



Autonom dysfunktion

BJÖRN HOLMBERG

MOTORIKTEAMET

SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

Man född 52

Ork och uthållighet

- När jag promenerar i rask takt – tar kraften slut helt plötsligt i synnerhet vid den allra minsta nivåförändring. Det känns som att andningen inte hänger med. Problemet är värre ju varmare väder det är. Då får jag stanna och böja mig ned och ibland även sitta en stund. Det kan sedan, efter promenaden, ta flera timmar att återhämta sig. Att duscha kallt underlättar.
- Det känns också som att luftrören är för trånga och jag får ta "extra och djupa andetag" för att få luft
- Om jag ska gå uppför en trappa och tänker på att ta djupa andetag hela tiden så går det ofta bättre och jag kanske inte behöver stanna när jag kommer upp.
- Promenerar jag däremot i långsammare takt (tillsammans med min hustru) så får jag stanna tidigare.
- När jag går i en backe så om jag inte saktar ned till ett minimum av fart, och ibland även då, så får jag stanna i backen annars ovanför och det är likadant i trappor
- Ibland faktisk som att problematiken uppstår när jag kommer upp till trappans eller backens topp och stannar till vid en dörr eller annat, då kommer mattheten över mig
- Om jag promenerat i rask takt och måste stanna och då sätter mig på en bänk så får jag ett "tryck " i skrevet, samma sak händer om jag klättrar upp på en stege när jag kommer upp på toppen och stannar, det underlättar då om jag lyfter det ena benet någon eller några pinnar över det andra
- Vid snabba rörelser och tunga lyft tar också orken tvärt slut. Vid tunga lyft är jag fortfarande "lika stark" som tidigare men när jag sätter ner föremålet tar kraften slut och jag får sätta mig ner, ofta bara en kort stund (under en minut)
- Arbete med armarna i högt läge gör också att kraften tar slut och jag får avsluta någon kort stund och sedan kan jag fortsätta
- Det verkar också som att dagar med god sömn ger en bättre dag därpå

Svettningar och hud

- Jag svettas över huvud taget inte någonstans på kroppen, utom att jag kan bli lite fuktig på vänster sida av bålen. Inte ens när jag bastar.
- Jag fick avslag på remiss till hudläkaren och hänvisades till Svettmottagningen. Besökt dem och de säger sig inte arbeta med problematik kring att man inte svettas.
- Konstiga utslag på kroppen

Värden

- Har konstant för högt värde av Kreatinin men man slutade utvärdera ev. problem kring njurarna/binjurarna när jag fick pacemaker.
- Har konstant HB-värde i underkant av rekommenderat värde
- Magen, laktosintolerans? Får även diarréer när jag äter "för mycket"

Urinerings och potens

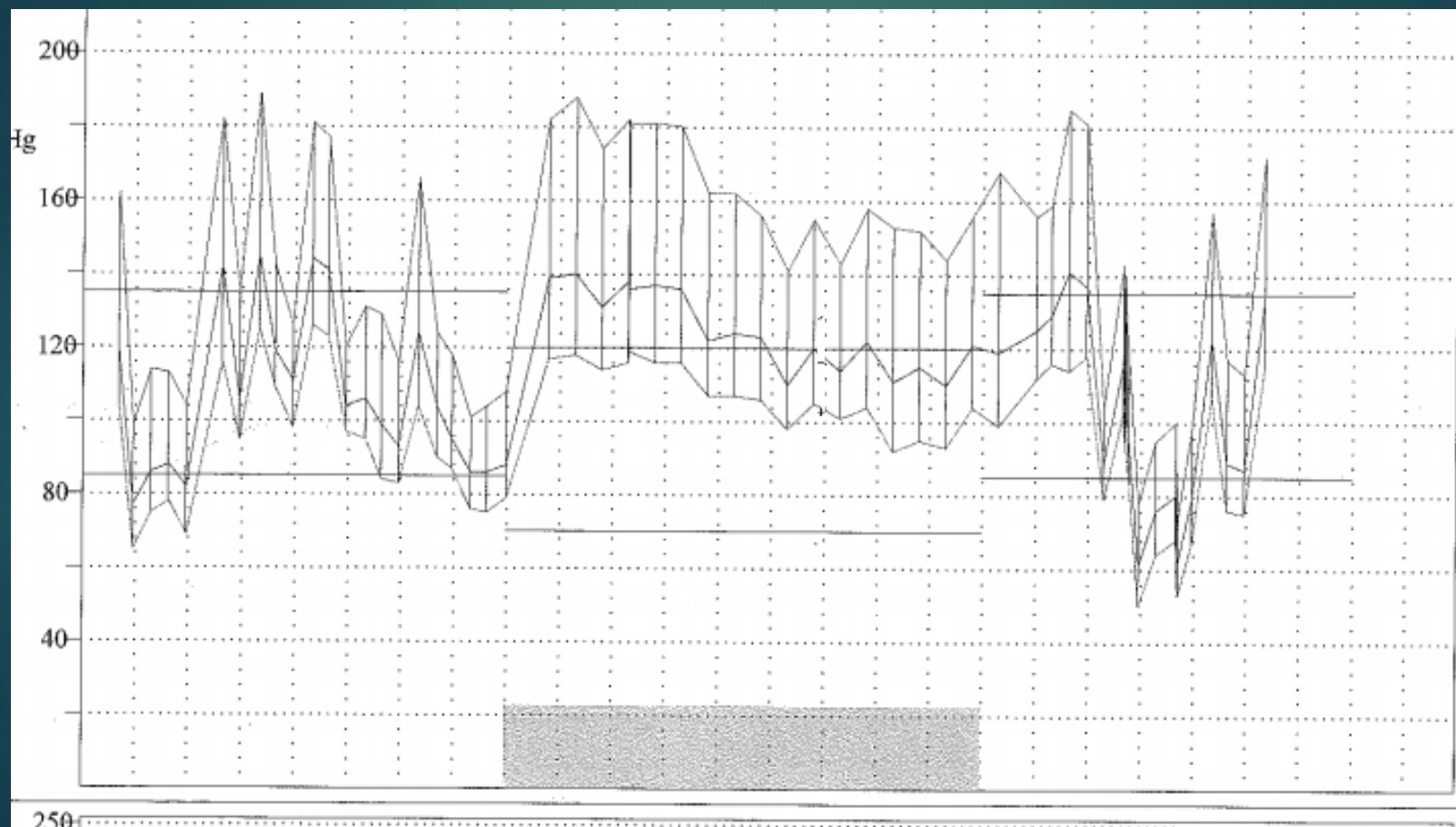
- Undersöktes för 1,5 till 2 år sedan för problem med vattenkastningen, jag måste krysta fram efter en stund. Man konstaterade en dysfunktion men gick inte vidare, varför?
- Potensen bara försvann för några år sedan och även förmågan att få märkbar utlösning

Övrigt

- Minnesproblematiken

24 timmars BT mätning

Björn Holmberg

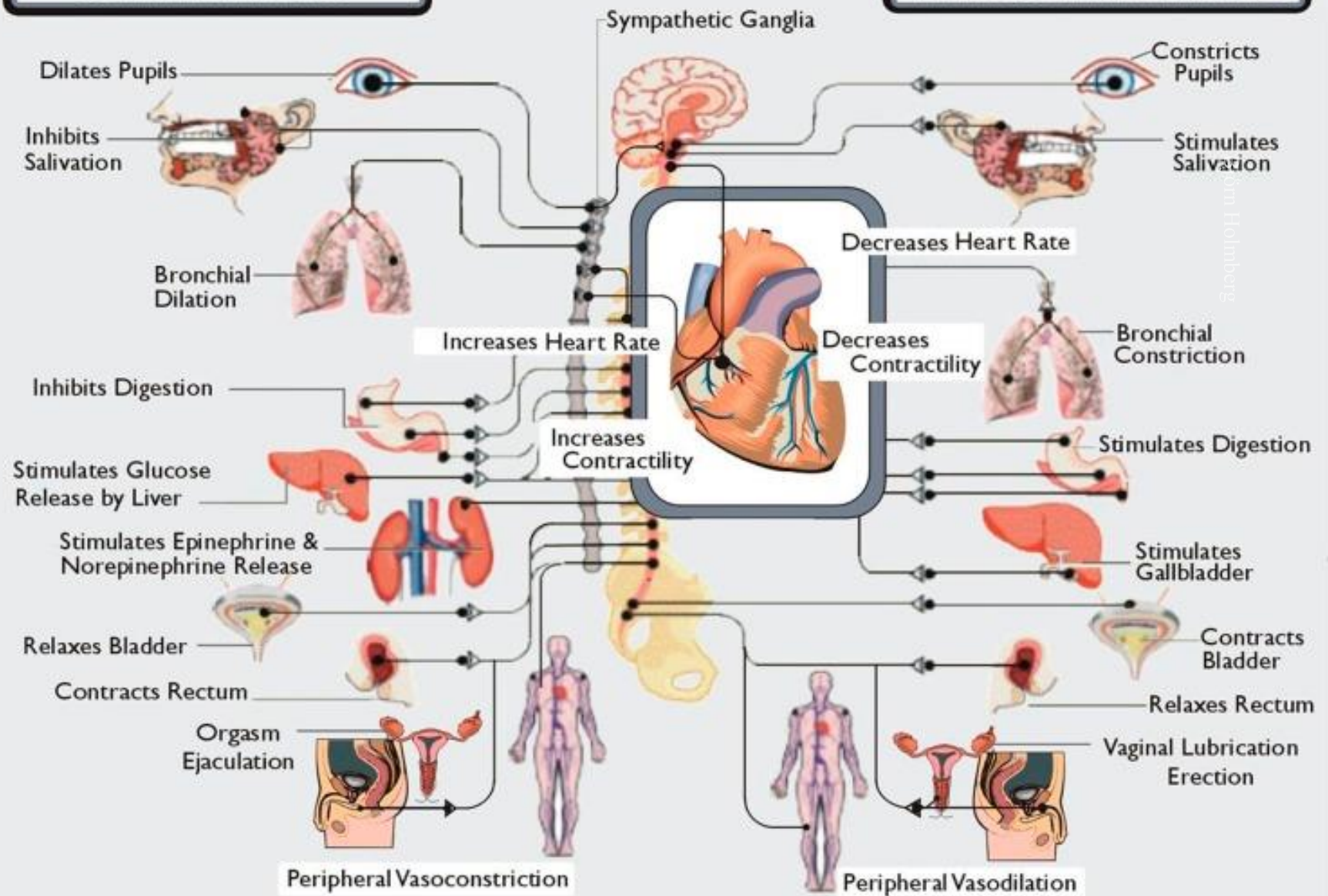


Symtom/kliniska fynd vid dysautonomi

- ▶ Kardiovaskulära
 - ▶ Ortostatisk hypotension
 - ▶ Synkope
 - ▶ Obskurationer
 - ▶ Trötthet, postprandiellt
 - ▶ Kognitiv svikt
 - ▶ Muskelvärk
 - ▶ Värmeintolerans
 - ▶ Illamående
 - ▶ skakighet
 - ▶ Angina
 - ▶ Platypne
 - ▶ Ödem
 - ▶ Nattlig polyuri
- ▶ Övriga
 - ▶ Sexuell dysfunktion
 - ▶ Inkontinens
 - ▶ ofullständig blåstömning
 - ▶ Obstipation
 - ▶ Seborré
 - ▶ Nedsatt pupillreaktion
 - ▶ Avmagring
 - ▶ Dysfagi
 - ▶ Anemi
 - ▶ Svette/Anhidros
 - ▶ Muntorrhet/ hypersalivation
 - ▶ smärta

SYMPATHETIC

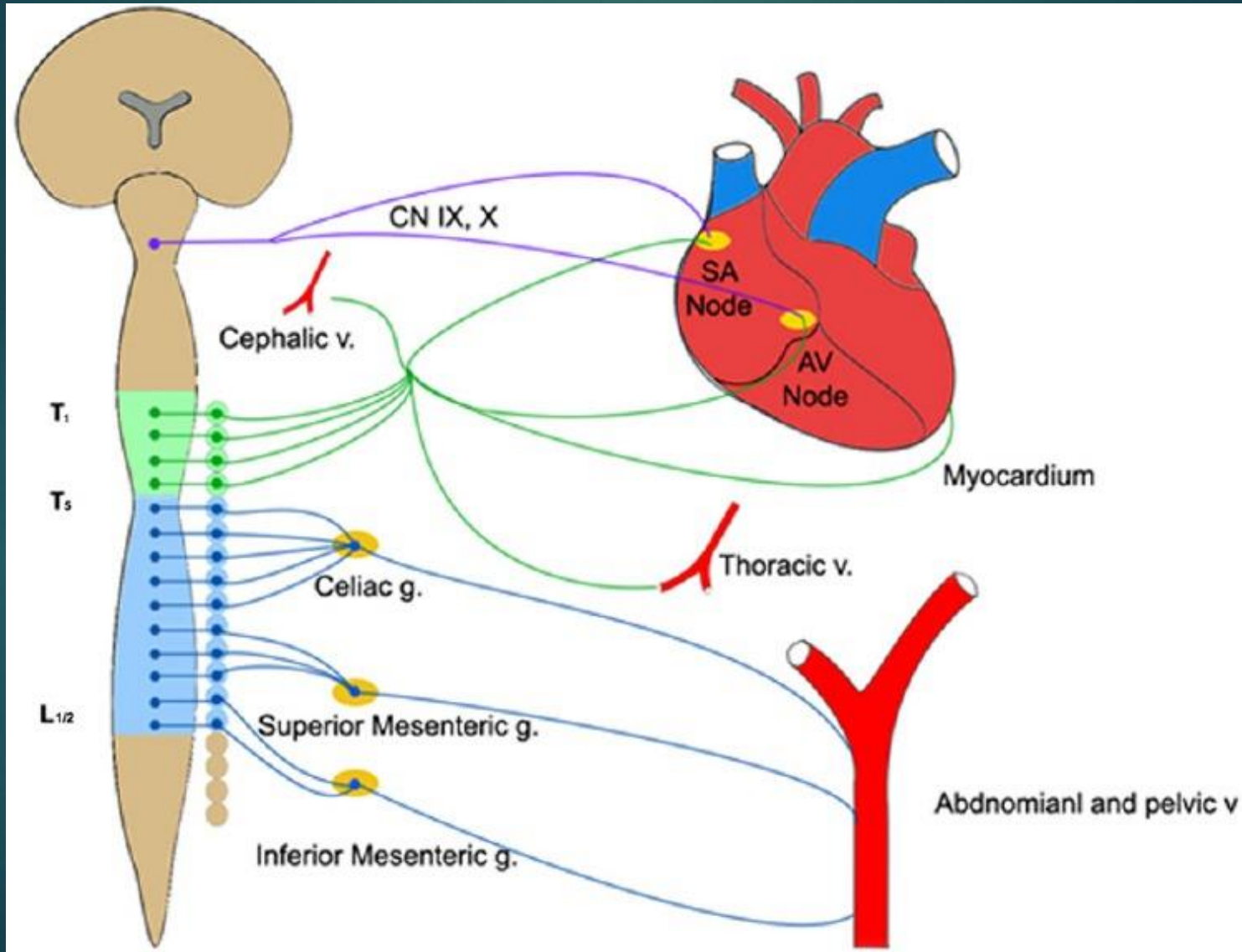
PARASYMPATHETIC



Cardiovaskulär regulation: baroreceptorreflexen

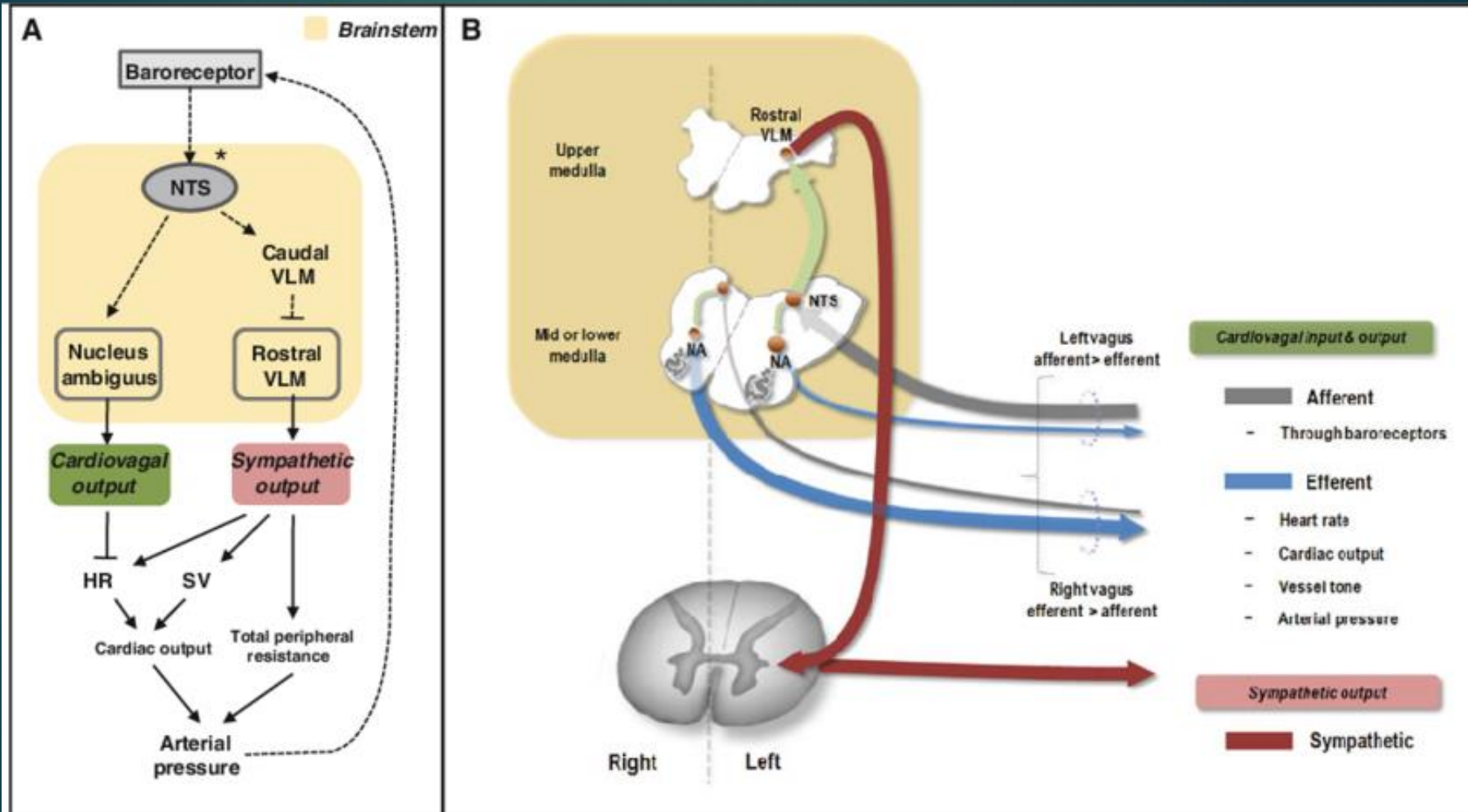
- ▶ Parasympaticus:
 - ▶ hjärtfrekvenssänkning
- ▶ Sympaticus:
 - ▶ inotropi,
 - ▶ ökning av hjärtfrekvens
 - ▶ ökning av perifer resistans/återflöde via kontraktion av arterioler och vener

Baroreceptorreflexen Sharif 2017



Baroreceptorreflexen

Hong et al 2012



Binjurar

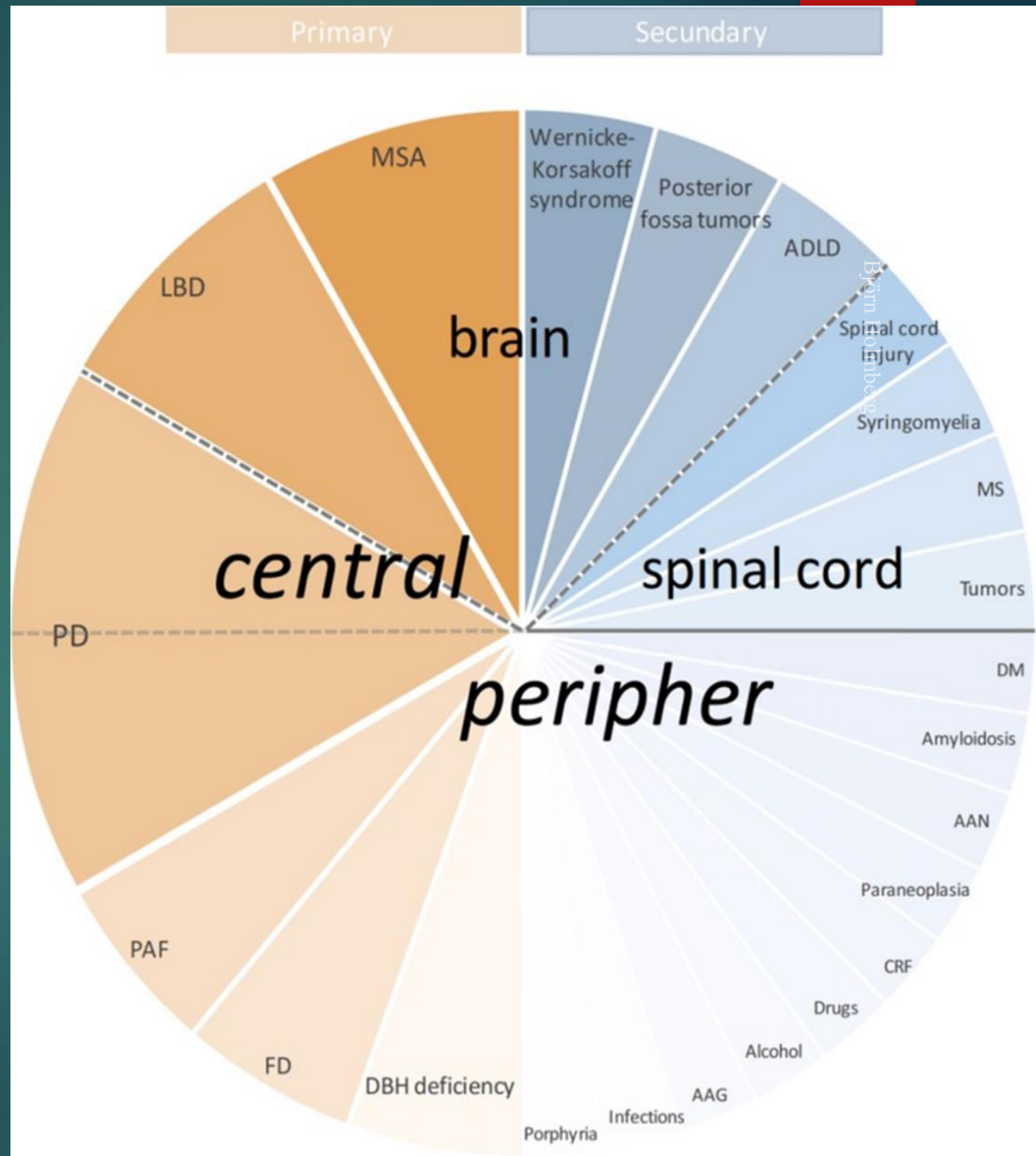
- ▶ Innerveras via Th 5-11
- ▶ Utsöndrar adrenalin, efedrin
- ▶ Ökar
 - ▶ Hjärtfrekvens
 - ▶ inotropi
 - ▶ Vasodilatation i skelettmuskel
 - ▶ Vasokonstriktion i hud
 - ▶ Glucos
 - ▶ Bronkdilatation
 - ▶ Vakenhet
- ▶ Minskar
 - ▶ tarmmotilitet

Det humorala systemet

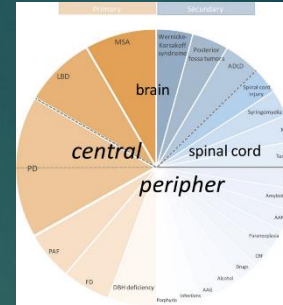
- ▶ Reglerar blodvolym
- ▶ Renin-angiotensin via njurar
- ▶ långsamt

Orsaker till neurogen ortostatisk hypotension

(Eschlböck 2017)



Orsaker...



► Metabola

- Diabetes, (inkl. beh. inducerad)
- uremi
- porfyri
- tiaminbrist

► Inflammatoriska

- GBS
- Lambert Eaton
- Paramaligna (antiganglionic acetylcholine receptor antibodies)
- akut pandysautonomi
- SLE, Sjögrens syndrom

► Toxiska

- alkohol

► Infektiösa

- botulism, difteri, HIV

► Hereditära

- Amyloidos
- Familjär dysautonomi

► Tumör, stroke

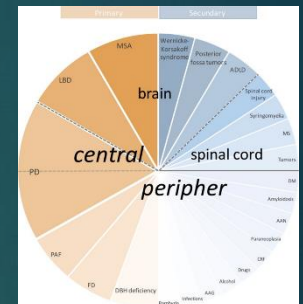
► traumatiska

► POTS

Synukleinopatier

Björn Holmberg

- ▶ Parkinsons sjukdom (PS)
- ▶ Lewy body demens (LBD)
- ▶ Multipel systematrofi (MSA)
- ▶ Pure autonomic failure (PAF)



Neuropatologi

PS, LBD, PAF: centralt och perifert

- ▶ PS, LBD: Hypothalamus, locus coeruleus
- ▶ PS, LBD, PAF:
 - ▶ sympatiska gränssträngen och sympatiska ganglier, binjuror
 - ▶ Vaguskärnan, plexus sacralis, magtarmkanal, blåsa
 - ▶ Hud

Neuropatologi MSA: centralt

Parasympaticus

Vagusjärnan

N. ambiguus

Pregang. neuron

Sympatikus

Medulla

Preganglionära

Intermediolateral
columna

▶ Övrig

▶ Basala ganglier

▶ Frontal cortex

▶ cerebellum

▶ Serotonerga

▶ Mesopontina

▶ Hypotalamus

▶ Vit substans

Klinisk bedömning

Anamnes vid misstänkt ortostatisk hypotension

- ▶ Har Du svimmat?
- ▶ Besväras Du av något av följande i stående
 - ▶ Yrsel
 - ▶ Synstörningar
 - ▶ andningssvårigheter
 - ▶ Svaghet ben, knäsvaghet
 - ▶ nackvärk
- ▶ Förbättras dessa symtom när Du sätter Dig?
- ▶ Är besvären värre på morgonen eller efter måltid?
- ▶ Har Du fallit nyligen?
- ▶ Några andra symptom i stående eller efter 3-5 min som blir bättre när Du sitter?

Ytterligare anamnes och status

- ▶ Svett
- ▶ Saliv
- ▶ Esofagus
- ▶ Ventrikel
- ▶ Tarm
- ▶ vattenkastning
- ▶ Sexuell dysfunktion
- ▶ smärta
- ▶ viktnedgång
- ▶ neurologstatus
- ▶ reflexer
- ▶ Cold dusky blue hands
- ▶ Ödem
- ▶ Pupiller
- ▶ Ptos
- ▶ Med mera.....
- ▶ Relation till on-off
- ▶ Läkemedel, relation till intag

Blue cold dusky hands



Utredning av dysautonomi

PS, MSA, LBD, PAF

- ▶ rutinprover
- ▶ BT på morgonen, BT ligg o stå, BT efter måltid , BT vid symptom, resurin
- ▶ Autonoma test
- ▶ MR, imaging
- ▶ CSF
- ▶ mm

övriga

- ▶ Komplettera med:
 - ▶ Neuronala antikroppar
 - ▶ Infektion
 - ▶ metabola
 - ▶ Malignitetsutredning
 - ▶ EMG/NHB
 - ▶ Genetiska test
 - ▶ mm

Laboratorietest av dysautonomi

- ▶ **Hjärtfrekvensvariabilitet (HRV)**
- ▶ **Ortostatiskt provokation**
- ▶ **24 timmars BT**
- ▶ Valsalva manöver
- ▶ Svett test
- ▶ Cold pressor test
- ▶ Clonidine test
- ▶ Sfincter EMG
- ▶ Hjärtscint
- ▶ Noradrenalin och adrenalin i blod
- ▶ pupillometri

HRV och ortostatisk provokation: indikationer

- ▶ Misstanke om dysautonomi
- ▶ Oklar parkinsonism
 - ▶ skilja mellan lewybody- och tau-orsakad parkinsonism
- ▶ PS, LBD, MSA, PAF
 - ▶ diagnos, behandling, uppföljning
 - ▶ fall, fatigue, kognitiv svikt : alternativ förklaring?
 - ▶ terapibyten och prognosbedömning
 - ▶ kontroll av blodtryckshöjande behandling

NAMN

ID

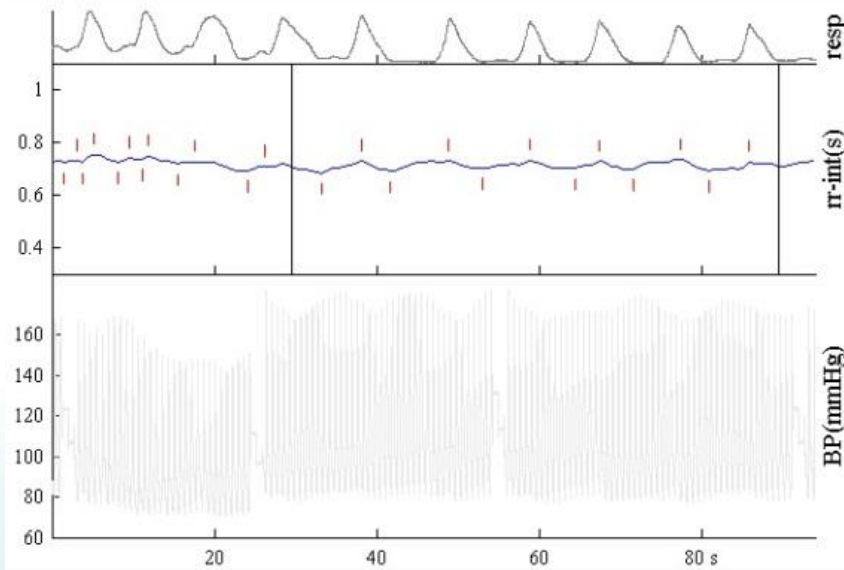
LÄNGD

VIKT

KÖN

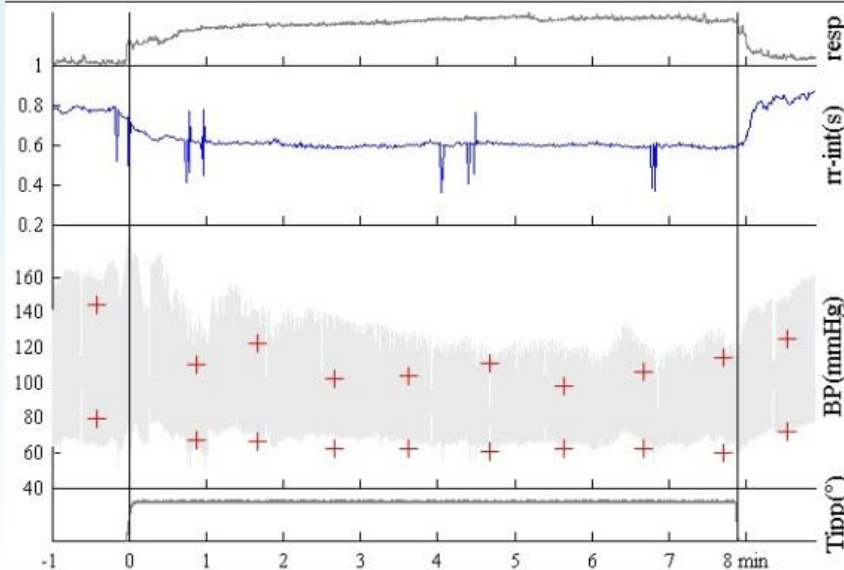
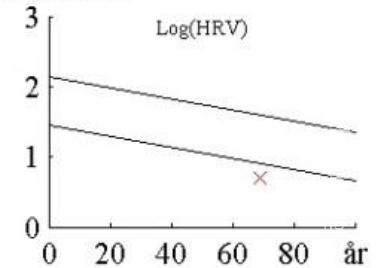
GRUPP

SIGNATUR



DJUPANDNING

HR = 84.4
 HRV = 4.9%
 (patol < 10.4%)



TREND

tid	syst	medel	diast	hr
-00:24	144(100)	101(100)	79(100)	76(100)
00:52	110(76)	81(81)	67(85)	93(122)
01:40	122(85)	85(84)	66(84)	97(128)
02:40	102(71)	75(75)	62(78)	102(134)
03:37	104(72)	76(75)	62(78)	100(132)
04:40	111(77)	78(77)	61(77)	97(128)
05:38	98(68)	74(74)	62(78)	99(130)
06:40	106(74)	77(76)	62(78)	100(132)
07:42	114(79)	78(77)	60(76)	102(134)
08:31	125(87)	90(89)	72(91)	72(95)
(patol		< 93%		)

Definition av

Clinical autonomic failure

- ▶ Blodtrycksfall på minst 30 mmHg systoliskt, respektive 15 mmHg diastoliskt, 3min efter uppresning
- ▶ *och/eller* neurogen blåsrubbning med inkontinens eller ofullständig tömning

(Gilman et al., -98)

Behandling av neurogen ortostatisk hypotension

Risker med cardovasculär dysregulation

Björn Holmberg

- ▶ Ortostatism
 - ▶ Ökad risk för fallolyckor
 - ▶ prognos PS, MSA sämre vid dysautonomi
- ▶ Nattlig hypertension
 - ▶ Oklar betydelse
 - ▶ Njursvikt?
 - ▶ Hjärtförstoring?
 - ▶ Stroke?

Blodtryckshöjande behandling

- ▶ Vinster
 - ▶ Fallprevention
 - ▶ Kognitiv förbättring
 - ▶ Ökad terapeutiskt fönster vid PS, MSA , DLBD
 - ▶ Livskvalitet
 - ▶ Betydelse för prognos?
- ▶ Risker
 - ▶ Ökar liggande hypertoni
- ▶ Använd dagbok, skattningsskalor, BT kontroller

ickefarmakologisk behandling

- ▶ Höjd huvudända ca 20cm
- ▶ Ökat vätske- och saltintag
- ▶ Vila efter mat och på morgonen
- ▶ Manövrer, använda muskelpump
- ▶ Sjukgymnastik
- ▶ Kompressionsbyxor, korsett
- ▶ Små måltider
- ▶ Långsamma uppresningar

Icke farmakologisk beh.

- ▶ Undvik
 - ▶ långvarigt stående
 - ▶ miktions stående
 - ▶ liggande dagtid
 - ▶ Värme
 - ▶ Alkohol
 - ▶ Blodtryckssänkande farmaka dagtid
 - ▶ stress

Farmakologisk BT höjning

- ▶ plasmaexpanderande
 - ▶ Fludrocortisone (Florinef) 0,1mg 1-2 tn
- ▶ Sympaticusstimulerande: tas före frukost, lunch, middag. Ej efter 18
 - ▶ Etilefrin (T Effortil) 5mg 1-2 tabl
 - ▶ Midodrine 2,5 mg 2-4tabl
 - ▶ Threo-DOPS 100mg 1-6 tabl

Midodrine (Gutron)

- ▶ Tabl. 2,5mg, 5mg
- ▶ Alfa-1 agonist
- ▶ Biverkningar: piloerektion, frysningar, klåda, dysuri, liggande hypertension
- ▶ Effektduration 2-3 timmar
- ▶ Gutron på licens
- ▶ Midodrine på recept

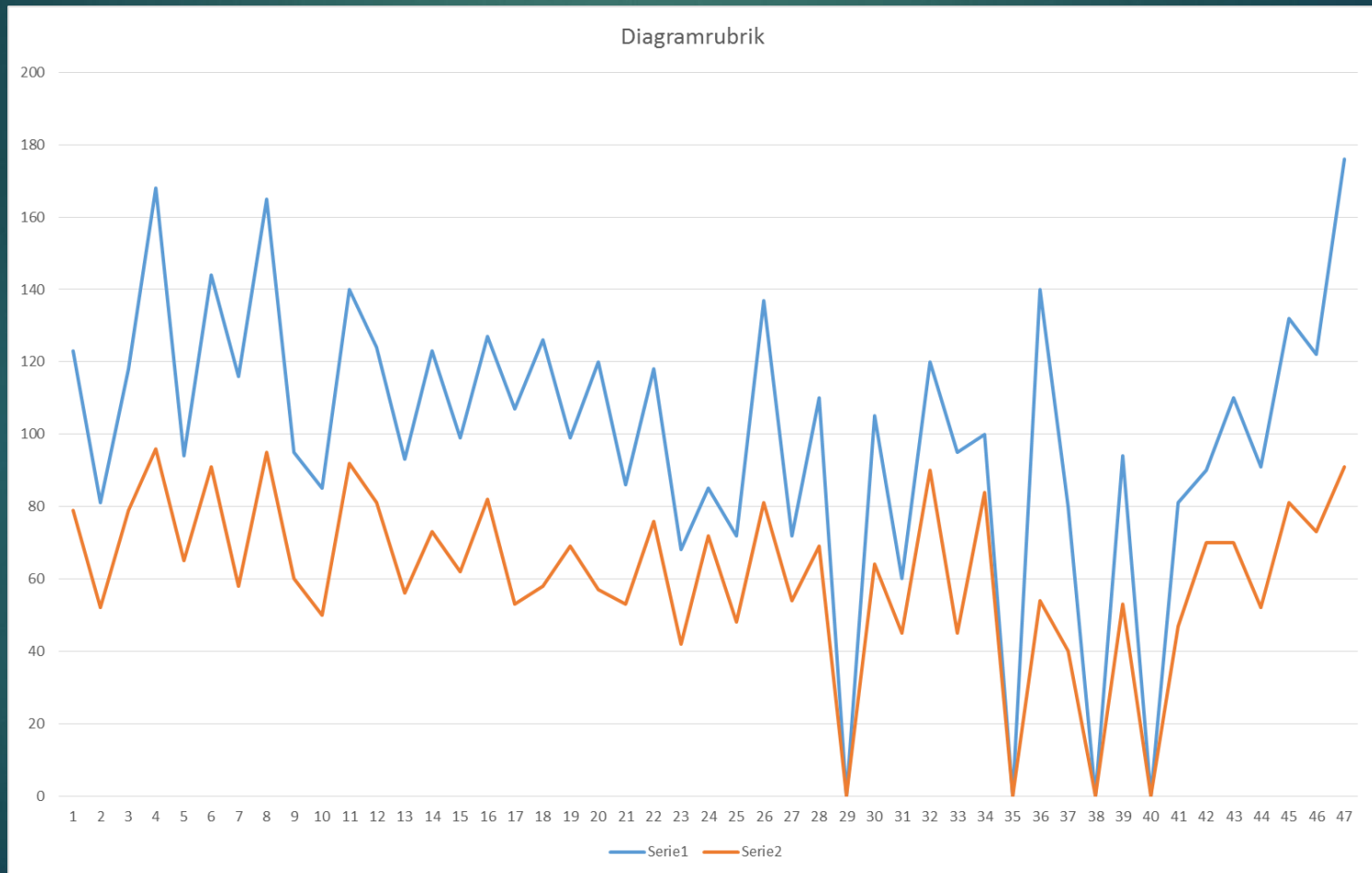
Threo-dops (DOPS, Northera)

Björn Holmberg

- ▶ Licensprep
- ▶ prekursor till noradrenalin
- ▶ 100-600mgx3
- ▶ Effektduration 6 tim

Byte från midoddrine till threo-dops?

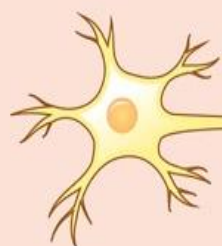
BT ligg o stå x3, dagligen



Ytterligare farmaka mot ortostatism

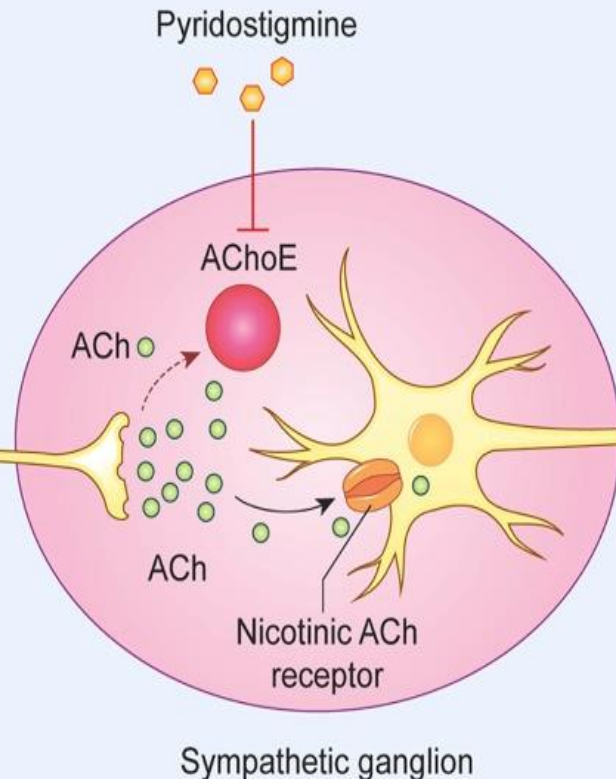
- ▶ Epo
- ▶ Vasopressin
- ▶ pyridostigmin
- ▶ Domperidon
- ▶ NSAID?
- ▶ Clonidine
- ▶ yohimbin

- Activation
- | Inhibition
- - - Breakdown/reuptake



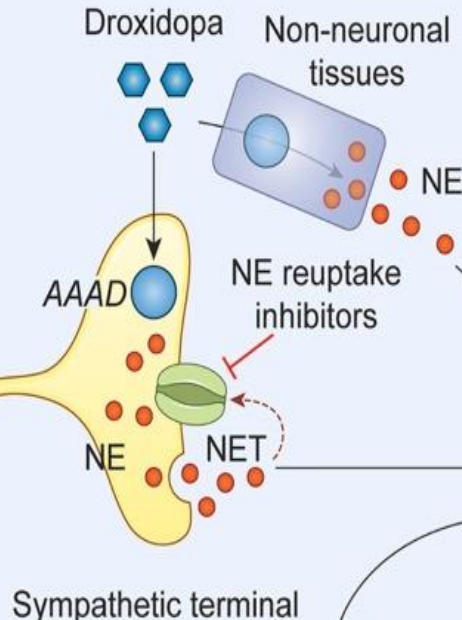
Preganglionic sympathetic neuron

CNS



Sympathetic ganglion

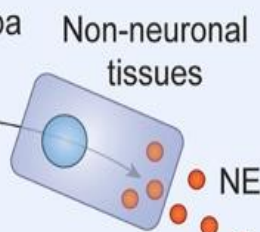
Peripheral sympathetic nervous system



Sympathetic terminal

Neurovascular junction

Midodrine



Non-neuronal tissues

Blood vessel



Björn Holmberg

Fludrocortisone (volume expansion)

α 1-adrenergic receptor

Liggande hypertension

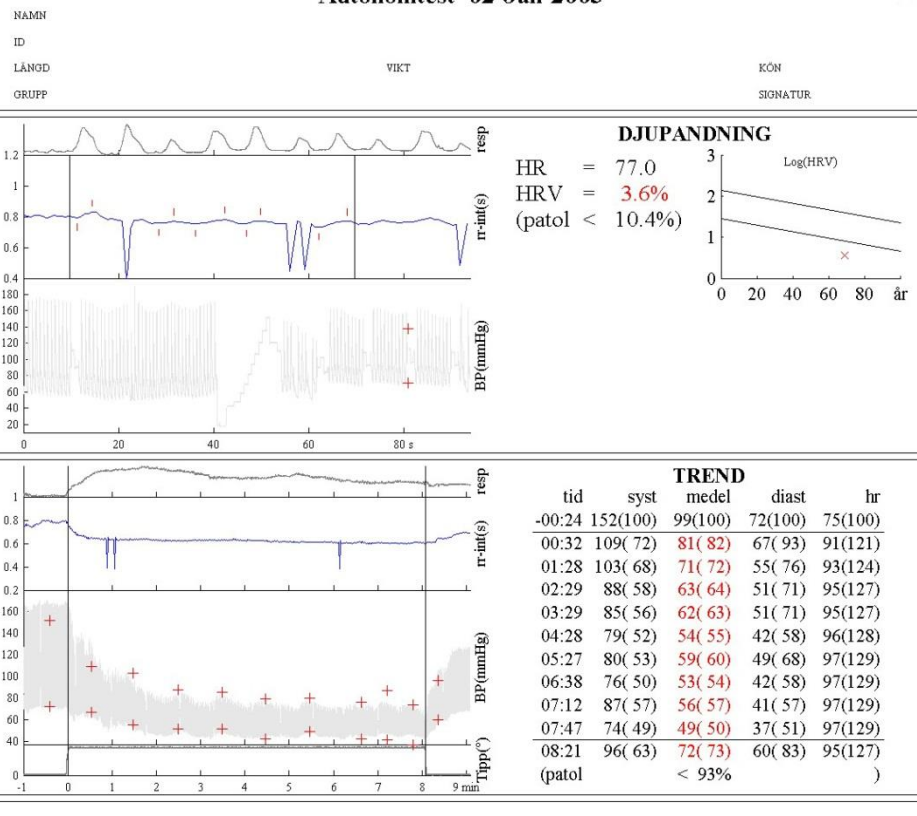
- ▶ $>150/90$
- ▶ Isolerat eller med ortostatism
- ▶ Åtgärd:
 - ▶ Undvik liggande dagtid
 - ▶ Höj huvudända
 - ▶ Mat innan sänggående
 - ▶ Minska sista dos BT höjande
 - ▶ Ca-antagonist tn alt långverkande nitro

Särskilda åtgärder vid samtidig antiparkinsonterapi

Blodtryckssänkande farmaka; avsluta, sänk, jämnna ut..

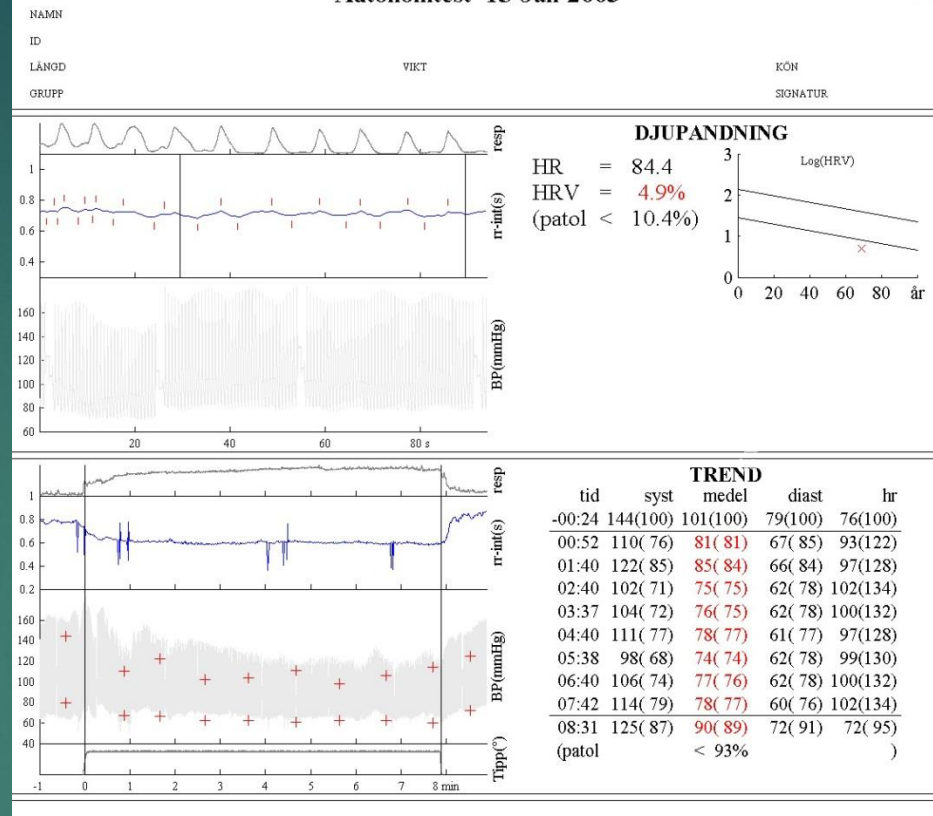
Björn Holmberg

- ▶ levodopa, dopaminagonister, acetylcholinesteras- COMT- och MAO-B-hämmare, TAD, antikolinergika, clozapin, SSRI, SNRI, alfablockerare, betablockad....
 - ▶ Centrala effekter
 - ▶ Perifera effekter
 - ▶ Kärl dilatation
 - ▶ Bradycardi



Medicinering 2 jan

- Cabaser
- Madopark
- Tasmar
- Motilium
- Effortil
- Detrusitol
- Leponex



Medicinering 15 jan

- Madopark
- Effortil

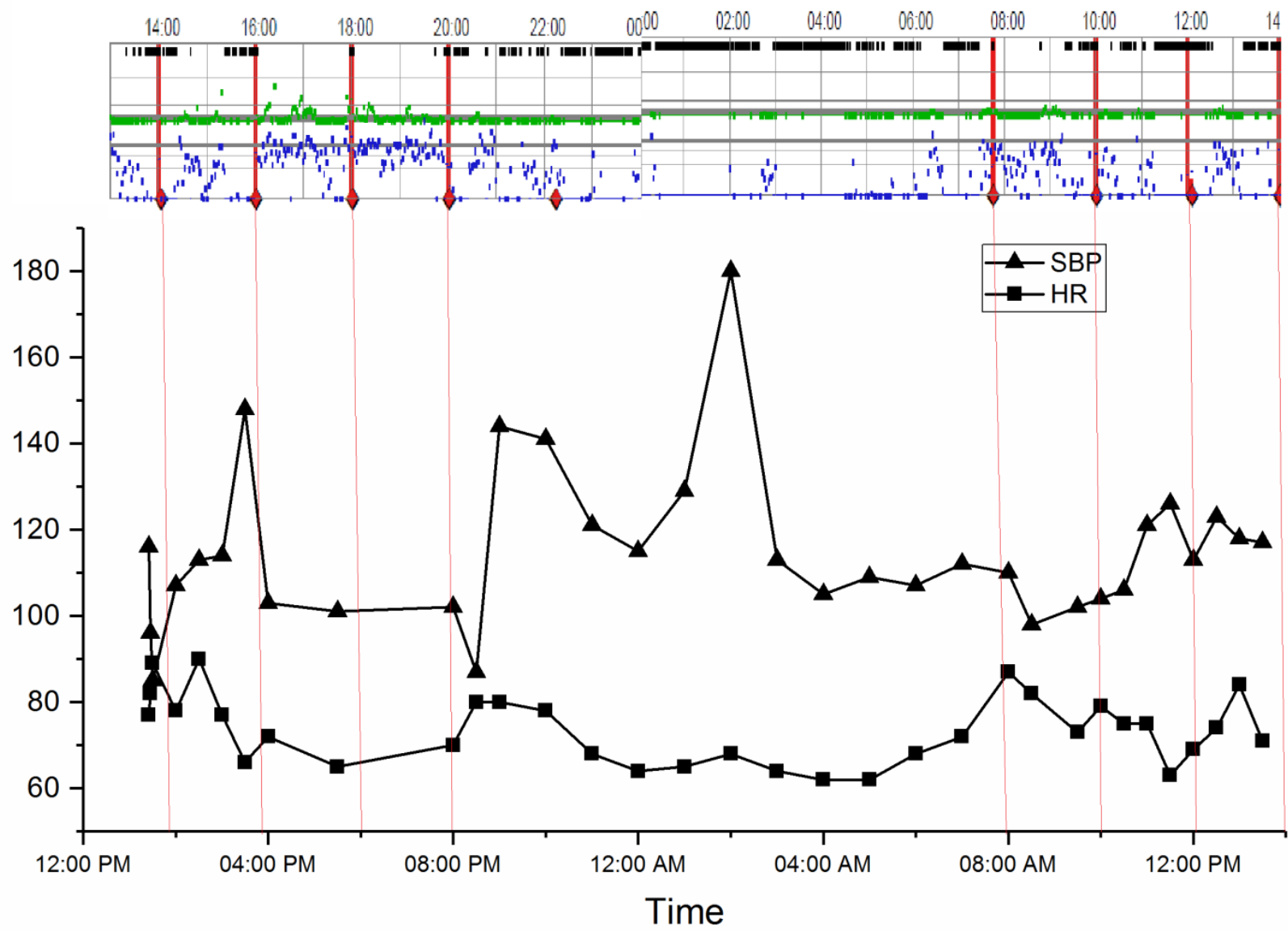
motoriska fluktuationer och BT fall?

PKG (Parkinson's
KinetiGraph

24 tim BT mätning

Björn Holmberg

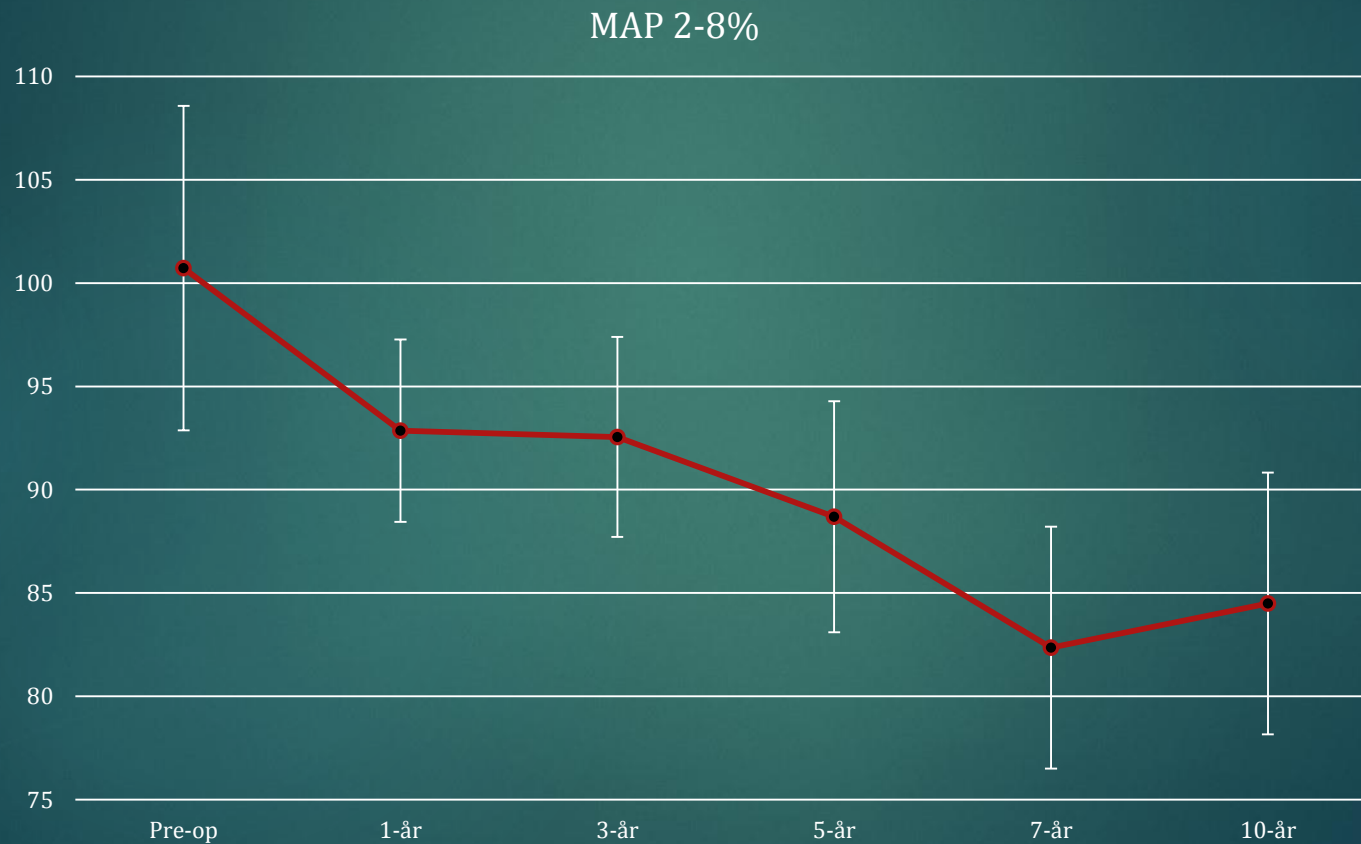




DBS skyddar inte; tippptest försämras

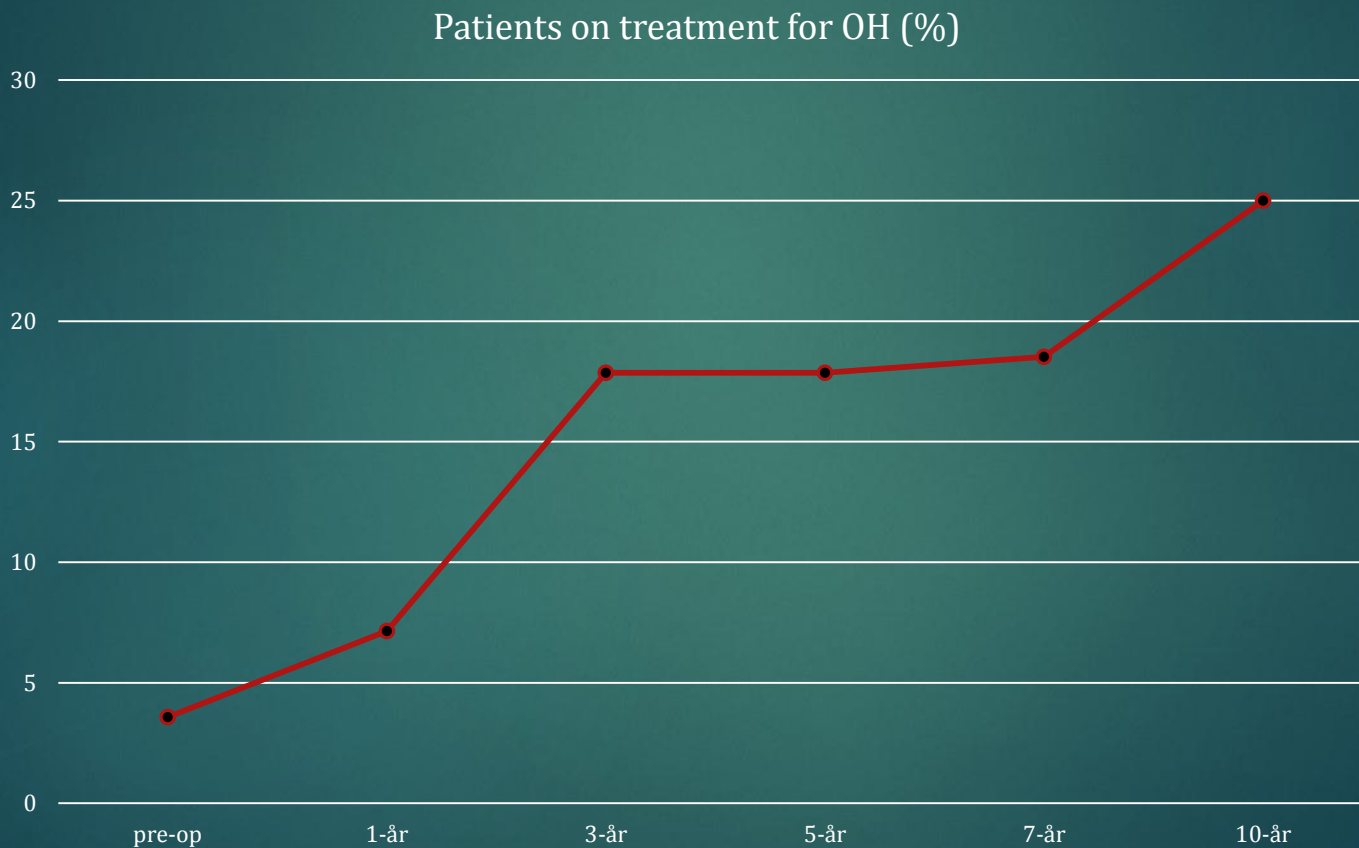
(28 pat. Opublicerat)

Björn Holmberg



DBS skyddar inte: blodtryckshöjande krävs

Björn Holmberg



Konklusion

- ▶ dysautonomi
 - ▶ Underdiagnostiserat
 - ▶ Överdiagnostiserat
 - ▶ Finns vid många vanliga och ovanliga tillstånd
 - ▶ både cerebrala, spinala och perifera orsaker
 - ▶ Varierande patogenes
 - ▶ akut eller under lång tid av sjukdom

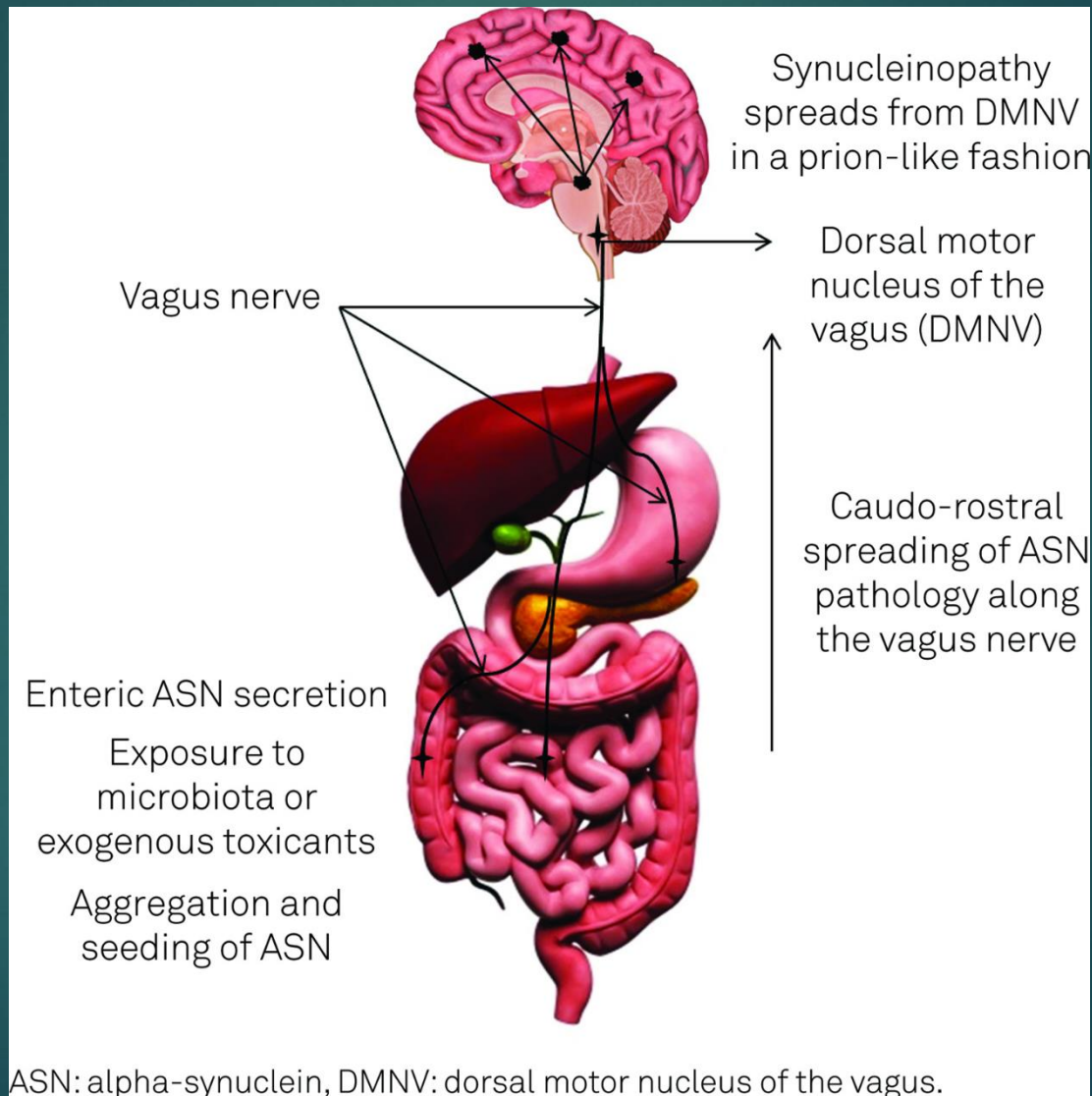
Konklusion dysautonomi forts.

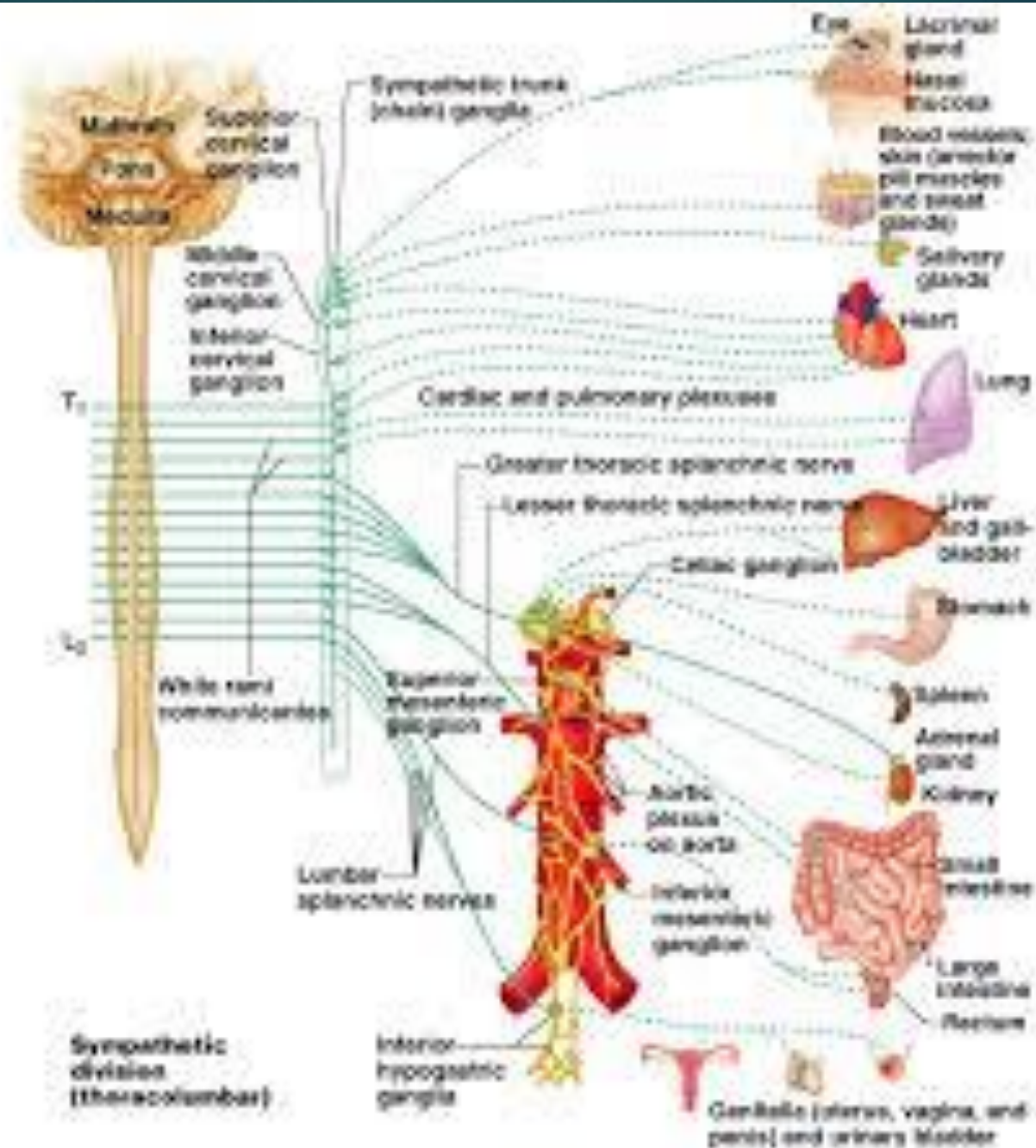
- ▶ Klinisk presentation likartad
- ▶ Stor betydelse för livskvalitet
- ▶ Behandlingspotential finns
- ▶ Betydelse för val av annan behandling vid PS, mfl
- ▶ Kan ofta kännas igen redan vid klinisk bedömning!

Tack till

- ▶ Avd 133
- ▶ KNFL lab
- ▶ Motorikteamet
- ▶ Susanne Karlsson

Startar PS i tarmen?





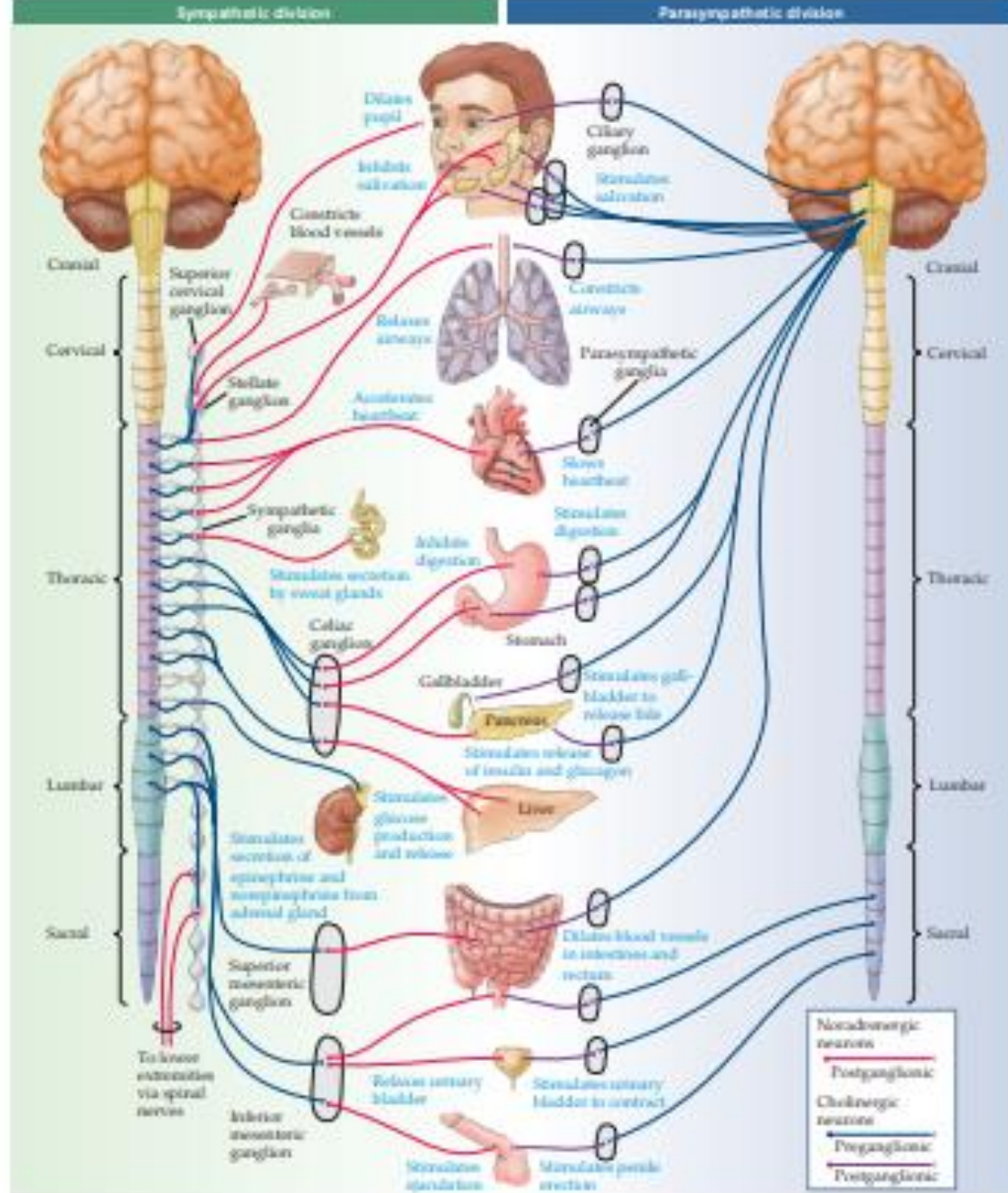
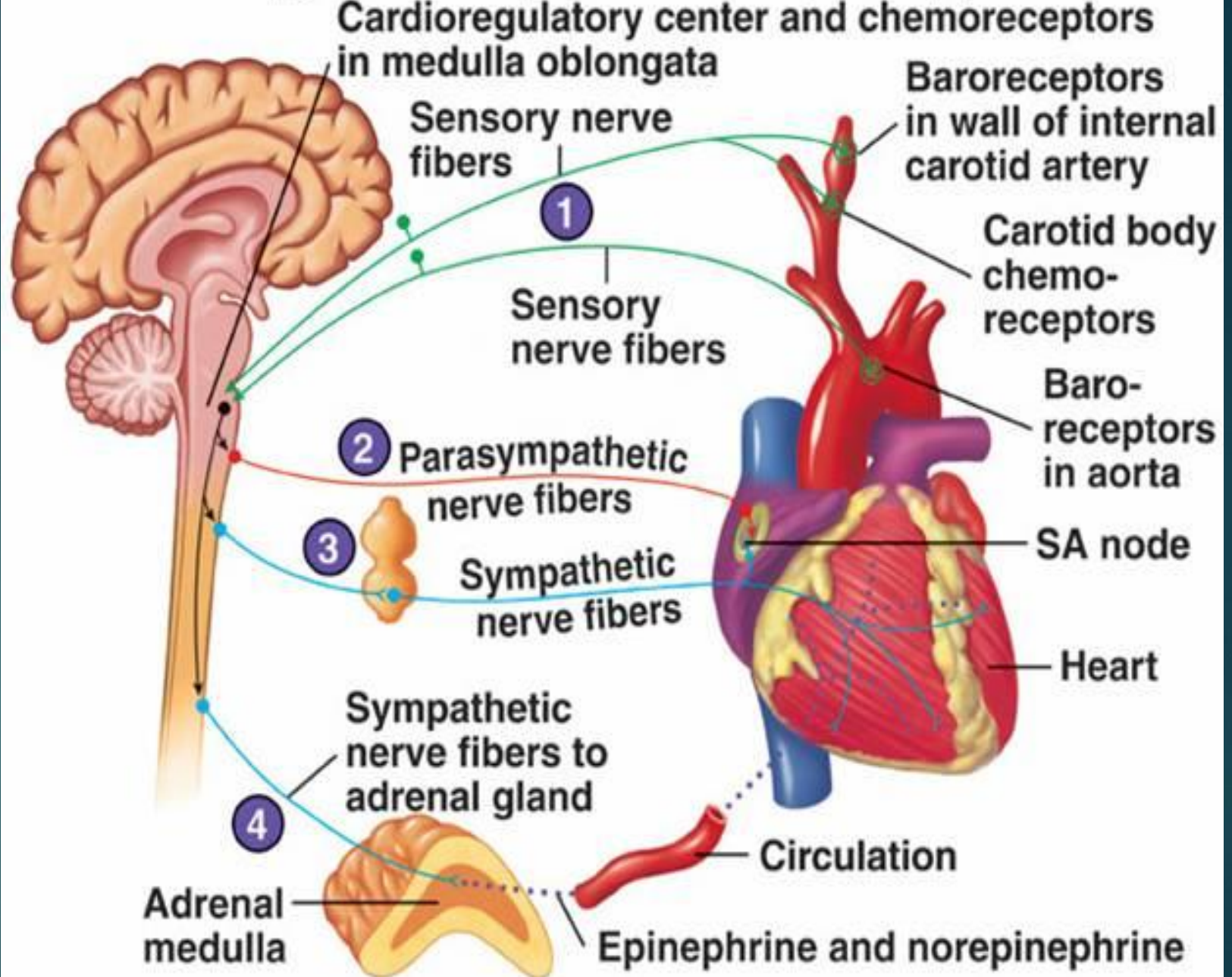


Figure 20.1 Overview of the sympathetic (left side of the figure) and parasympathetic (right side of the figure) divisions of the visceral motor system.





BARORECEPTOR REFLEX - PHYSIOLOGY

+ Blood Pressure (Mean Arterial pressure)

- ✓ Baroreceptor Reflex (fast)
- ✓ Renin-aldosterone-angiotensin system (slow)

+ Key Physiologic Definitions

Mean Arterial Pressure (MAP)

Cardiac Output x Total Peripheral Resistance

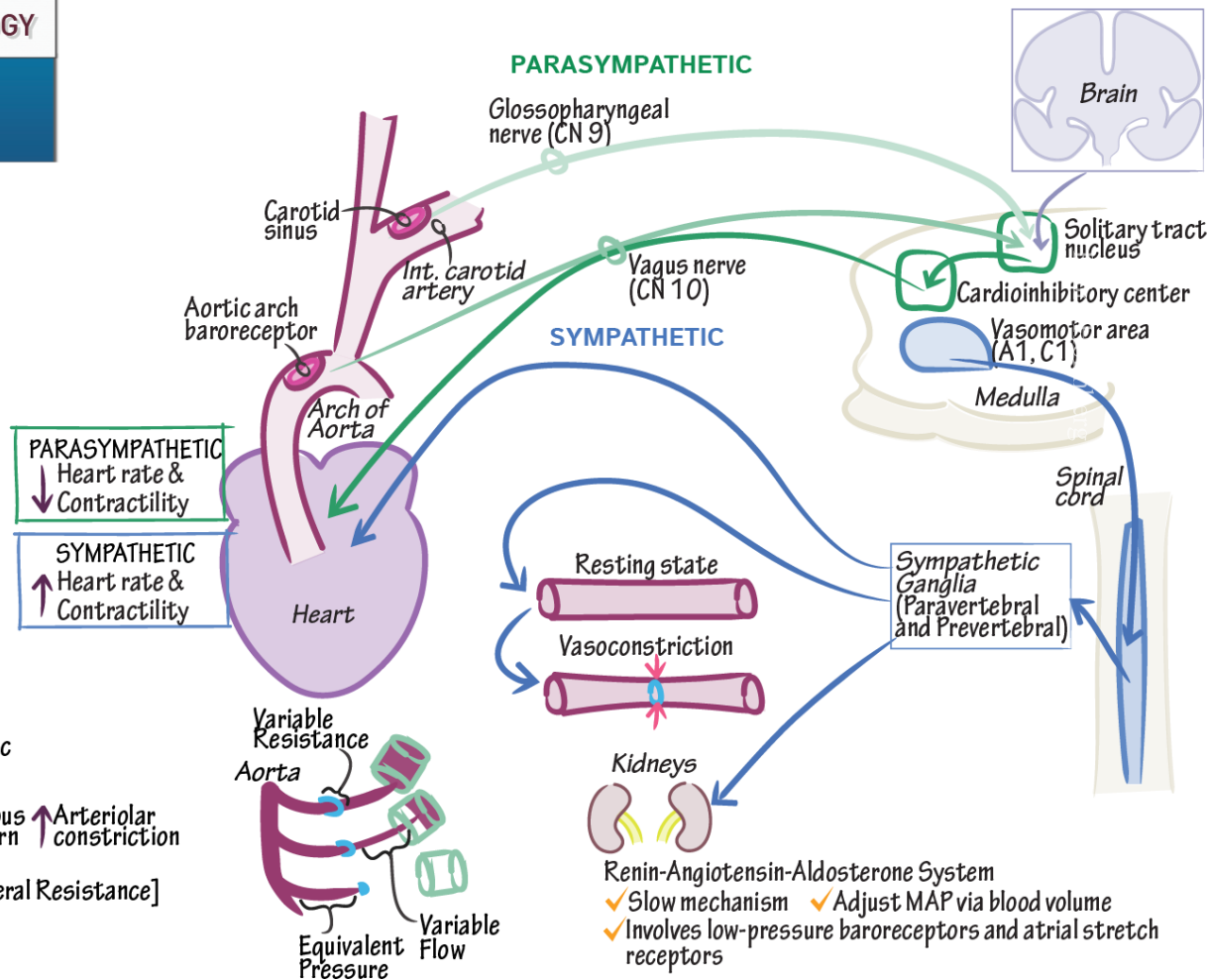
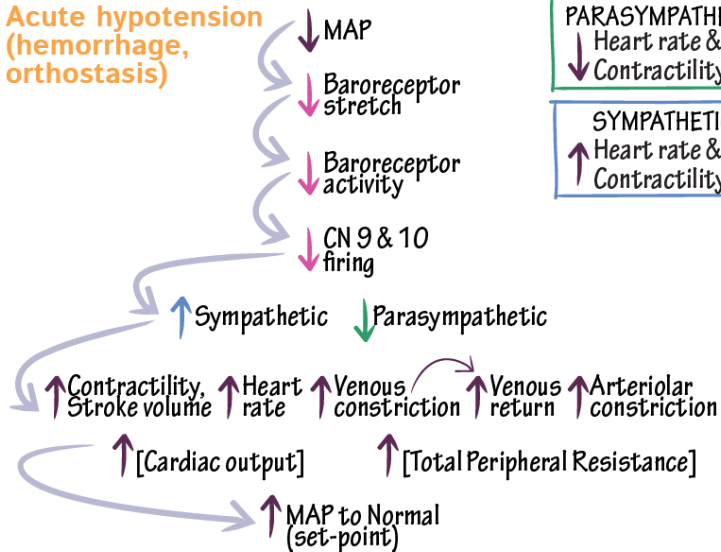
Cardiac Output

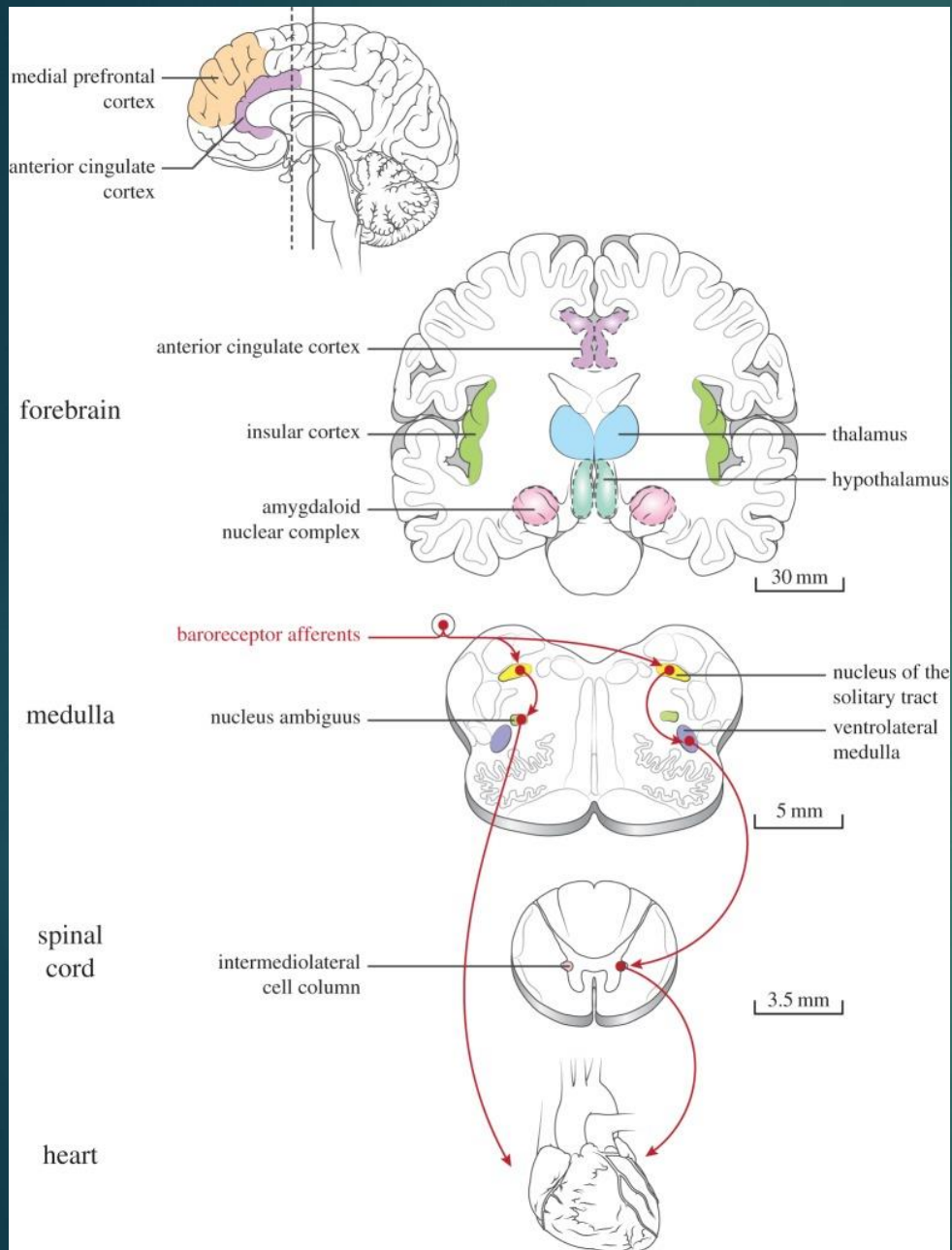
Stroke Volume x Heart Rate

Total Peripheral Resistance

Arteriolar constriction

§ Acute hypotension (hemorrhage, orthostasis)





MSA eller PAF?

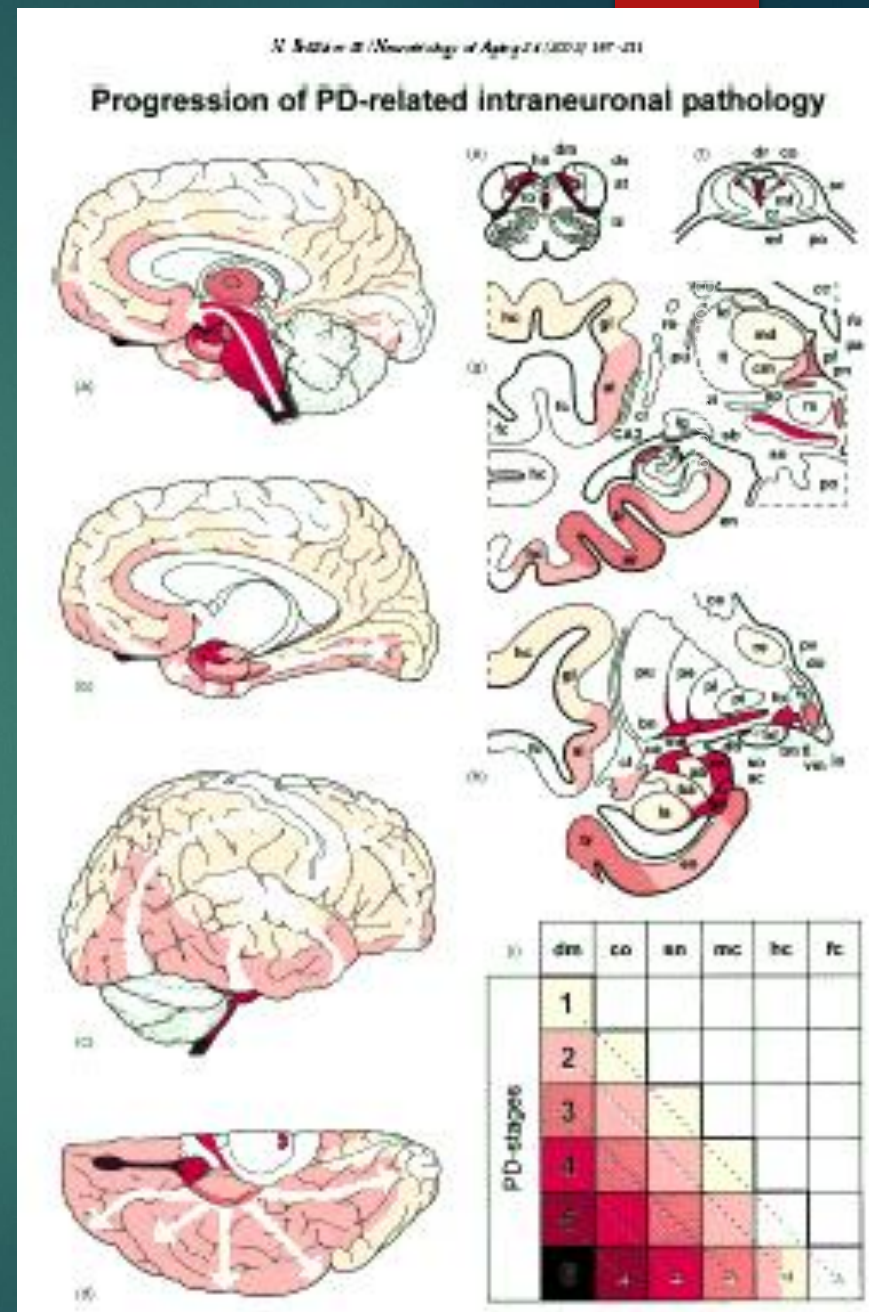
- ▶ Vänta 5 år innan säker PAF
- ▶ Progress: MSA>PAF
- ▶ Stridor: MSA
- ▶ Anhidros PAF > MSA
- ▶ Dysuri: MSA>PAF
- ▶ MR: PAF uä

Braak-hypotesen

Sjukdomsprocessen
(intracellulära lewy-bodies)
börjar i hjärnstam
(vagus kärnor) och luktlober.

Först i stadie 3 når den
substantia nigra och dopamin-
neuron och typiska PS-symtom
uppträder

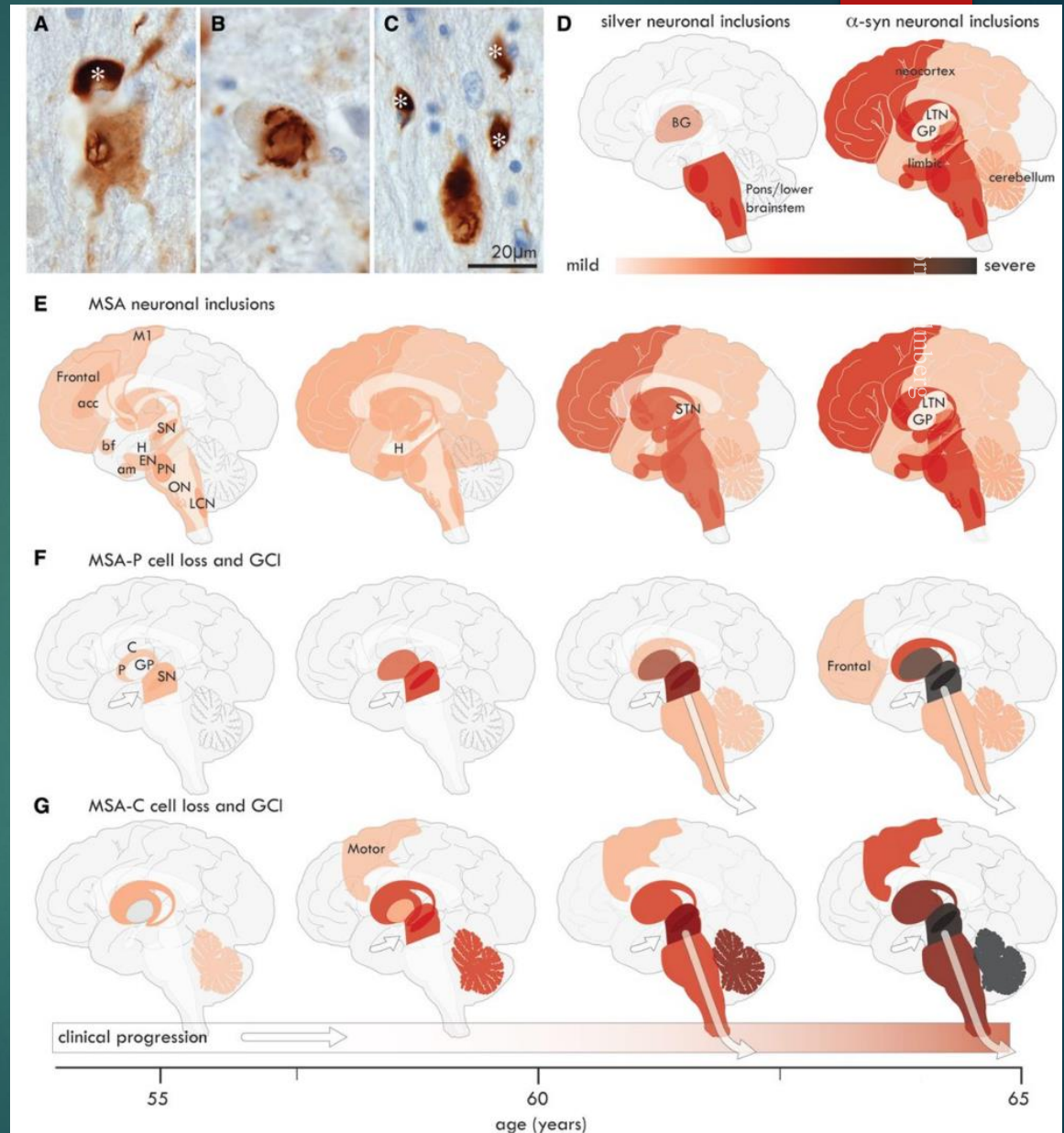
PS en “prionlik” sjukdom?



MSA

Nervcellsförlust

Gliala
cytoplasmatiska
inklusioner (GCI)

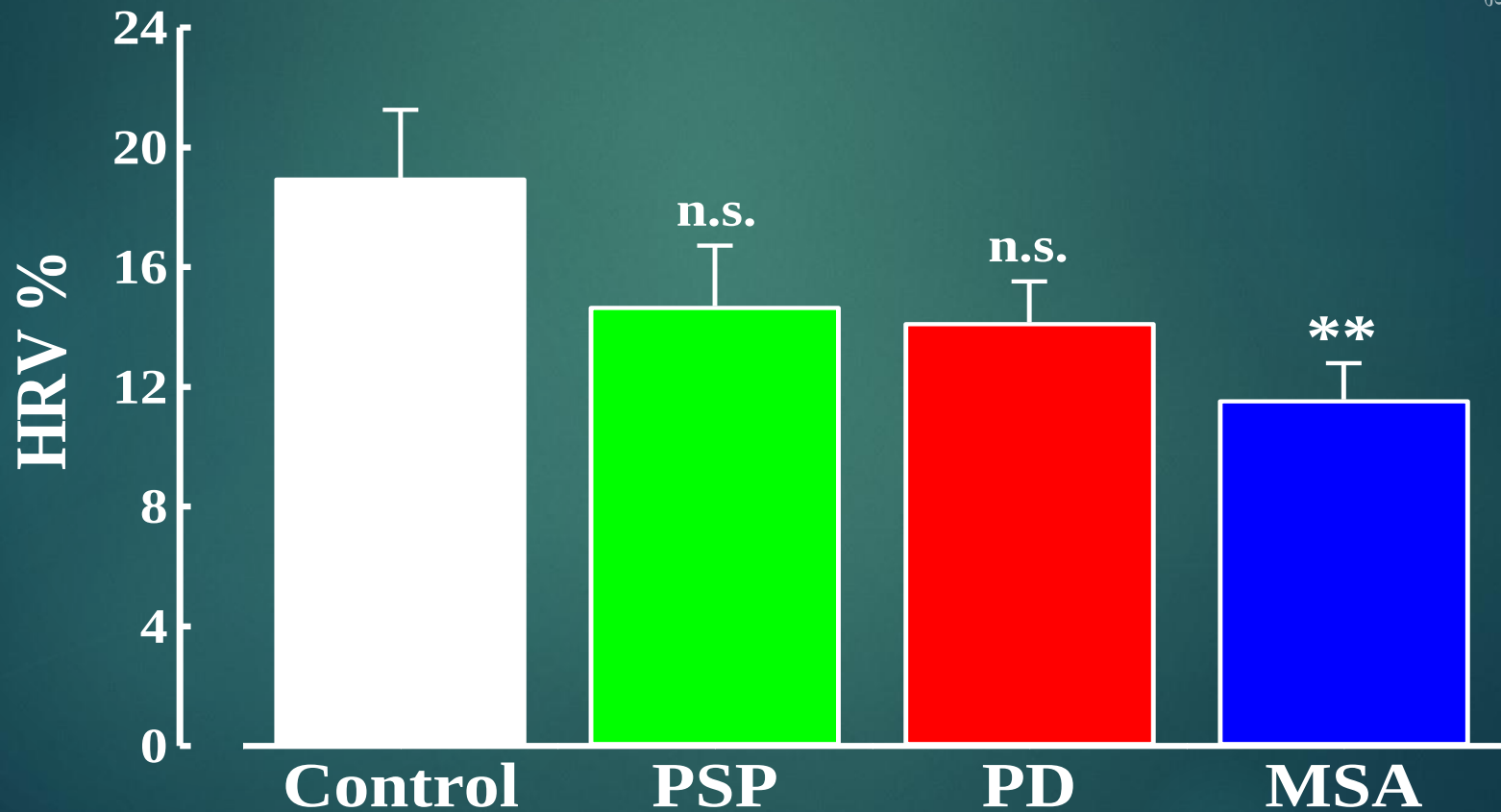


Konklusion

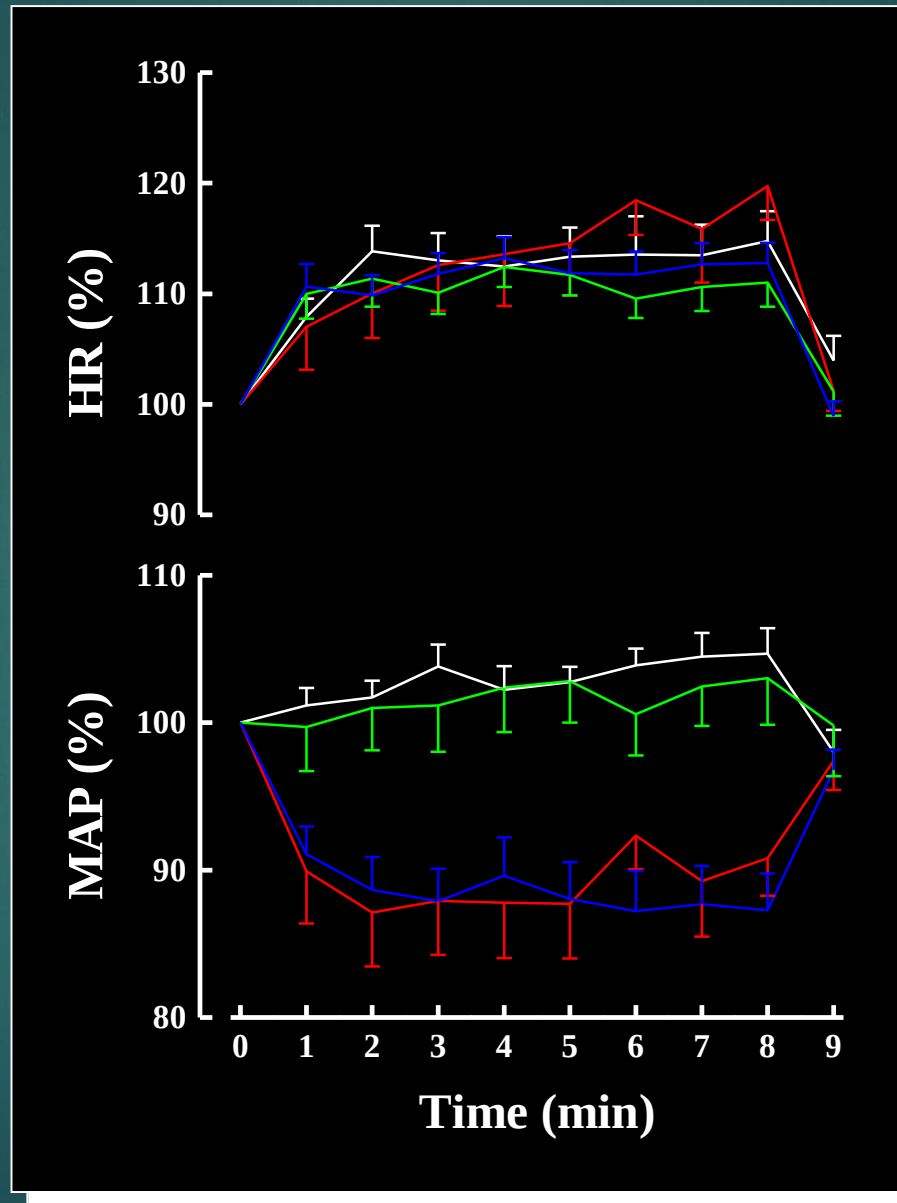
- ▶ Diagnos
- ▶ Prognos
- ▶ Behandling

HRV test

Björn Holmberg



Ortostatiskt test



Björn Holmberg

— Kontroll
— PSP
— PD
— MSA

Neurogen blåstörning

Björn Holmberg

- ▶ Livsstil
- ▶ Antikolinergika
- ▶ RIK
- ▶ KAD
- ▶ Suprapubisk KAD
- ▶ botox

Kvinna född -42

- ▶ -95 tremor hypokinesi höger arm
- ▶ -97 svimmat vid bromokriptinbehandling
- ▶ -98 positiv effekt av Madopark och Sertralin.
Diagnos PS
- ▶ -00 jobbar 100%. Dosglapp. Tillägg Cabaser
- ▶ -03 Tillägg Remeron och Comtess, trötthet
balansosäkerhet vid medicinintag

Forts.

- ▶ -07 efter dosökning illamående, trötthet, blekhet
- ▶ Viktnedgång
- ▶ -08 trötthet, illamående vid bakning. BT "går ej att mäta"
- ▶ BT 80 stående, yr, obskurationer
- ▶ Motilium övergående effekt
- ▶ trötthetsattacker

Patofysiologi-sympatisk denervation

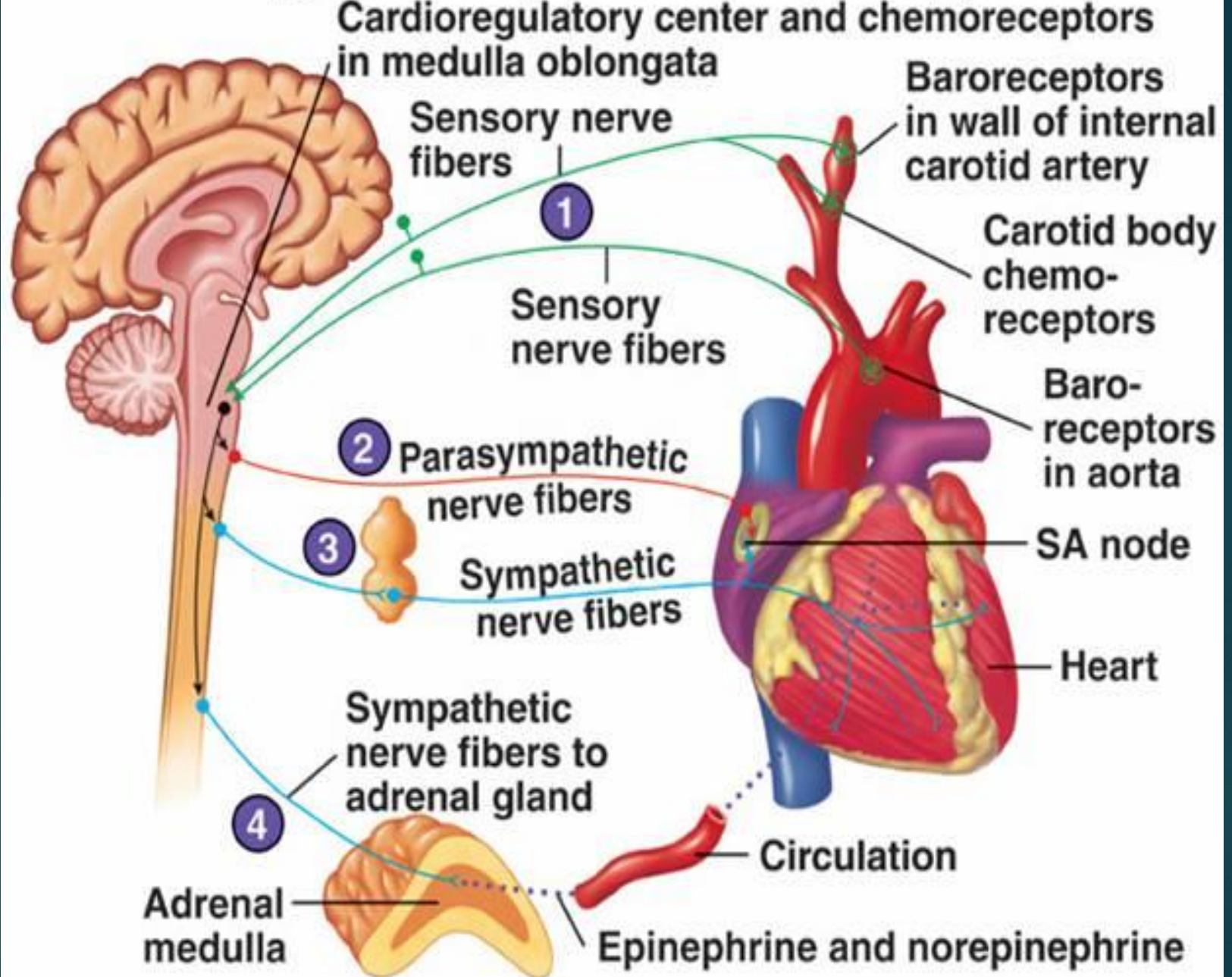
- ▶ PAF, PS, LBD:
 - ▶ Degeneration av cardiella noradrenerga nervterminaler (MIBG)
 - ▶ Sänkta noradrenalin (P-NA) nivåer i plasma
- ▶ MSA
 - ▶ Normalt MIBG, P-NA

Fysiologiska aspekter

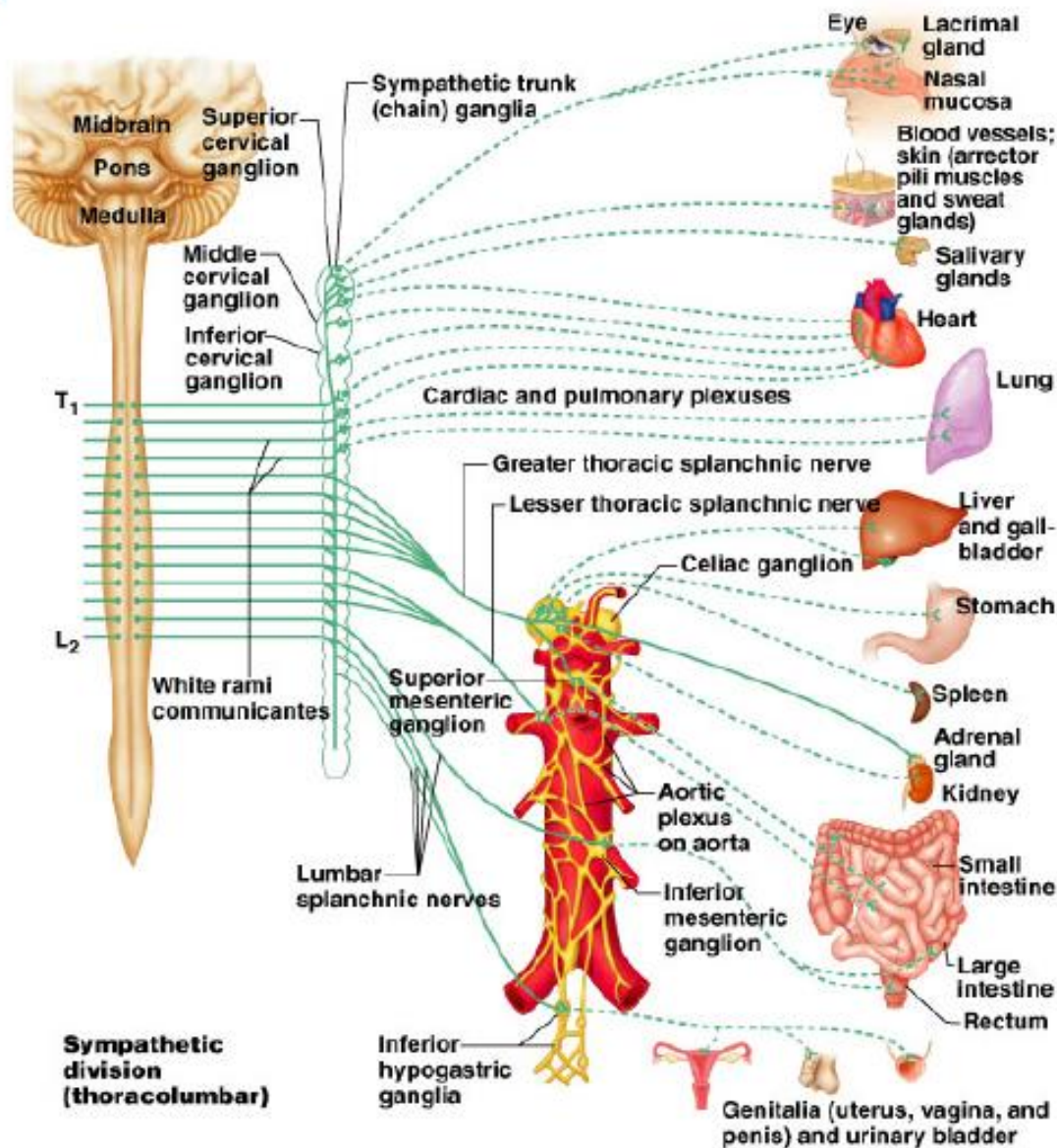
- ▶ Hjärtfrekvens
- ▶ Slagvolym
- ▶ Blodvolym
- ▶ Perifer vasculär resistans
- ▶ Fördelning av blodvolym

dopaminreceptorer

- ▶ Kärn
 - ▶ Njure diures
 - ▶ Hjärta dilateras
 - ▶ Magtarm minskar syra
 - ▶ Hjärna



Sympatiska NS: innervationsområden





BARORECEPTOR REFLEX - PHYSIOLOGY

+ Blood Pressure (Mean Arterial pressure)

- ✓ Baroreceptor Reflex (fast)
- ✓ Renin-aldosterone-angiotensin system (slow)

+ Key Physiologic Definitions

Mean Arterial Pressure (MAP)

Cardiac Output x Total Peripheral Resistance

Cardiac Output

Stroke Volume x Heart Rate

Total Peripheral Resistance

Arteriolar constriction

§ Acute hypotension (hemorrhage, orthostasis)

