Reversible orthostatische Hypotension unter Vincristintherapie

K.G.		Petersen
H.		Arnold
M.		Lehmann
L.		Kerp

Med. Klinik der Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg i. Br.

Schlüsselwörter

Autonome Hypotension
Autonome Neuropathie
Vincristinneurotoxizität
Malignes Lymphom

Zusammenfassung

Ein 69-jähriger Patient mit lymphoblastischem Lymphom entwickelte unter Vincristintherapie eine schwere orthostatische Hypotension. Das Krankheitsbild verschwand nach Absetzen des Vincristins. Der Mechanismus der orthostatischen Hypotension wird diskutiert.

Sonderdruckbestellungen an: Prof. Dr. K.-G. Petersen, Med. Univ. Klinik Freiburg, Hugstetter Straße 55, D-7800 Freiburg

Summary and Key Words

A 69-year old patient with high-grade malignant lymphoma experienced severe orthostatic hypotension during vincristine therapy. The symptoms disappeared when vincristine treatment was discontinued. The mechanism of the orthostatic hypotension is discussed.

Autonomous hypotension – Autonomous neuropathy – Vincristine neurotoxicity – Malignant lymphoma

Einleitung

Die idiopathische orthostatische Hypotension ist eine eigene klinische Entität [6, 7], welche durch eine primäre Insuffizienz des autonomen Nervensystems entsteht.

Medikamenteninduzierte Fälle von Hypotension wurden während der Behandlung mit Antihypertensiva, insbesondere Guanetidin, Sedativa, Antidepressiva und Laevodopa beobachtet. Außerdem findet sich die orthostatische Hypotension als Manifestation der autonomen Neuropathie bei Patienten mit Diabetes [1], Alkoholismus [2, 3], Amyloidose [4], Porphyrie [2] und Urämie [5].

Berichte über das Auftreten der orthostatischen Hypotension unter Vincristinbehandlung liegen nur vereinzelt vor [8-10] und wurden in einer großen Serie mit Vincristin-induzierter Neuropathie nicht beobachtet [11].

Da Patienten mit malignen Erkrankungen häufig an symptomatischer Hypotension leiden [12, 13], wurde die Vincristin-induzierte Hypotension nicht immer als gesicherte Manifestation der Neurotoxizität angesehen [11]. Wir berichten über einen Patienten mit schwerer, reversibler orthostatischer Hypotension unter Behandlung mit Vincristin.

Fallbeschreibung

Ein 69-jähriger Patient hatte mit Ausnahme einer Malariainfektion 1943 eine unauffällige Vorgeschichte. Er beobachtete einen Knoten unter dem rechten Kiefer, der im Verlauf eines halben Jahres langsam wuchs. Gleichzeitig verschlechterte sich der Allgemeinzustand, und der Patient verlor 10 kg an Körpergewicht. Die Exstirpation des Tumors ergab histologisch ein Non-Hodgkin-Lymphom von hohem Malignitätsgrad (lymphoblastisches Lymphom). Die körperliche Untersuchung des Patienten ergab keine Auffälligkeiten, RR 150/80 mmHg, neurologischer Status unauffällig. Laborstatus und EKG waren ebenfalls unauffällig. Die Thoraxübersicht zeigte das Herz von normaler Form und Größe, keine Hinweise für intrapulmonale Infiltrate oder

* Mit Unterstützung der Sandoz-Stiftung für therapeutische Forschung Lymphknotenvergrößerungen. Im Abdomen wurden sonographisch und computertomographisch paraortale Lymphome bis 5 cm Ø gefunden. Ein Befall der Nebennieren sowie von Leber und Knochenmark ließ sich nicht nachweisen. Es wurde eine Chemotherapie mit Adriblastin, 90 mg; Endo-xan, 1 g; Vincristin, 2 mg und Ultracorten, 100 mg (5 Tage) mit 3wöchigen Intervallen begonnen. Die ersten beiden Zyklen wurden gut vertragen. Das Körpergewicht stieg um 2 kg und die intraabdominellen Tumoren zeigten nach dem sonographischen Befund deutliche Rückbildung. Nach 6wöchiger Polychemotherapie, bei einer kumulativen Vincristindosis von 4 mg, wurde der Patient von den Angehörigen liegend gebracht. Er klagte über Schwächegefühl und Sehstörungen. Er war mehrere Minuten bewußtlos gewesen, als er versucht hatte, das Bett zu verlassen und konnte auch nicht mehr sitzend dem Fernsehen zuschauen. Im Liegen betrug der RR 110/80 mmHg. 90 sec nach dem Aufstehen wurde der Blutdruck unmeßbar. Der Patient klagte über Schwindel, hatte Stuhl- und Urinabgang und wurde nach 102 sec bewußtlos. Er erholte sich sofort in der Waagerechten. Die Pulsfrequenz blieb während des gesamten Vorganges konstant. Für diagnostische Blutentnahmen wurde der Patient von 2 Personen aufrecht gehalten. Er erlitt einen tonischen epileptischen Anfall nach 4 Minuten.

Über Parästhesien, Muskelschwäche oder Verstopfung wurde von dem Patienten nicht geklagt. Die neurologische Untersuchung zeigte lediglich eine Abschwächung des Achillessehnenreflexes. Röntgenuntersuchungen des Schädels mit Computertomographie sowie EEG und Doppleruntersuchungen der Carotiden und Vertebralarterien sowie eine Untersuchung des Liquors ergaben Normalbefunde. EKG und Thoraxübersicht waren unauffällig. Ein Langzeit-EKG zeigte nächtliche Episoden von Tachyarrhythmie. Die Ausscheidung von 17-Hydroxycorticoiden im 24-h-Urin war mit 18,7 mg normal. Die hormonale Antwort dieses Patienten auf den Wechsel von der Horizontalen in die Vertikale ist in Tabelle I zusammengestellt. Dem Patienten fehlt der typische 2-3fache Anstieg von Plasmaadrenalin und Plasmanoradrenalin nach dem Aufstehen. Die Reninausscheidung durch die Niere war erhalten, aber die Zeit bis zum Zusammenbruch des Kreislaufes war offensichtlich zu kurz, so daß sich bei diesem Patienten keine Aldosteronantwort auf das Renin messen ließ.

Petersen et al.: Vincristin und Hypotension

379

Tabelle I. Der Einfluß des Stehens auf die Sekretion von Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Renin und Aldosteron bei einem Patienten mit orthostatischer Hypotension unter Vincristintherapie

Minuten

Adrenalin ng/ml Noradrenalin ng/ml Dopamin ng/ml Renin ng/ml Aldosteron pg/ml

1
3
0
0,055 0,033 0,038 -
0,222 0,231 0,261 -
0,067 0,048 0,078 -
5,4 47 6,4 9,4
53
38
55
56
0,023
0,256
0,025
15,0
68

thikusfasern, welche das Nebennierenmark versorgen, annehmen.

Wenngleich sich bei Tumorpatienten verschiedene Erklärungen für hypotone Episoden anbieten [15], sollte man gelegentlich an eine Insuffizienz des Nebennierenmarks infolge einer Neuropathie des Sympathikus denken. Da die Adrenalinsekretion der Nebenniere auch für die Regulation des Blutdruckes wesentlich ist, kann diese Form der Neuropathie auch Ursache für die Verstärkung einer Hypoglykämie neigung sein.

Die Messung von Adrenalin ($0,082 \pm 0,021$ ng/ml), Noradrenalin ($0,177 \pm 0,042$ ng/ml) und Dopamin ($0,113 \pm 0,051$ ng/ml) erfolgte radioenzymatisch (14). Angaben basal $\pm$ SD.

Literatur

Die Vincristinbehandlung wurde abgebrochen und die Chemotherapie mit Adriblastin, Endoxan und Ultracorten in der bisherigen Dosierung fortgeführt. Die orthostatische Hypotension besserte sich langsam. Nach 6 Wochen konnte der Patient wieder in seinem Garten arbeiten und die Sekretion der Pressorhormone hatte sich vollständig normalisiert.

Diskussion

Der Sympathikustonus des zentralen Nervensystems wird beim Menschen nach Blutdruckabfall über afferente Fasern von Druckrezeptoren des Aortenbogens erhöht. Als Folge erhöhen efferente Fasern den Blutdruck und stimulieren die Ausschüttung von Noradrenalin und Adrenalin aus dem Nebennierenmark. Efferente Fasern aktivieren auch die Schweißdrüsen, so daß Schwitzen auftritt. Bei der idiopathischen Positionshypotonie fehlt die Beeinflussung des Noradrenalins durch die Orthostase. Man unterteilt [7] in die »idiopathische orthostatische Hypotonie« im engeren Sinne mit erniedrigtem Noradrenalin und in eine Gruppe mit normalem Noradrenalin und Befall des zentralen Nervensystems (Shy-Drager-Syndrom).

Da dieser Patient während der hypotonen Episoden geschwitzt hat, kann man annehmen, daß die afferenten Sympathikusfasern intakt waren. Ebenso ergaben sich keine Hinweise für eine wesentliche autonome Fehlfunktion von Blase, Darm oder Sexualorganen. Die gemessene Stimulation der Reninsekretion, die ebenfalls über das sympathische Nervensystem vermittelt wird, spricht ebenso für einen erhaltenen Barorezeptorreflex [16].

Die autonome Neuropathie dieses Patienten betraf also hauptsächlich efferente sympathische Nerven, welche den Arterio-lentonus sowie die Pulsfrequenz und die Katecholaminausschüttung

durch die Nebennierenrinde stimulieren. Die Reversibilität der Symptome nach Absetzen des Vincristins und die Unabhängigkeit vom Verlauf der Tumorerkrankung sprechen dafür, daß Vincristin die Ursache der orthostatischen Hypotension war.

Neben der Unfähigkeit, im Stehen einen ausreichenden Arte-riolentonus aufrechtzuerhalten, zeigte dieser Patient auch eine gestörte hormonale Antwort auf den sinkenden Blutdruck. Wegen der ausbleibenden Sekretion von Adrenalin und Noradrenalin muß man eine autonome Neuropathie der Sympa-

Frank, H. J.; Prewin, D. B.; Robinson, S. M.: Cardiovascular response in diabetic dysautonomia. Aust. N. Z. J. Med. 2: 1 (1972).

Barraclough, M. A.; Sharpey-Schafer, E. P.: Hypotension from absent circulatory reflexes. Lancet i: 1121 (1963).

Birchfield, R. I.: Postural hypotension in Wernicke's disease: A manifestation of autonomic nervous system involvement. Am. J. Med. 36: 404 (1964).

Kyle, R. A.; Kottke, B. A.; Schirger, A.: Orthostatic hypotension as a clue to primary systemic amyloid. Circulation 34: 883 (1966).

Ewing, D. J.; Winney, R.: Autonomic function in patients with chronic renal failure on intermittent hemodialysis. Nephron 15: 424 (1975).

Bradbury, S.; Eggleston, C.: Postural hypotension: Report of three cases. Am. Heart J. 1: 73 (1925).

Ziegler, M. G.; Lake, C. R.; Kopin, I. J.: The sympathetic-nervous-system defect in primary orthostatic hypotension. N. Engl. J. Med. 296: 93 (1977).

Carmichael, S. M.; Eagleton, L.; Ayers, C. R.: Orthostatic hypotension during vincristine therapy. Arch. Intern. Med. 726: 290 (1970).

McLeod, J. G.; Penny, R.: Vincristine neuropathy: an electrophysiological and histological study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 32: 297 (1969).

Aisner, J.; Weiss, H. D.; Chang, P.: Orthostatic hypotension during combination chemotherapy with vincristine (NSC-67574). Cancer Chemother. Rep. 58: 927 (1974).

Rosenthal, S.; Kaufman, S. H.: Vincristine neurotoxicity. Am. Int. Med. 80: 733 (1974).

Ivy, H. K.: Renal sodium loss and bronchogenic carcinoma. Arch. Intern. Med. 108: 47 (1961).

Thomas, J. P.; Shields, R.: Associated autonomic dysfunction and carcinoma of the pancreas. Br. Med. J. 4: 32 (1970).

DaPrada, M.; Zürcher, G.: Simultaneous radioenzymatic determination of plasma and tissue adrenaline, noradrenaline and dop-amine within the femtomole range. Life Sci. 19: 1161 (1976).

Di Bella, N. J.: Vincristin-induced orthostatic hypotension a prospective clinical study. Cancer Treat. Rep. 64: 359 (1980).

Gordon, R. D.; Kuchel, O.; Liddle, G. W.; Island, D. P.: Role of the sympathetic nervous system in regulating renin and ald-osterone production in man. J. clin. Invest. 46: 599 (1967).