen. Innerhalb von zwei Jahren nach Auftreten erster Beschwerden ist die Impotenz zumeist komplett. Von vaskulären Störungen, zum Beispiel infolge eines Verschlusses der Arteria pudenda interna, können neurogene Störungen mittels Papaverininjektion unterschieden werden. Nur bei der neurogenen Störung wird Papaverin eine Erektion bewirken. Eine organisch

verursachte Impotenz muß angenommen werden, wenn Tumescenzmessungen in drei aufeinanderfolgenden Nächten keinen Anhalt für eine Erektion ergeben haben. Vaskuläre Störungen können durch Vergleich des penilen Blutdrucks mit dem systolischen Druck am Oberarm diagnostiziert werden [38]. Psychogene Störungen sind eher selten, müssen jedoch ausgeschlossen werden.

□ **„Diabetischer Fuß“:** Der „diabetische Fuß“ mit chronischen Plantarulkera und chronischer Osteomyelitis macht häufig eine Amputation notwendig. Für die Entstehung des „diabetischen Fußes“ werden mehrerer Faktoren verantwortlich gemacht: mikro- und makrovaskuläre Erkrankung, pathologische Verteilung des Blutflusses, periphere Neuropathie, autonome Neuropathie, Infektionen und physischer Streß [16, 81, 95]. Verschiedene Studien haben gezeigt, daß trotz dieser vielfachen pathogenetischen Faktoren umfassende Patientenaufklärung über adäquate Fußpflege, Betreuung und Untersuchungen die Häufigkeit trophischer Ulzera deutlich reduzieren und damit auch die Zahl der nötigen Amputationen verringern [10, 16, 81].

□ **Respiratorische Störungen:** Hypoxie und Hyperkapnie lassen nach dem Ergebnis einiger Studien die normale, reflektorische Hyperventilation zum Teil vermissen [85, 99]. Im Schlaf wurden bei Diabetikern gehäufte Apnoephasen beobachtet. Ebenso treten Störungen des Atemmusters und gestörte Beziehungen zwischen Herzfrequenz und Atemfrequenz auf [17].

□ **Fehlende Wahrnehmung von Hypoglykämien:** Hypoglykämien induzieren beim Gesunden ausgeprägte autonome Reaktionen, wie Schweißausbruch, Zittern, Tachykardie, Hungergefühl und Unruhe. Fehlendes Empfinden von Hypoglykämien kann bei bis zu 10% der insulinabhängigen Diabetiker innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung auftreten [89]. Bei Vorliegen einer autonomen Neuropathie ist die Adrenalinausschüttung während der Hypoglykämie häufig reduziert [29]. Die unzureichende Reaktion auf eine Hypoglykämie kann jedoch auch auf eine gestörte zerebrale Hypoglykämieer-

kennung zurückzuführen sein [30]. Alternativ könnte ein selektiv gestörter zentraler und peripherer autonomer Mechanismus, der für Adrenalinausschüttung und Gegenregulation bei Hypoglykämie sorgt, als Ursache zugrunde liegen [34].

2. ALKOHOLISCHE AUTONOME NEUROPATHIE

Parasympathische Funktionsstörungen stehen bei chronischem Alkoholmißbrauch im Vordergrund. Während orthostatische Hypotonie eher selten auftritt, haben die Patienten oft einen bereits in Ruhe erhöhten arteriellen Blutdruck, das QTc-Intervall des EKG ist häufig verlängert. Barter et al. [6] fanden bei 64% der von ihnen untersuchten Alkoholiker mit Leberzirrhose eine Neuropathie des Nervus vagus. Die Läsion des Vagus erklärt Bluthochdruck, EKG-Veränderungen mit beeinträchtigten kardiovagalen Reflexen und klinische Symptome, wie Heiserkeit und Schluckstörungen [55, 65].

Das thermoregulatorische Schwitzen ist meist in einer handschuh- bzw. sockenförmigen Verteilung reduziert [55].

3. GUILLAIN-BARRÉ-SYNDROM

Die am häufigsten auftretenden Merkmale einer autonomen Funktionsstörung des Guillain-Barré-Syndroms bestehen in einer Sinustachykardie und anderen kardialen Arrhythmien, Blutdrucklabilität, Darm- und Blasendysfunktion, pupillomotorischen, sudomotorischen und vasomotorischen Störungen [3, 8, 49, 94]. Lichtenfeld [49] fand Anzeichen sowohl für eine sympathische Überfunktion als auch Unterfunktion. Bluthochdruck (in 61%) und orthostatische Hypotension (in 43%) wurden als Ausdruck einer überschießenden bzw. unzureichenden sympathischen Aktivität angesehen. Paroxysmale Episoden fazialen Flushings, Bradykardie und generalisiertes Wärmegefühl werden als Parameter einer überschießenden parasympathischen Funktion gesehen. Eine parasympathische Insuffizienz wurde bei zwei von 28 Patienten beobachtet, die sich als von einer Karotissinusmassage und Valsalva-Manöver unbeeinflussbare Tachykardie manifestierte. Ropper

et al. [77] schätzten, daß bis zu 65% der Patienten mit typischem Guillain-Barré-Syndrom Merkmale einer autonomen Störung aufweisen. In der Studie von Flachenecker et al. [25] zeigten bis zu 90% der Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom eine subklinische Beeinträchtigung autonomer Funktionen. Tuck et al. [94] stellten fest, daß die Schwere der autonomen Beteiligung nicht mit dem Grad der sensiblen und motorischen Beeinträchtigung korreliert. Dagegen berichteten Flachenecker et al. [25] über eine enge Beziehung zwischen der Einschränkung der motorischen Funktion und dem Auftreten autonomer Beteiligung. Andere Autoren beschrieben ein häufigeres Auftreten autonomer Störungen bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz, schwerem motorischen Defizit und der axonalen Variante des Guillain-Barré-Syndroms [77, 101]. Nur selten treten autonome Störungen im Rahmen einer CIDP oder des Miller-Fisher-Syndroms auf [39]. Mehrere Untersucher bringen die erhöhte Häufigkeit von „Sudden-death“-Fällen bei Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom mit dem Auftreten autonomer Störungen in Zusammenhang [94, 98]. Dem plötzlichen Herztod kann ein temporärer, gegebenenfalls transthorakaler Schrittmacher vorbeugen.

4. PARANEOPLASTISCHE NEUROPATHIEN

Autonome Dysfunktion ist ein seltenes paraneoplastisches Syndrom. Sie kann isoliert oder als Teil einer generalisierten klinischen Störung auftreten. Als klinische Symptome wurden orthostatische Hypotension, Magen-Darm-Beschwerden, Schweißsekretionsstörungen, Mundtrockenheit, Impotenz und Harnverhalt beobachtet [35, 68, 82]. Assoziiert fanden sich kleinzellige Bronchialkarzinome, Pankreaskarzinome, Morbus Hodgkin und Hodentumoren [22, 68, 82, 92, 96]. Die Möglichkeit eines immunologischen Mechanismus bei der Entstehung der paraneoplastischen autonomen Störungen wird durch Fallbeschreibungen über autoptisch festgestellte entzündliche Infiltrate in sympathischen und parasympathischen Anteilen des Nervensystems [48] unterstrichen. Auch das Auftreten von Autoantikörpern gegen neuronales

Gewebe, wie Anti-Hu-Antikörper, stützt diese Hypothese [1, 15].

5. TOXISCHE NEUROPATHIEN

Die Zytostatika Cisplatin, Vincristin und Taxol verfügen über eine unter Umständen erhebliche Neurotoxizität.

Es konnte gezeigt werden, daß Vincalkaloide bei 48 bis 82% der behandelten Patienten zu Beeinträchtigungen der kardiovaskulären Reflexe führen [76]. Im Rahmen einer zytostatischen Therapie mit Vincristin wurde über das Auftreten einer erheblich ausgeprägten orthostatischen Hypotonie, von Abdominalschmerz, Obstipation, paralytischem Ileus und Harnretention berichtet [59]. Auch bei Cisplatin- und Taxoltherapie wurden kardiovagale Dysfunktion und orthostatische Hypotension beobachtet [51, 52].

Das Auftreten autonomer Symptome bei Neuropathien wurde auch bei einer Vielzahl von Industrie- und Umweltgiften (organische Lösungsmittel, Arsen, Quecksilber, Acrylamid u. a.) beschrieben [51, 52]. So kann beispielsweise das Rattengift Vacor neben einer toxischen Wirkung auf Inselzellen des Pankreas innerhalb weniger Stunden ausgeprägte autonome Störungen, wie Hypotension und Ileus, bewirken [51, 52].

6. AKUTE UND SUBAKUTE AUTONOME NEUROPATHIEN

Die charakteristischen Merkmale der von Jung et al. [36] beschriebenen akuten Pandysautonomie bestehen in einem akuten (subakuten) Beginn und einer schweren und ausgedehnten Beeinträchtigung sympathischer und parasympathischer Funktionen unter weitgehender Aussparung von Funktionen, die von somatischen Nervenfasern vermittelt werden. Die sympathische Dysfunktion manifestiert sich als schwere orthostatische Hypotension sowie als Anhidrose. Der Ausfall parasympathischer Funktionen führt zu verminderter Tränen- und Speichelsekretion sowie zu einer gestörten Blasen- und Darmfunktion. Häufig treten abdominelle Schmerzen und andere gastrointestinale Symptome wie frühes Sättigungsgefühl, Aufstoßen, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Koliken, Diarrhö oder auch Wechsel von Diarrhö und Obstipation auf. In den meisten Fällen zeigen die Pa-

ÜBERSICHT

tienten auch eine Herzfrequenzstarre sowie eine gestörte Pupillomotorik [14, 42, 53, 90].

Die Ätiologie der akuten Pandysautonomie ist weitgehend unbekannt, es gibt jedoch Berichte über ein Auftreten nach viralen Infektionen (Herpes simplex, Mononukleose, Röteln oder andere virale Infektionen) [28, 63]. Die im Liquor auftretende zytoalbuminäre Dissoziation legt die Vermutung nahe, daß das Krankheitsbild eine Variante des Guillain-Barré-Syndroms darstellt [53].

7. AMYLOIDOSE

Chemisch werden drei Amyloidtypen unterschieden: Amyloid AL, das von monoklonalen Kappa- und Lambda-Leichtketten gebildet wird, findet sich vor allem beim Plasmozytom. Amyloid AA ist bei chronisch entzündlichen Erkrankungen, wie Osteomyelitis, Tuberkulose und Bronchiektasen, nachweisbar. Amyloid AH ist mit der familiären Amyloidpolyneuropathie (FAP) assoziiert [12].

□ a) **Sporadische systemische Amyloidneuropathie:** Die drei wesentlichen Merkmale bestehen in einer Sensibilitätsstörung vom Typ der sensiblen, oft schmerzhaften „Small-fiber“-Neuropathien mit einem überwiegenden Defizit der Schmerz- und Temperaturwahrnehmung, einer autonomen Dysfunktion sowie der Ablagerung von Amyloid im Gewebe. Die autonomen Symptome treten frühzeitig im Krankheitsverlauf auf und bestehen in orthostatischer Hypotension, Dysphagie durch Amyloidablagerung im unteren Ösophagus, Erbrechen, Diarrhö bzw. Obstipation, Impotenz und Anhidrose [13, 44-46]. Kardiale Beeinträchtigungen schließen das Sick-Sinus-Syndrom, atrioventrikuläre Leitungsstörungen, Kardiomyopathie sowie die kardiovagale Neuropathie ein.

□ b) **Plasmozytomassoziierte Amyloidneuropathie:** Das Auftreten autonomer Symptome ist eher selten. Einige Fallberichte nennen eine „Small-fiber“-Neuropathie. In etwa 15% der Fälle soll eine Amyloidinfiltration peripherer Nerven erfolgen [44].

□ c) **Familiäre Amyloidpolyneuropathie:** Alle Formen der familiären Amyloidpolyneuropathie werden autosomal-

mal-dominant vererbt. Meist liegt eine Punktmutation des Transthyretin-(Präalbumin-)Gens, das auf Chromosom 18 kodiert wird, zugrunde. Die klinische Einteilung der familiären Amyloidpolyneuropathie basiert auf dem Verteilungsmuster der neuropathischen Symptomatik. Die familiäre Amyloidpolyneuropathie I (Portuguese- bzw. Andrade-Typ) beginnt an den unteren Extremitäten. Die autonomen Störungen gleichen denen der sporadischen systemischen Amyloidose [64, 67]. Bei der familiären Amyloidpolyneuropathie II (Indiana-Typ) beginnt die Neuropathie typischerweise an den oberen Extremitäten. Die familiäre Amyloidpolyneuropathie III (Iowa-Typ) beginnt mit einer Neuropathie an den unteren Extremitäten und schließt das Auftreten einer renalen Amyloidose und Magenulzera ein. Die familiäre Amyloidpolyneuropathie IV (finnischer Typ) ist durch Kornealdystrophie und kraniale Neuropathie gekennzeichnet. Diese klinische Einteilung ist durch eine (bio)chemische Klassifikation ersetzt worden. Bei der familiären Amyloidpolyneuropathie I, II und IV kommt es zu transthyretinhaltigen Ablagerungen. Der familiären Amyloidpolyneuropathie III liegen Apolipoprotein-A1-haltige Ablagerungen zugrunde [12].

8. PORPHYRIE

Bei der akut intermittierenden Porphyrie finden sich sowohl Zeichen der autonomen Hyperaktivität als auch des autonomen Versagens. In der Regel überwiegen die Symptome gesteigerter Aktivität des autonomen Nervensystems. Die Patienten leiden unter abdominellen Koliken, Bluthochdruck, Tachykardie, hartnäckiger Verstopfung, Blasenstörungen, Hyperhidrose und Anhidrose. Gelegentlich kann es jedoch auch zum Auftreten einer orthostatischen Hypotension kommen. All diese autonomen Störungen gehen meist dem Auftreten einer peripheren Neuropathie voraus [7, 47, 72, 78].

9. FAMILIÄRE DYSAUTONOMIE (HSAN III)

Als Beispiel für die hereditären autonomen Neuropathien sei die bei Askhenazi-Juden vorkommende, früher Riley-Day-Syndrom genannte, autosomal-re-

zessiv erbliche familiäre Dysautonomie genannt. Die klinischen Erscheinungsformen sind mannigfaltig und in der Regel durch Störungen des autonomen und sensiblen Nervensystems bedingt. Häufig bestehen eine verminderte Tränensekretion und ein geminderter Korneareflex bei kornealer Hypästhesie.

Es zeigt sich eine Reihe parasymphatischer Störungen, wie zum Beispiel Erbrechen, Obstipation oder Diarrhö. Diese gastrointestinalen Störungen sind oft schon unmittelbar nach der Geburt vorhanden und gehen mit respiratorischen Störungen, Hypothermie oder auch Blasenentleerungsstörungen einher. Meist findet man eine stark ausgeprägte orthostatische Hypotension. Daneben können aber auch Phasen auftreten, in denen eine Hypertonie vorherrscht. Besonders in Situationen, die zu starker innerer Erregung führen, ist der Bluthochdruck von exzessivem Schwitzen und fleckigen Erythemen begleitet. Die zum Teil auftretenden plötzlichen Todesfälle werden meist auf kardiale Arrhythmien als Ausdruck der autonomen Störung zurückgeführt.

Die Störung der sensiblen Leitungsbahnen äußert sich außer in der Beeinträchtigung des Geschmackempfindens, die mit einem Fehlen der Papillae fungiformae an der Zunge verbunden ist, auch in einem gestörten Schmerz- und Temperaturempfinden bei einem deutlich reduzierten Anteil von markierten und marklosen Nervenfasern [4, 73, 74, 75].

10. HIV-INFEKTION

Nach HIV-Infektion, beim „Aids related complex“ sowie bei an Aids erkrankten Patienten wurden zahlreiche autonome Störungen mit vorübergehender autonomer Hyperaktivität wie auch parasymphatischen und sympathischen Unterfunktionen beschrieben. Im Vordergrund stehen orthostatische Beschwerden, Synkopen, Störungen der Schweißsekretion und der Blasenfunktion sowie Potenzstörungen. Besserungen nach Gabe von Zidovudin wurden beobachtet [26].

11. BOTULISMUS

Vorwiegend cholinerge Störungen treten durch die Vergiftung mit von Clostridium botulinum besiedelter Nah-

zung auf. Übelkeit, Erbrechen, Ptose, Mund- und Augentrockenheit, paralytischer Ileus, Harnverhalt, weite, lichtstarke Pupillen können Lähmungen der Augen-, Gesichts- und Halsmuskulatur vorausgehen [59].

SCHLUSSFOLGERUNG

Autonome Neuropathien können isoliert oder als Begleiterscheinung anderer Erkrankungen auftreten. Die Symptomatik kann diskret oder im hohen Maße behindernd sein. Die Komplexität der unterschiedlichen Organbeteiligungen läßt sich am deutlichsten am Beispiel der diabetischen autonomen Neuropathie darstellen. Ihre Diagnose stützt sich sehr stark auf kardiovaskuläre Untersuchungen, insbesondere die Beurteilung der Herzfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität unter sympathischen und parasymphatischen Stimulationsmanövern, sowie auf die Beurteilung der Blutdruckreaktion bei aktivem oder passivem Orthostasemanöver.

LITERATUR

- Anderson NE, Rosenblum MK, Graus F, et al. Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology* (NY) 1988;38:1391-8.
- Appell RA, Whiteside HV. Diabetes and other peripheral neuropathies affecting lower urinary tract function. In: Crane RJ, Siroky MB. *Clinical neuro-urology*. Boston-Toronto-London: Little Brown and Co, 1992:365-73.
- Appenzeller O, Marshall J. Vasomotor disturbance in Landry-Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 1963;9:368-72.
- Axelrod FB, Nachtigal R, Dancis J. Familial dysautonomia: diagnosis, pathogenesis and management. *Adv Pediatr* 1974;21:75-96.
- Barany FR, Cooper EH. Pilomotor and sudomotor innervation in diabetes. *Clin Sci* 1956;15:533-40.
- Barter F, Tanner AR. Autonomic neuropathy in an alcoholic population. *Postgrad Med J* 1987;63:1033-6.
- Becker DM, Kramer S. The neurological manifestations of porphyria: a review. *Medicine* (Baltimore) 1977;56:411-23.
- Birchfield RI, Shaw CM. Postural hypotension in the Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 1964;40:149-57.
- Bradley WE. Diagnosis of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1980;92:323-6.
- Borssen B, Bergenheim T, Lithner F. Preventive treatment of foot deformities in type 1 diabetic patients aged 15-50 years—an epidemiological and prospective study. *J Intern Med* 1996;240:219-25.
- Britland ST, Young RJ, Sharma AK, et al. Vagus nerve morphology in diabetic gastropathy. *Diabet Med* 1990;7:770-87.
- Cohen AS. Amyloidosis. In: Wilson J. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw Hill, 1991:1417-21.
- Cohen AS, Rubinow A. Amyloid neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, et al. *Peripheral neuropathy*. 2nd edn. Philadelphia: Saunders, 1984:1866-98.
- Colan RV, Sneed OC, Oh SJ, et al. Acute autonomic and sensory neuropathy. *Ann Neurol* 1980;8:441-4.
- Dalmaj J, Graus F, Rosenblum MK, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine* (Baltimore) 1992;71:59-72.
- DeFronzo RA, Reasner C. The Diabetes Control and Complications Trial Study: implications for the diabetic foot. *J Foot Ankle Surg* 1994;33:551-6.
- Edmonds ME, Watkins BJ. Clinical presentations of diabetic autonomic failure. In: Bannister R, Mathias CJ. *Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*, 3rd edn. Oxford: Oxford Medical Publications, 1993:698-720.
- Ellenberg M. Development of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1980;92:321-3.
- Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980;49:95-108.
- Ewing DJ. Analysis of heart rate variability and other non-invasive tests with special reference to diabetes mellitus. In: Bannister R, Mathias CJ. *Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*, 3rd edn. Oxford: Oxford Medical Publications, 1993:312-33.
- Faerman I, Faccio E, Milej J. Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients. Histologic evidence of their relationship. *Diabetes* 1977;26:1147-58.
- Fagius J, Westerberg GE, Olsson Y. Acute pandysautonomia and severe sensory deficit with poor recovery. A clinical, neurophysiological and pathological case study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1983;46:725-33.
- Fealey RD, Low PA, Thomas JE. Thermoregulatory sweating abnormalities in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1989;64:617-28.
- Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983;98:378-84.
- Flachenecker P, Wermuth P, Hartung H-P, et al. Quantitative assessment of cardiovascular autonomic function in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1997;42:171-9.
- Freeman R, Roberts MS, Friedman LS, et al. Autonomic function and human immunodeficiency virus infection. *Neurology* (NY) 1990;40:575-80.
- Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. In: Korczyn AD. *Handbook of autonomic nervous system dysfunction*. New York: Dekker, 1995:219-34.
- Fujii N, Tabira T, Shibusaki H, et al. Acute autonomic and sensory neuropathy associated with elevated Epstein-Barr virus antibody titre (letter). *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1982;45:656-7.
- Gerich JE, Langlois M, Noacco C. Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetic autonomic neuropathy. *Science* 1973;171:81-2.
- Gerich JE, Mokan M, Veneman T, et al. Hypoglycemia unawareness. *Endocr Rev* 1991;12:356-71.
- Goodman JL. Diabetic anhidrosis. *Am J Med* 1966;41:831-5.
- Hilsted J, Low PA. Diabetic autonomic neuropathy. In: Low PA. *Clinical autonomic disorders*. Boston-Toronto-London: Little Brown & Co, 1993:423-43.
- Hoeldtke RD, Cilmi KM. Norepinephrine secretion and production in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:246-52.
- Hoeldtke RD, Boden G. Epinephrine secretion, hypoglycemia unawareness, and diabetic autonomic neuropathy. *Ann Intern Med* 1994;120:512-7.
- Ivy HK. Renal sodium loss and bronchogenic carcinoma. *Arch Intern Med* 1961;108:47-55.
- Jung RR, Asbury AK, Corbett JL, et al. Pure pandysautonomia with recovery. *Brain* 1975;98:613-36.
- Kahn JK, Sisson JC, Vink AJ. QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:751-4.
- Karacan I. Diagnosis of erectile impotence in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1980;29:334-7.
- Keane JR. Tonic pupils with acute ophthalmoplegic polyneuritis. *Ann Neurol* 1977;2:393-6.
- Kennedy WR, Sakuta M, Sutherland D, et al. Quantitation of the sweating deficiency in diabetes mellitus. *Ann Neurol* 1984;15:482-8.
- Keshavarzian A, Iber FL, Nasrallah S. Radionuclide esophageal emptying and manometric studies in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1987;82:625-31.
- Kirby RS, Fowler CJ, Gosling JA, et al. Bladder dysfunction in distal autonomic neuropathy of acute onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1985;48:762-7.
- Kolodny RC, Kahn CB, Goldstein HH, et al. Sexual dysfunction in diabetic men. *Diabetes* 1974;23:306-9.
- Kyle RA, Bayrd ED. „Primary“ systemic amyloidosis and myeloma. *Arch Intern Med* 1961;107:344-53.
- Kyle RA, Dyck PJ. Amyloidosis and neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, et al. *Peripheral neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1993:1294-309.
- Kyle RA, Kottke BA, Schirger A. Orthostatic hypotension as a clue to primary systemic amyloidosis. *Circulation* 1966;34:883-8.
- Laiwah AC, Macphee GJ, Boyle P, et al. Autonomic neuropathy in acute intermittent porphyria. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1985;48:1025-30.
- Lennon VA, Sas DF, Busk ME. Enteric neuronal autoantibodies in pseudoobstruction with small cell lung carcinoma. *Gastroenterology* 1991;100:137-42.
- Lichtenfeld P. Autonomic dysfunction in the Guillain-Barré syndrome. *Am J Med* 1971;50:772-80.
- Low PA, Denq JC, Opfer-Gehring TL, et al. Effect of age and gender on sudomotor and cardiovascular function and blood pressure response to tilt in normal subjects. *Muscle Nerve* 1997;20:1561-8.
- Low PA, McLeod JG. The autonomic neuropathies. In: Low PA. *Clinical autonomic disorders*. Boston-Toronto-London: Little Brown & Co, 1993:395-421.
- Low PA, McLeod JG. Autonomic neuropathies. In: Low PA. *Clinical autonomic disorders*, 2nd edn. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven, 1997:463-86.
- Low PA, Dyck PJ, Lambert EH, et al. Acute panautonomic neuropathy. *Ann Neurol* 1983;13:412-7.
- Low PA, Walsh JC, Huang CY, et al. The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy. A clinical and pathological study. *Brain* 1975;98:341-56.
- Low PA, Walsh JC, Huang CY, et al. The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy. A clinical and pathological study. *Brain* 1975;98:357-64.
- Low PA, Zimmerman BR, Dyck PJ. Comparison of distal sympathetic with vagal function in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1986;9:592-6.
- Macidern GJ, Horowitz M, Jamieson GG. The effect of domperidone on oesophageal emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Br J Clin Pharmacol* 1985;19:441-4.
- Malecki M, Bien AI, Galicka-Latala D, et al. Reactive gastritis in patients with diabetes with dyspeptic symptoms. *Przeegl Lekarski* 1996;53:540-3, abstract.
- Miyawaki E, Freeman R. Peripheral autonomic neuropathies. In: Korczyn AD. *Handbook of autonomic nervous system dysfunction*. New York: Dekker, 1995:253-82.
- Nagamachi S, Jimouchi S, Nakahara H, et al. 123-I-MIBG myocardial scintigraphy in diabetic patients: relationship to autonomic neuropathy. *Nucl Med Commun* 1996;17:621-32.
- Navarro X, Kennedy WR, Loewenson RB, et al. Influence of pancreas transplantation on cardiorespiratory reflexes, nerve conduction, and mortality in diabetes mellitus. *Diabetes* 1990;39:802-6.
- Nesto RW, Phillips RT. Asymptomatic myocardial ischemia in diabetic patients. *Am J Med* 1986;80:40-7.
- Neville BG, Sladen GE. Acute autonomic neuropathy following primary herpes simplex infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1984;47:648-50.
- Niklasson U, Olofsson BO, Bjeler P. Autonomic neuropathy in familial amyloidotic polyneuropathy. A clinical study based on heart rate variability. *Acta Neurol Scand* 1989;79:182-7.
- Novak DJ, Victor M. The vagus and sympathetic nerves in alcoholic polyneuropathy. *Arch Neurol* 1974;30:273-84.
- O'Brien IA, Mc Fadden JP, Corall RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991;79:495-502.
- Olofsson BO, Andersson R, Furberg B. Atrioventricular and intraventricular conduction in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* 1980;208:77-80.
- Park DM, Johnson RH, Crean GP, et al. Orthostatic hypotension in bronchial carcinoma. *Br Med J* 1972;3:510-1.
- Parkman HP, Schwartz SS. Esophagitis and gastrooduodenal disorders associated with diabetic gastroparesis. *Arch Intern Med* 1987;147:1477-80.
- Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, et al. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984;7:447-53.

ÜBERSICHT

71. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1993;10:820-4.
72. Ridley A, Hierons R, Cavanagh JB. Tachycardia and the neuropathy of porphyria. *Lancet* 1968;2:708-10.
73. Riley CM, Day RL, Greeley DML, et al. Central autonomic dysfunction with defective lacrimation. I. Report of five cases. *Pediatrics* 1949;3:468-78.
74. Riley CM. Familial dysautonomia. *Adv Pediatr* 1957;9:147-90.
75. Riley CM. Familial dysautonomic dysfunction. *JAMA* 1952;49:1532-5.
76. Roca E, Bruera E, Politi PM. Vinca alkaloid-induced cardiovascular autonomic neuropathy. *Cancer Treat Rep* 1985;69:149-51.
77. Ropper AH, Wijdicks EFM, Truax BT. Guillain Barré syndrome. Philadelphia: Davis, 1991.
78. Schirger A, Martin WJ, Goldstein NP, et al. Orthostatic hypotension in association with acute exacerbations of porphyria. *Mayo Clin Proc* 1962;37:7-11.
79. Schnell O, Kirsch CM, Stempflinger J, et al. Scintigraphic evidence for cardiac sympathetic dysinnervation in long-term IDDM patients with and without ECG-based autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1995;38:1345-52.
80. Schnell O, Muhr D, Dresel S, et al. Partial restoration of scintigraphically assessed cardiac sympathetic denervation in newly diagnosed patients with insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus at one-year follow-up. *Diabet Med* 1997;14:57-62.
81. Shaw JE, Boulton AJ. The pathogenesis of diabetic foot problem: an overview. *Diabetes* 1997;46:Suppl 2:S58-61.
82. Siemsen JK, Meister L. Bronchogenic carcinoma associated with severe orthostatic hypotension. *Ann Intern Med* 1963;58:669-76.
83. Smith SA, Smith SE. Reduced pupillary light reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1983;24:330-2.
84. Smith SE, Smith SA, Brown PM, et al. Pupillary signs in diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1978;2:924-7.
85. Soler NG, Eagleton LE. Autonomic neuropathy and the ventilatory responses of diabetics to progressive hypoxemia and hypercarbia. *Diabetes* 1982;31:609.
86. Stober T. *Neurokardiologie*. Weinheim: VCH-Verlag, 1990:76.
87. Stone BG, Cavalier JS, Belle SH. Impairment of gallbladder emptying in diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1988;9:170-6.
88. Sundkvist G, Almer L, Lilja B. Respiratory influence on heart rate in diabetes mellitus. *Br Med J* 1979;1:924-5.
89. Sussman KE, Crout JR, Marble A. Failure of warning in insulin-induced hypoglycemic reactions. *Diabetes* 1963;12:38.
90. Taubner RW, Salanova V. Acute dysautonomia and polyneuropathy. *Arch Neurol* 1984;41:1100-1.
91. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology (NY)* 1996;46:1470.
92. Thomas JP, Shields R. Associated autonomic dysfunction and carcinoma of the pancreas. *Br Med J* 1970;3:32.
93. Thomas PK, Tomlinson DR. Diabetic and hypoglycemic neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, et al. *Peripheral neuropathy*, 3rd edn. Philadelphia: Saunders, 1993:1219-50.
94. Tuck RR, McLeod JG. Autonomic dysfunction in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1981;44:983-90.
95. Uccioli L, Mancini L, Giordano A, et al. Lower limb arterio-venous shunts, autonomic neuropathy and diabetic foot. *Diabet Res Clin Pract* 1992;16:123-30.
96. van Lieshout JJ, Wieling W, van Montfrans GA, et al. Acute dysautonomia associated with Hodgkin's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1986;49:830-2.
97. Watkins PJ. Facial sweating after food: a new sign of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1973;1:583-7.
98. Wheeler T, Watkins PJ. Cardiac denervation in diabetes. *Br Med J* 1973;4:584-6.
99. Williams JG, Morris AI, Hayter RC, et al. Respiratory responses of diabetics to hypoxia, hypercapnia and exercise. *Thorax* 1984;39:529.
100. Winer JB, Hughes RAC. Identification of patients at risk of arrhythmia in the Guillain-Barré syndrome. *Q J Med* 1988;257:735-9.
101. Ziegler D, Dannehl K, Mühlen H, et al. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1992;9:806-14.
102. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, et al. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med* 1992;9:166-75.
103. Zola B, Kahn JK, Juni JE, et al. Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:208-14.

Korrespondenzanschrift:

*Dr. Max Josef Hilz
Neurologische Klinik der Universität,
Schwabachanlage 6,
D-91054 Erlangen,*

*Telefon (+49/9131) 854-444,
Fax -328*

e-mail:

max.hilz@neuro.med.uni-erlangen.de