

**KORRESPONDANCE:** Mikkel Seyer-Hansen, Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Brendstrupgaardsvej 100, 8200 Aarhus.

E-mail: mseyer@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 25. februar 2015

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

1. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod* 2012;27:3412-6.
2. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD011031.
3. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD009590.
4. Hart RJ, Hickey M, Maouris P et al. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD004992.
5. Seyer-Hansen M, Kruse C. Begrænset effekt af gonadotropinfrisættende hormoner til patienter med endometriose – en gennemgang af et Cochrane review. *Ugeskr Læger* 2012;174:1671-3.
6. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD000346.
7. Hughes E, Brown J, Collins JJ et al. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD000155.
8. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B et al. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009;92:453-7.

# Postural ortostatisk takykardi-syndrom

Louise Brinth, Kirsten Pors & Jesper Mehlsen

Stillingsændring fra liggende til stående er en basal fysiologisk udfordring, som kræver et effektivt kardiovaskulært kontrolsystem. Ved dysfunktion af dette kontrolsystem ses ortostatisk intolerans – typisk i form af utilstrækkelig vasokonstriktion og dermed ortostatisk hypotension eller i form af excessiv stigning i hjertefrekvensen.

Ortostatisk intolerans er en tilstand, hvor patienten i stående stilling har symptomer, som bedres i liggende stilling. Forbigående, let ortostatisk intolerans er normalt forekommende hos de fleste – f.eks. i form af svimmelhed ved hurtig overgang fra siddende til stående stilling. Nogle oplever sværere grader af ortostatisk intolerans. Dette kan være i form af akut ortostatisk intolerans, der er karakteriseret ved pludselig bevidsthedstab i oprejst stilling (synkope), ofte uden symptomer mellem episoderne, eller mere kroniske former for ortostatisk intolerans, hvor symptomerne er svimmelhed, palpitationer, træthed, kvalme og åndenød.

Yngre patienter med kronisk ortostatisk intolerans har sjældent egentlig ortostatisk hypotension, men ofte ortostatisk takykardi dvs. høj puls i forbindelse med ortostatisk stress [1] og tilstanden er ofte ledsaget af et betydeligt funktionstab og ses ikke sjældent med akutte forværringer i form af synkoper.

Sammen med en grundig anamnese er vippelejetest (**Figur 1**) central i diagnosticeringen af kronisk ortostatisk intolerans, men det er formentlig kun en brøkdel af patienterne med ortostatisk intolerans, der får foretaget en vippelejetest, og tilstanden skønnes at være markant underdiagnosticeret. Estimering af

prævalensen er således vanskelig. I USA var antallet af patienter med kronisk ortostatisk intolerans estimeret til en halv million i 1999 [2]. Omsat til danske forhold vil det svare til, at ca. 10.000 er afficeret herhjemme.

I det efterfølgende beskrives postural ortostatisk takykardi-syndrom (POTS), da POTS i forhold til andre former for kronisk ortostatisk intolerans er en relativt veldefineret tilstand.

POTS er i henhold til Sundhedsstyrelsen klassificeret under supraventrikulære takykardier med diagnosekoden DI471J og defineres som en tilstand, hvor hjertefrekvensen stiger mindst 30 slag/min eller til mere end 120 slag/min inden for de første 10 min efter overgang fra liggende til stående stilling, og som ledsages af labilt blodtryk og symptomer på ortostatisk intolerans [3, 4]. Hos børn og unge skal det diagnostiske krav formentlig sættes til en stigning i hjerte-



#### FAKTABOKS

#### Postural ortostatisk takykardi-syndrom

Diagnostiske kriterier:

Stigning i hjertefrekvens på  $\geq 30$  slag/min eller til  $\geq 120$  slag/min inden for de første 10 min efter overgang til oprejst stilling.

Ortostatisk betinget ubehag, der svinder, når patienten igen er i liggende stilling.

Labilt blodtryk i stående stilling.

Fravær af andre tilstande, der kan forklare takykardien.

#### STATUSARTIKEL

Koordinerende  
Forskningsenhed,  
Frederiksberg Hospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V09130555

### FIGUR 1

Vippelejetest. Patienten vippe til 60° på et vippeleje under kontinuerlig monitorering af puls og blodtryk.



frekvens på mere end 40 slag/min [5]. Patienterne har hyppige episoder af ortostatisk intolerans, der jævnligt er ledsaget af andre mulige dysautonome symptomer som migræne, kvalme, hyperaktiv blære, palpitationer, svingende afføringsmønster, udtalt træthed og kognitive forstyrrelser [5]. Egentlig ortostatisk hypotension ses kun hos en subgruppe af patienterne med POTS, og kun 30-40% har egentlige synkoper [6]. Differentialdiagnostisk skal POTS afgrænses fra andre tilstande med takykardi – specielt egentlig takyarytmi, eventuelt som led i strukturel hjertesygdom, da dette kan have prognostisk betydning. Derudover bør tilstande som deconditionering, angst, dehydrering, hypertyreose, fæokromocytom og medicinbivirkninger også udelukkes. Tilstanden er langt hyppigere hos kvinder end hos mænd (forholdet 5:1), gennemsnitsalderen på diagnosetidspunkt er 30 år [5], og omkring 25% kan ikke opretholde kontakt til arbejdsmarkedet eller en uddannelse [7].

### PATOFYSIOLOGI

POTS er kendetegnet ved forstyrrelser i det autonome nervesystems regulering af hjerte og kredsløb ved overgang fra liggende til stående stilling. Ved vippelejetest hos patienter med POTS finder man typisk høj hjertefrekvens uden den samme grad af spontan variation, der ses hos raske (Figur 2). Til gengæld ses der oftest et meget labilt blodtryk. Disse forandringer er forenelige med nedsat aktivitet i det parasympatiske nervesystems regulering af hjertefrekvensen ledsaget af høj dynamisk aktivitet i det sympatiske nervesystems kontrol af kardonus [8]. I tillæg til ændringerne

i aktiviteten i det autonome nervesystem har mange patienter med POTS lavt plasmavolumen [9] og øget mikrofiltration [10], hvilket kan bidrage til en mere udtalt reduktion i hjertets fyldningstryk ved længere tid i oprejst stilling. Enkelte undersøgelser tyder på, at patienter med POTS har ændret kemosensitivitet med øget følsomhed for hypoksi og nedsat følsomhed for hypokapni i stående stilling [11].

Dette kan lede til hyperventilation og nedsat P-CO<sub>2</sub>-niveau med ledsagende cerebral vasokonstriktion og hypoperfusion [12], hvilket kan bidrage til de cerebrale symptomer ved tilstanden. Det er uvist, om personlighedsstruktur og angstberedskab er en del af sygdomsbilledet ved POTS, men undersøgelser har vist, at mentalt stress ikke udløser patologisk stigning i hjertefrekvensen. Dette tyder på, at den ortostatisk betingede takykardi er udløst af de baroreceptormedierede reguleringsmekanismer og ikke er betinget af en større generel reaktivitet fra centralnervesystemet [13].

Omkring 50% af patienterne med POTS har akut eller subakut sygdomsdebut – ofte efter en banal virusinfektion [14]. Hos subgrupper af patienter med POTS er der fundet autoantistoffer bl.a. mod ganglionære acetylkolinreceptorer [14], og POTS kan ses sekundært til systemiske autoimmune sygdomme som f.eks. multipel sklerose [15].

### UDREDNING OG BEHANDLING

Udredningen af patienter med ortostatisk intolerans sigter mod at identificere den subgruppe af patienter, der er i risiko for at få malign arytmie. Herudover skal årsagen til den ortostatisk intolerans så vidt muligt identificeres, for at man kan give patienterne et målrettet behandlingstilbud. Patienter, der har ortostatisk intolerans, og hvor man har mistanke om takykardi eller andre kardielle symptomer, skal have foretaget et 12-aflednings-hvileelektrokardiogram. Strukturel hjertesygdom, stofskiftelidelse og anæmi skal udelukkes. Afhængig af anamnesen skal andre mulige medicinske lidelser, der kan forklare den ortostatisk intolerans, svimmelheden og takykardien, udelukkes.

Hvis der er mistanke om POTS efter ovenstående udredningsprogram, er basis i vurderingen en grundig anamnese med vægt på udelukkelse af dehydrering og deconditionering som mulige årsager – og efterfølgende vippelejetest. Ved vippelejetesten kan man også afdække, om eventuelle reflekssynkoper er af kardioinhibitorisk eller vasodepressiv karakter [16].

I et retrospektivt studie har man belyst prognosen hos patienter med POTS og fundet, at fem år fra diagnosetidspunktet havde 80% det bedre, 60% var

funktionelt normale, og 90% var tilbage på arbejdsmarkedet [17]. I et enkelt prospektivt studie med 57 patienter, der var diagnosticeret og behandlet på en specialiseret enhed, fandt man, at godt 30% ikke længere opfyldte de diagnostiske kriterier efter et år. På trods af at hovedparten af patienterne stadig havde tegn på dysautonomi, var de flestes tilstand bedret symptomatisk [18]. I de anførte studier, som kommer fra samme center, konkluderes det, at prognosen for POTS er forholdsvis favorabel sammenlignet med andre former for dysfunktion i det autonome nervesystem – og med mulighed for markant symptombedring ved målrettet behandling af tilstanden.

Ingen præparater er indregistreret til behandling af POTS, og behandlingsstrategien hviler på en meget beskedne evidens. De studier, der foreligger om nedstående behandlingsmodaliteter, er få og små.

#### Nonfarmakologisk behandling

Behandlingen er først og fremmest af ikkefarmakologisk art og stiler mod at nedbringe de udløsende og vedligeholdende stressorer gennem rådgivning om håndtering af både psykisk og fysisk stress og råd om regelmæssig, afpasset motion og tilstrækkelig søvn. Styrketræning af ben og abdominalmuskulatur formodes at mindske displaceringen af blodvolumen fra thorax ved ortostatisk stress og derved øge den ortostatisk tolerans. Styrketræning bør suppleres med træningsformer med høj hjertefrekvens i forsøg på at nedbringe den basale hjertefrekvens. Overdreven træning kan dog forværre tilstanden [7]. Et øget indtag af væske (op mod 3-4 liter dagligt) og salt (3 g/døgn) kan hos nogle patienter øge blodvolumen og derigennem øge den ortostatisk tolerans [19].

#### Pulsregulerende behandling

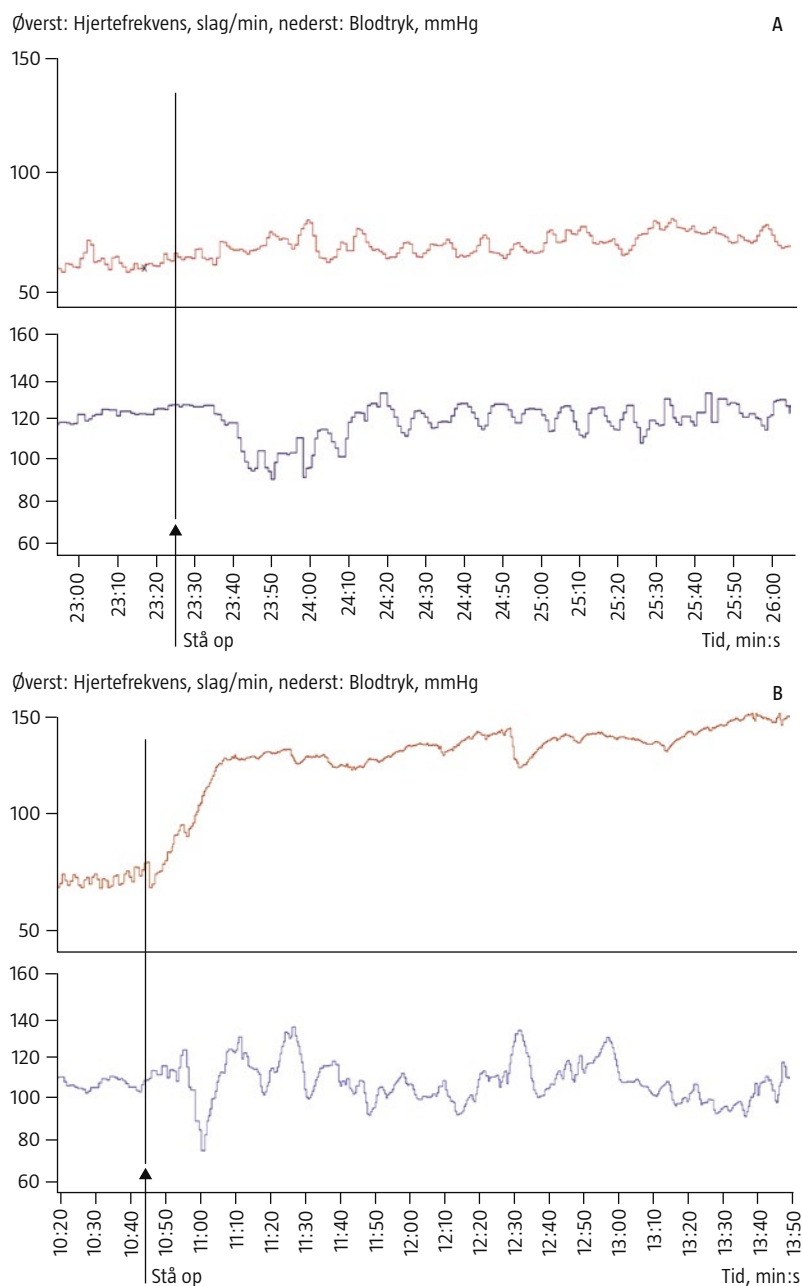
Som supplement til den ikkefarmakologiske, hjertefrekvensreducerende behandling kan man anvende betablokkere i beskedne doser. Propranolol eller en kardioselektiv betablokker kan vælges afhængig af symptombilledet. Betablokkere kan dog forværre en evt. hypotension og reducere muligheden for intervention gennem træning, og ofte må behandlingen opgives på grund af bivirkninger [20]. Ivabradin er en specifik sinusknudehæmmer, som har en dokumenteret effekt ved POTS [21], og som i modsætning til betablokkere reducerer hjertefrekvensen uden at nedsætte hjertets kontraktilitet.

#### Øgning af plasmavolumen

Som supplement til øget salt- og vandindtag kan ibuprofen i doser på 200 mg × 3 forsøges med henblik på øget væskeretention. I kontrollerede forsøg har dette dog kun vist sparsom effekt [22]. Fludrocortisonace-

FIGUR 2

Hæmodynamisk respons på vippelejetest hos en rask person og en patient med postural ortostatisk takykardi-syndrom (POTS). **A.** Normalt hæmodynamisk respons på vippelejetest hos en 19-årig rask kvinde. Normal hæmodynamik med et initialt fald i blodtrykket efter overgang fra liggende til stående stilling; blodtrykket retter sig derefter spontant til et stabilt blodtryk på niveau med udgangsbloodtrykket, og der sker en lille stigning i hjertefrekvensen. **B.** Hæmodynamisk respons på vippelejetest hos en 19-årig kvinde med POTS. Der ses stigning i hjertefrekvensen fra 75 slag/min til op mod 150 slag/min og et labilt blodtryk i stående stilling.



tat er en aldosteronanalogue, som øger plasmavolumen gennem salt- og vandretention [23] og anvendes i doser på 0,1-0,3 mg under tæt kontrol af S-kalium og kaliumtilskud ved behov.

### Vasokonstriktion

Forøget kontraktion af de perifere arterier og vener og derved øget perifer modstand og ortostatisk tolerans kan opnås med den alfa-1-adrenerge agonist midodrin, der har vist god effekt ved behandling af POTS [24]. Ønsker man at anvende midodrin, skal der søges udleveringstilladelse, og stoffet gives sædvanligvis i doser a 2,5-5 mg 1-3 gange dagligt.

### KONKLUSION

POTS er en tilstand med funktionsforstyrrelse i det autonome nervesystems regulering af det kardiovaskulære system og et symptomkompleks med ortostatisk intolerans og takykardi som de centrale fund. Tilstanden er forholdsvis almindelig og bør overvejes hos patienter, der har ortostatisk intolerans af mere kronisk karakter – og i særdeleshed hos kvinder i alderen 15-50 år. Patienter med symptomer på kronisk ortostatisk intolerans og takykardi bør vurderes for maligne arytmier og strukturel hjertelidelse. Såfremt dette ikke findes, kan der henvises til vippelejetest. Symptombilledet ved POTS er ofte uklart, patofysiologien kompleks og behandlingsstrategien hviler på en meget beskedne evidens. På nuværende tidspunkt kan patienter med POTS med fordel henvises til enheder med speciale i udredning og behandling af patienter med funktionsforstyrrelser i det autonome nervesystem. Der er et udtalt behov for forskning i de patofysiologiske mekanismer med henblik på at skabe mere solid evidens for behandlingen.

**KORRESPONDANCE:** Louise Brinth, Koordinerende Forskningsenhed, Frederiksberg Hospital, Nordre Fasanvej 57, 2000 Frederiksberg.  
E-mail: louisebrinth@live.dk

**ANTAGET:** 3. december 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 10. marts 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

1. Low PA, Sandroni P, Joyner M et al. Postural tachycardia syndrome (POTS). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:352-8.

2. Goldstein DS, Robertson D, Esler M et al. Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med* 2002;137:753-63.
3. Moya A, Sutton R, Ammirati F et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009;30:2631-71.
4. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2011;21:69-72.
5. Thieben MJ, Sandroni P, Sletten DM et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome: the Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2007;82:308-13.
6. Ojha A, McNeeley K, Heller E et al. Orthostatic syndromes differ in syncope frequency. *Am J Med* 2010;123:245-9.
7. Grubb BP. Postural tachycardia syndrome. *Circulation* 2008;117:2814-7.
8. Stewart JM. Autonomic nervous system dysfunction in adolescents with postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome is characterized by attenuated vagal baroreflex and potentiated sympathetic vasomotion. *Pediatr Res* 2000;48:218-26.
9. Fouad FM, Tadena-Thome L, Bravo E et al. Idiopathic hypovolemia. *Ann Intern Med* 1986;104:298-303.
10. Stewart JM, Montgomery LD. Regional blood volume and peripheral blood flow in postural tachycardia syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H1319-H1327.
11. Taneja I, Medow MS, Clarke DA et al. Baroreceptor unloading in postural tachycardia syndrome augments peripheral chemoreceptor sensitivity and decreases central chemoreceptor sensitivity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301:H173-H179.
12. Hermsillo AG, Jordan JL, Vallejo M et al. Cerebrovascular blood flow during the near syncopal phase of head-up tilt test: a comparative study in different types of neurally mediated syncope. *Europace* 2006;8:199-203.
13. Masuki S, Eisenach JH, Johnson CP et al. Excessive heart rate response to orthostatic stress in postural tachycardia syndrome is not caused by anxiety. *J Appl Physiol* 2007;102:896-903.
14. Sandroni P, Low PA. Other autonomic neuropathies associated with ganglionic antibody. *Auton Neurosci* 2009;146:13-7.
15. Kanjwal K, Karabin B, Kanjwal Y et al. Autonomic dysfunction presenting as postural orthostatic tachycardia syndrome in patients with multiple sclerosis. *Int J Med Sci* 2010;7:62-7.
16. Thuesen L, May O, Brorholt-Petersen JU et al. Svimmelhed hos den kardiologiske patient. *Ugeskr Læger* 2013;45:2712-5.
17. Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR et al. Postural tachycardia syndrome: clinical features and follow-up study. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1106-10.
18. Kimpinski K, Figueroa JJ, Singer W et al. A prospective, 1-year follow-up study of postural tachycardia syndrome. *Mayo Clin Proc* 2012;87:746-52.
19. Cooper VL, Hainsworth R. Effects of dietary salt on orthostatic tolerance, blood pressure and baroreceptor sensitivity in patients with syncope. *Clin Auton Res* 2002;12:236-41.
20. Raj SR, Black BK, Biaggioni I et al. Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome: less is more. *Circulation* 2009;120:725-34.
21. McDonald C, Frith J, Newton JL. Single centre experience of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome. *Europace* 2011;13:427-30.
22. Jordan J, Shannon JR, Biaggioni I et al. Contrasting actions of pressor agents in severe autonomic failure. *Am J Med* 1998;105:116-24.
23. Freitas J, Santos R, Azevedo E et al. Clinical improvement in patients with orthostatic intolerance after treatment with bisoprolol and fludrocortisone. *Clin Auton Res* 2000;10:293-9.
24. Chen L, Wang L, Sun J et al. Midodrine hydrochloride is effective in the treatment of children with postural orthostatic tachycardia syndrome. *Circ J* 2011;75:927-31.

## AKADEMISK AFHANDLING



Christian Ansgar Hundahl:

### Neuroglobin and cytoglobin expression in the central nervous system

Disputats

**E-MAIL:** c.hundahl@gmail.com

**UDGÅR FRA:** Stereology and Electron Microscopy Laboratory, Aarhus Universitet, og Institute of Bio- and Translational Medicine Department of Physiology, University of Tartu, Estland.

**FORSVARET FINDER STED:** den 8. maj 2015, kl. 14.00, Auditorium 424, Bygning 1231, Institut for Biomedicin, Wilh. Meyers Allé, Universitetsparken, Aarhus.

**OPPONENTER:** Henning Andersen, Tom Brittain, New Zealand, og Torben Moos.