

Kapittel 8 - Undersøkelse av det autonome nervesystem

For en fullstendig oversikt over kapittelet trykk på "Innhold" øverst til venstre i menyen.

Ønsker du å laste ned hele kapittelet som pdf-fil klikker du på pdf ikonet i høyre kolonne.

Ønsker du å laste ned informasjon om et enkelt emne, går du først inn på dette emnet i menyen over (f.eks Autonome tester i klinisk bruk), og deretter velger du "Last ned denne seksjonen" i høyre kolonne.

Bakgrunn

Autonome forstyrrelser kan ses ved sykdommer som omfattes av mange ulike medisinske spesialiteter (nevrologi, generell indremedisin, gastroenterologi, kardiologi, urologi, lungemedisin, fysikalsk medisin, psykiatri etc). De forskjellige kliniske spesialavdelinger har derfor etablert undersøkelsesmetoder for enkelte delfunksjoner innenfor det autonome nervesystem, avhengig av de enkelte avdelingers interessefelt.

Tverrfaglige enheter som gir et helhetlig undersøkelsestilbud for utredning av autonome funksjonsforstyrrelser har vist seg nyttig og er etablert i flere land. I Norge har vi ikke noen slik enhet. Flere KNF-laboratorier har dog et nokså bredt undersøkelsestilbud for utredning av funksjonssvikt i det autonome nervesystemet.

Målsetting og indikasjoner

Undersøkelser av det autonome nervesystem tar sikte på å avdekke autonom funksjonsforstyrrelse, og bestemme grad, lokalisasjon og type av funksjonsforstyrrelse (kardiovagal, sudomotorisk, sympatonevral etc).

Undersøkelsene er indisert:

- ved mistanke om autonom funksjonsforstyrrelse (autonom svikt)
- for å diagnostisere autonom nevropati
- ved sympatikusbetingede smertetilstander

Det kan være indikasjon for undersøkelse av autonome funksjoner ved synkopeutredning og denne typen undersøkelser er en sentral del av utredningen ved mange synkopeenheter. Nyttien av autonom testing ved mistanke om vasovagal synkope er omdiskutert, men anses som et nyttig supplement til anamnese for utredning av ortostatisk hypotensjon og autonom svikt (Moya, Sutton et al. 2009, Freeman, Wieling et al. 2011, Saal, Thijs et al. 2016).

Generelle forholdsregler

Alle undersøkelser av det autonome nervesystem må foregå ved standardiserte undersøkelsesforhold; behagelig temperatur, lite støy og et rolig avstresset miljø for å unngå situasjonsbetinget økning av sympatikustonus hos pasienten. Undersøkeren bør virke rolig og trygg, og ikke ha tidspress. Det tekniske utstyret bør være kontrollert og klargjort før pasienten kommer, slik at en unngår tekniske problemer ved undersøkelsen.

- Pasienten bør slappe av i minst 10 minutter før undersøkelsen begynner.
- Pasienten skal ikke spise, røyke eller drikke annet enn vann de siste to timene før undersøkelsen, men skal heller ikke være fastende med fare for hypoglykemi.
- Medikamenter som kan påvirke det autonome nervesystemet bør om mulig seponeres før undersøkelsen etter samråd med pasientens lege.
- Ved nevro-urologisk undersøkelse tas det spesielle forholdsregler med hensyn til vannlating, men ved andre autonome tester bør pasienten gå på toalettet før undersøkelsene begynner.

Autonome tester i klinisk bruk

Det finnes svært mange måter å måle funksjonen til ulike deler av det autonome nervesystemet. Her nevnes kun de mest vanlige.

Kardiovaskulære funksjonstester:

Ved de kardiovaskulære funksjonstestene undersøkes det autonome nervesystems regulering av hjertefrekvensen i ulike testsituasjoner. Hjertefrekvensen reguleres ved et samspill mellom det parasympatiske og det sympatiske nervesystem, der parasympatisk funksjon dominerer ved raske endringer. En økning av vagusaktiviteten gir en reduksjon av hjertefrekvensen, mens en høy sympatikustonus gir rask hjertefrekvens.

- Ortostatisk provokasjonstest
- Respiratorisk R-R intervall variasjon ("heart rate deep breathing")
- Valsalvas manøver
- 24 timers blodtryksregistrering

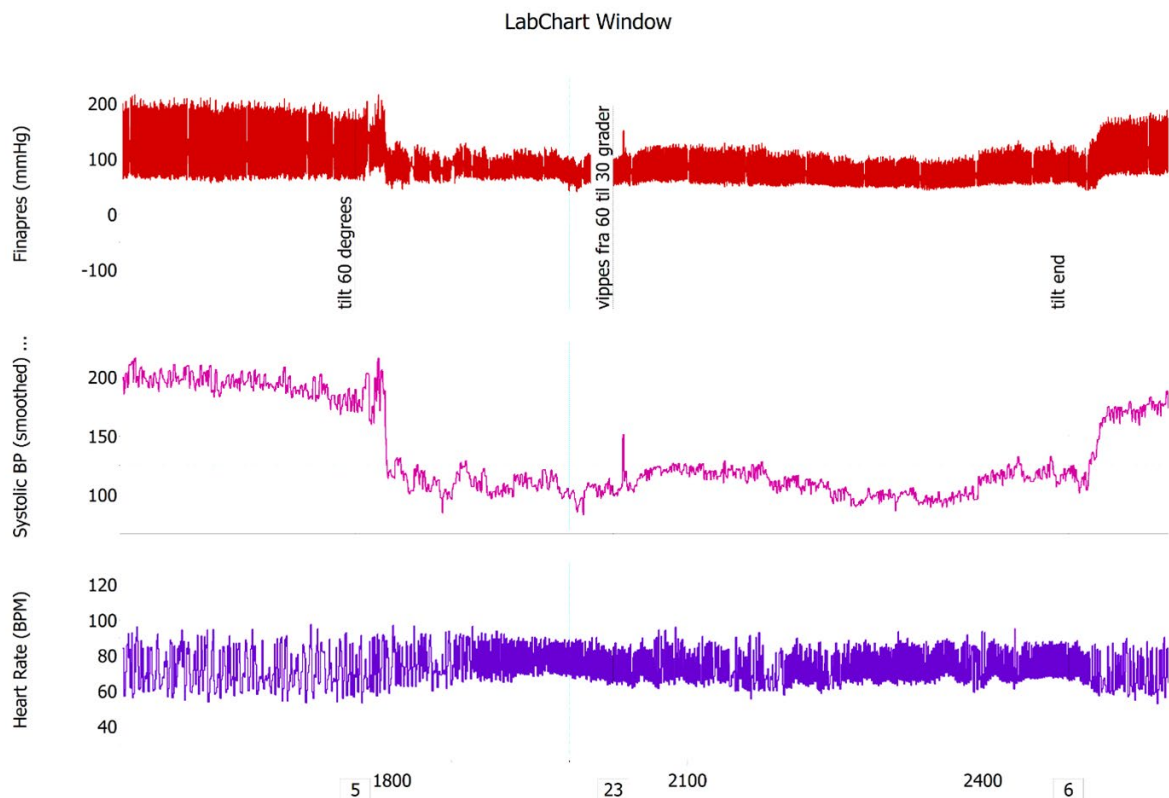
I tillegg er det vanlig å måle sympatisk hudrespons (SSR).

Ortostatisk provokasjonstest

Ortostatisk hypotensjon er et sentralt symptom ved autonome funksjonsforstyrrelser, og derfor viktig å undersøke. En kan benytte vippebenk, eller la pasienten reise seg fra liggende, via sittende til stående, eller direkte fra liggende til stående. Bruk av vippebenk gjør det enklere å standardisere undersøkelsen.

Den aller enkleste screeningtest for å se om pasienten har en autonom funksjonsforstyrrelse er:

- Måle puls og BT med pasienten liggende
- La pasienten reise seg opp
- Måle puls og BT igjen etter 1 og 3 minutter



Figur 1 viser variasjoner i puls og systolisk blodtrykk ved overgang fra liggende til oppreist stilling hos pasient med autonom svikt.

Disse testene gir en mer omfattende karakteristikk av pasientens autonome funksjon. I tillegg til kontinuerlig registrering av hjerterefrekvens bør blodtrykket måles, f. eks. noninvasiv fingerblodtrykksmåling. Basislinje status registreres ved å la pasienten ligge rolig på ryggen i et fredelig rom i ca 10 minutter med kontinuerlig registrering av blodtrykk og puls basert på brachial blodtrykksmåling 1 gang per minutt. Pasienten reises så opp, enten ved hjelp av vippebenk til 60 grader, eller at pasienten reiser seg opp og står. Puls og blodtrykk måles i minst 10 minutter.

RR-intervall variasjon

Det er normalt en variasjon i hjerterefrekvensen knyttet til respirasjonen (sinusarytmi). Dette antas å være en refleks formidlet over mange synapser i en komplisert refleksbane som involverer hjernestammen. De afferente autonome fibre formidler informasjon om blodtrykk i sinus carotica og aortabuen, mens de efferente fibre går gjennom n. vagus. Hjerterefrekvensen øker ved inspirasjon (bortfall av vagal tonus), og avtar ved ekspirasjon (vagusaktivering). Denne variasjonen ses tydeligst ved dyp, jevn respirasjon med 5-6 åndedrag per minutt.

Metode

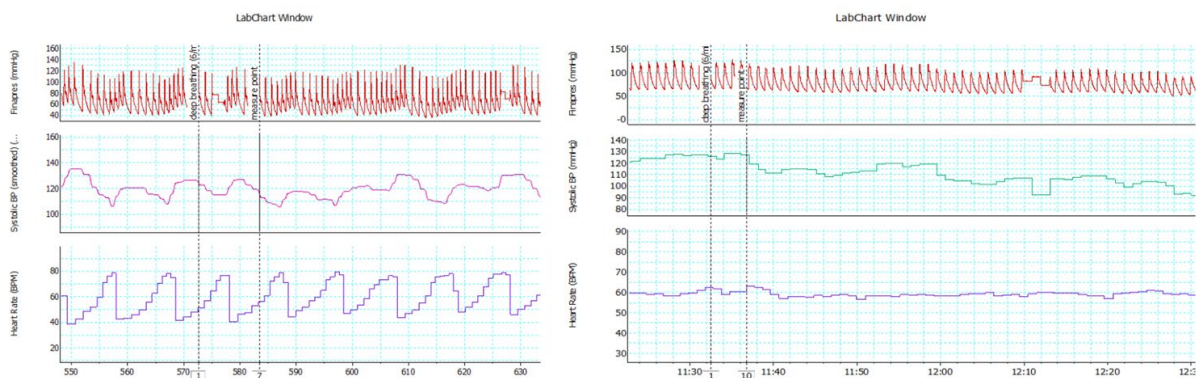
Testen utføres vanligvis med pasienten liggende med en pute under hodet. Pasienten puster inn og ut med en frekvens på 6 åndedrag per minutt. Pasienten bør puste til en metronom som visuelt eller med lyd hjelper pasienten å holde en jevn rytme. Det anbefales å gjennomføre 8-9 dype pust for å sikre at en får minimum 5 jevne åndedrag som gir en tydelig påvirkning av hjerterefrekvensen.

Lavfrekvensfilter: 0.2-0.5 Hz

Høyfrekvensfilter: 100-200 Hz (en tilstreber å redusere EMG artefakter)

Måling

En måler gjennomsnittlig forskjell i instantan hjerterate mellom det største og det minste R-R intervall i 5 påfølgende ut- og innåndinger. Normalvariasjonen er stor og aldersavhengig. Det er relativt stor forskjell i ulike publiserte referanseverdier. Referanseverdiene vil i tillegg til alder være avhengig av hvor dypt og regelmessig testpersonene har pustet. Noen referanseverdier korrigerer for hvor rask den gjennomsnittlige hjerterefrekvensen er under målingen (eksempelvis de referanseverdiene som følger med Keypoint EMG maskiner), mens andre referanseverdier forutsetter at målingene er gjort med en lav basal hjerterate. Om en ikke har utarbeidet lokale referanseverdier finnes det publiserte referanseverdier i flere lærebøker innen emnet (Low, Philip A. 2008, Mathias, Christopher J. 2013, Benarroch, Eduardo E. 2014). Respiratorisk R-R intervall variasjon er lett å gjennomføre, robust og med god reproducerbarhet.



Figur 2 viser R-R intervall variasjon ved dyp respirasjon hos normal kontroll (venstre) og en pasient med autonom svikt (høyre).

Valsalvas manøver

Ved valsalvas manøver utvikles et betydelig intratorakalt trykk (en tilstreber ca 40 mm Hg), som påvirker de hemodynamiske betingelser for hjertet. Blodtrykk og hjerterefrekvens forandres på grunn av reflekser formidlet via sympatikus og vagus.

Dette skjer:

Fase 1: Initialt komprimeres aorta, med lett BT stigning og et lett fall i hjerterefrekvens.

Fase 2 tidlig: Økende intratorakalt trykk med redusert venøs tilbakestrømning til hjertet, og BT fall som søkes kompensert med økt sympatikusaktivitet og økende hjerterefrekvens.

Fase 2 sen: Som svar på det fallende blodtrykket i aortabuen, måler en perifert etter hvert økende blodtrykk som svar på økende perifer karmotstand. Dette er avhengig av efferent sympatonevral aktivitet. Siden de sympatonevralfibre er myeliniserte med lav ledningshastighet tar det 5-10 sekunder fra starten av Valsalva manøver til denne responsen blir målbar.

Fase 3: Idet trykket opphører vil BT falle litt fordi kompresjonen av torakalaorta opphører.

Fase 4: Normalisering av intratorakalt trykk, med BT stigning over baselinjen (overkompensasjon) og reflektorisk vagusaktivering, med brått fall i hjerterate.

Metode

Testen utføres med pasienten liggende, evt. med overkroppen lett hevet til 20-30 grader. Om pasienten sitter eller ligger på en lett tiltet benk vil det påvirke målingene. Det gjøres kontinuerlig EKG registrering. En bør i tillegg utføre kontinuerlig noninvasiv blodtrykkregistrering for å få informasjon om sympatikusfunksjonen. Pasienten blåser i et rør koblet til et manometer hvor han selv kan kontrollere trykket, og oppfordres til å holde et stabilt trykk på 40 mm Hg i 15 sekunder. (Diabetikere med retinopati bør ikke gjøre dette, og hos skrøpelige pasienter som ikke har kraft til å klare et trykk på 40 mm, kan et trykk på 30 mm Hg aksepteres.

Måling

Kardiovagal respons vurderes ved å måle Valsalva ratio. Denne beregnes som ration mellom maksimal hjertefrekvens i fase 2 og minste hjertefrekvens i de første 30 sekundene etter avslutning av Valsalvas manøver (fase 4).

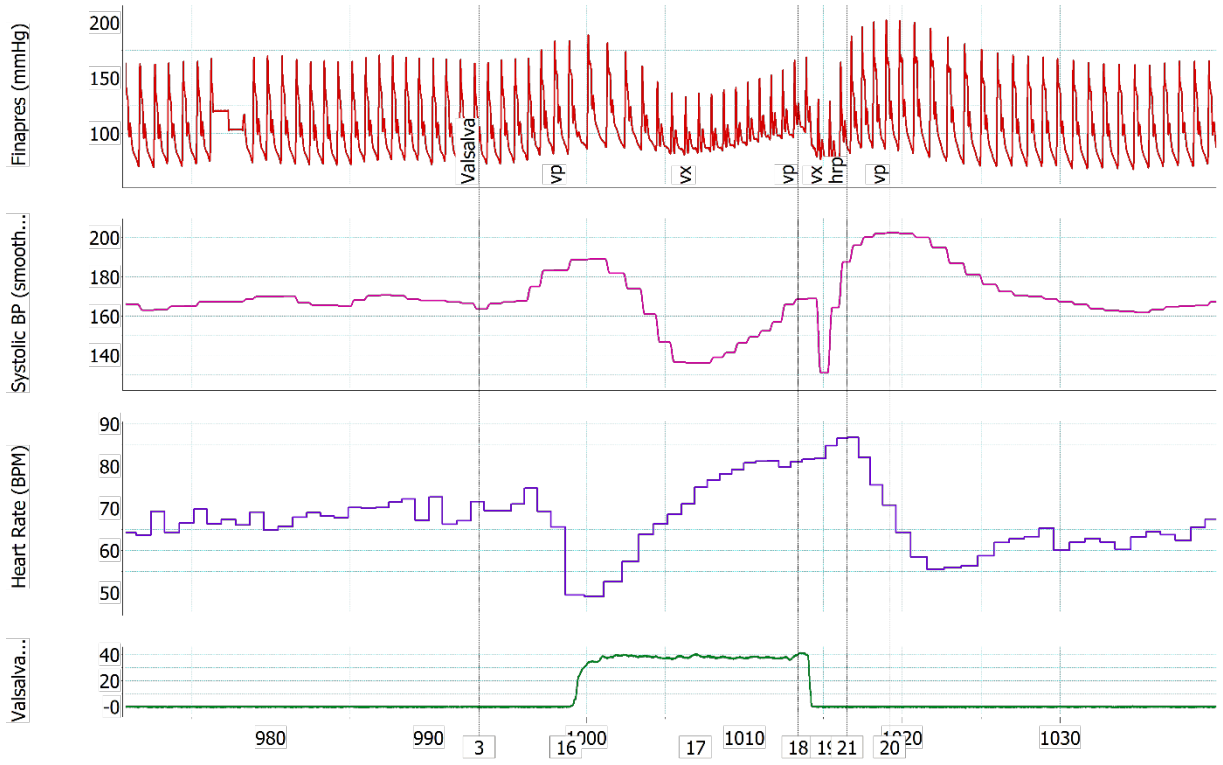
Referanseverdier er kjønn og aldersavhengig, og kan evt. finnes publisert i lærebøker om en ikke har lokalt utarbeidete referanseverdier.

Valsalva ratio gir særlig opplysning om vagusfunksjonen, hvor lav ratio tyder på redusert vagusfunksjon. Det er avgjørende å se på blodtrykksresponsen når en vurderer Valsalva ratio. Av ukjente årsaker har enkelte personer en såkalt "flat top" Valsalva blodtrykksrespons hvor blodtrykket under manøveren ikke faller, men gjerne ligger over baselinjen gjennom hele eller deler av manøveren. Hvis blodtrykket ikke faller vil heller ikke hjerteraten stige, og vurderingen av Valsalva ratio blir dermed meningsløs.

Sympatonevral funksjon vurderes kvalitativt ved å se på blodtrykkskurven og se om blodtrykksresponsen i fase 4 får den normalt tilstedeværende raske og tydelige overkompensasjonen, samt ved å vurdere om en får en tydelig fase 2 respons. I tillegg kan gjøre en kvantitativ vurdering ved å regne ut fase 2 tidlig blodtrykksfall og tid fra bunn av fase 3 til blodtrykket når baselinjen (recovery tid). Ved sympatonevral svikt vil en typisk få et uttalt fase 2 tidlig blodtrykksfall, en manglende fase 2 blodtrykksøkning, forlenget recovery tid og manglende fase 4 overkompensasjon.

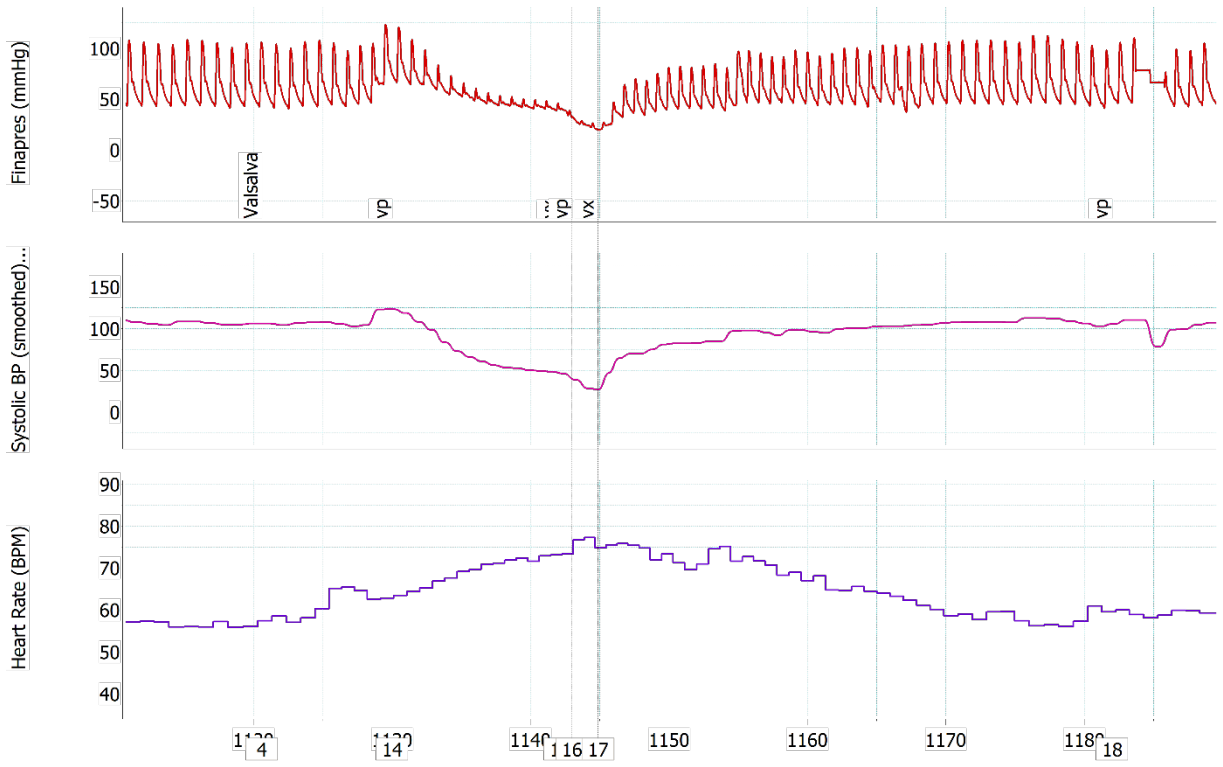
Normal:

LabChart Window

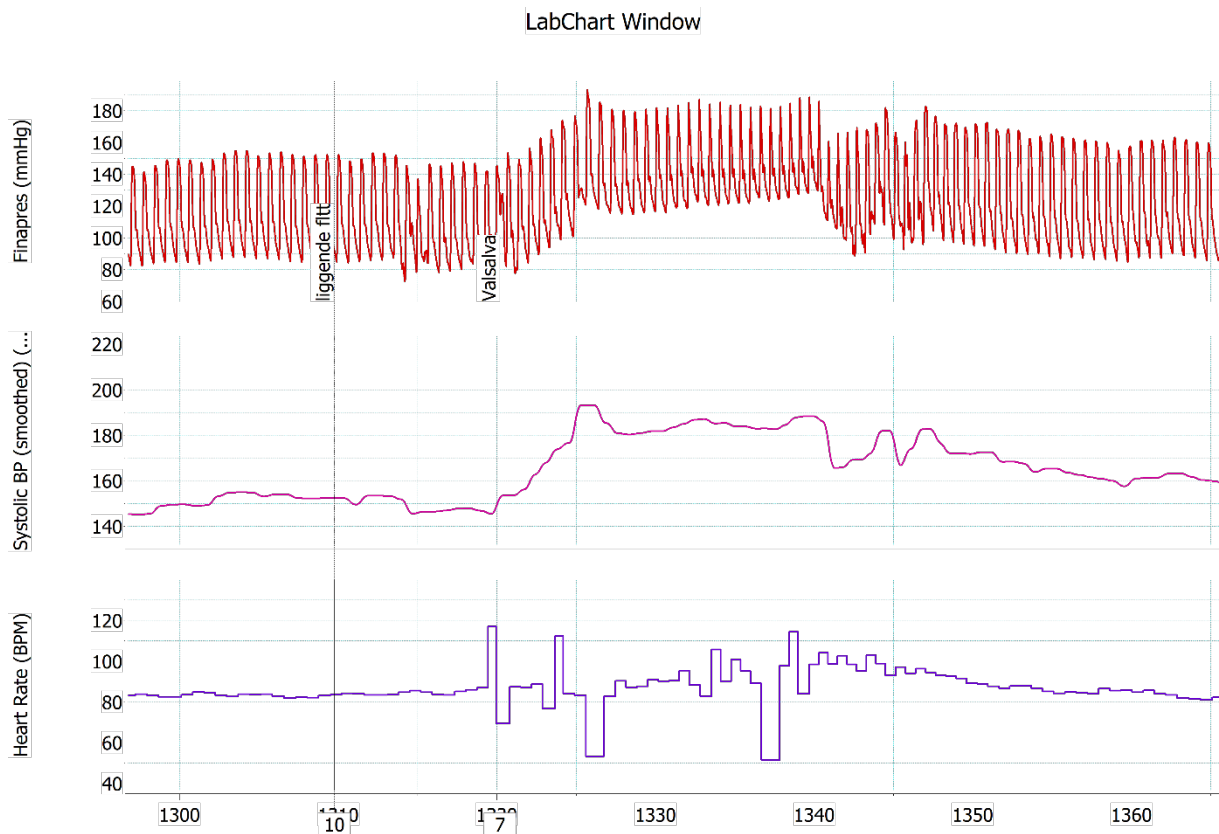


Patologisk:

LabChart Window



Normal variant:



Figur 3 viser variasjoner i blodtrykk og hjerterate ved Valsalvas manøver. Nederste figur viser en normal variant som betegnes «flat top respons». Her stiger blodtrykket i stedet for å synke under valsalvas manøver, med det resultat at en ikke får kompensatorisk hjerteratestigning under manøveren

Døgnregistrering av puls og blodtrykk

24 timers kontinuerlig registrering av puls og blodtrykk kan også brukes til å vurdere autonom funksjon. Hypertensjon i liggende stilling (supine hypertensjon) og manglende blodtrykksfall om natten (non-dipping) er tegn på autonom dysfunksjon.

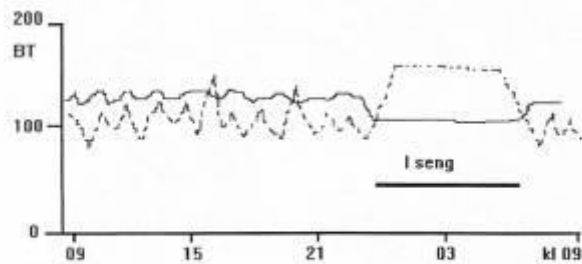


Fig.4
Døgnvariasjoner i systolisk blodtrykk normalt (heltrukket linje), og hos pasient med autonom nevropati (prikket linje). (prinsippskisse)

Figur 4 viser døgnvariasjoner i systolisk blodtrykk hos normal person (heltrukket linje) og hos en pasient med autonom nevropati (prikket linje). (prinsippskisse)

Sympatisk hudrespons

Sympatisk hudrespons er en registrering av funksjonen i umyeliniserte sympatiske fibre. Eksterne stimuli gir en synkron aktivering av svettekjertlene i håndflaten og fotsålen. En måler dette som en endring i elektrisk potensialforskjell mellom to elektroder i hender og føtter. En kan bruke forskjellige stimuli: dyp respirasjon, lyd, eller elektrisk stimulering av hud eller nerve. Elektrisk stimulering av medianus nerven er mye benyttet.

Metode

En bruker standard nevrografi/EMG utstyr.

Hudtemperaturen må være minst 32 grader.

Elektroder:

- Aktiv elektrode på håndflate eller fotsåle
- Referanse elektrode på håndrygg eller fotrygg
- Jordingselektrode proksimalt for aktiv elektrode

Filtre:

- lavfrekvensfilter 1 Hz
- høyfrekvensfilter 30 Hz

Sveptid: 500 ms/enhet

Sensitivitet: 200 μ V/enhet

Stimulus:

- intensitet 30(15-40) mA, må være sterkt nok til at pasienten blir overrasket
- durasjon 0.2 s (0.1-0.5 s)

På grunn av habituerings-tendens bør en vente minst 30-45 s mellom stimuleringene.

Målinger

Rapporterte normalverdier varierer mye, og det er ikke anbefalt å legge vekt på latenstider eller lett til moderat redusert amplitude. Det er kun fravær av respons som er sikkert patologisk. I tillegg kan en ved svært mye svetting få fravær av svar grunnet kontinuerlig firing av svettekjertler.

Det kan lett skje en tilvenning slik at responsen forsvinner ved gjentatte stimuleringer. Ved aksonale nevropatier forsvinner responsen.

Andre typer autonome funksjonstesting

Kvantitativ sudomotor akson refleks test (QSART)

Med denne metoden tilføres acetylkolin gjennom huden med iontoforese, og den lokale svetterresponsen som skjer gjennom en lokal akson refleks måles kvantitativt. Apparat for dette er kommersielt tilgjengelig og i bruk ved Rikshospitalet i Norge.

Ortostatisk provokasjonstest etter prøvemåltid

Inntak av mat gir utskillelse av vasodilaterende peptider i tarmen. Normalt vil en få kompenserende forandringer i hjertefunksjonen og i motstandskarene i skjelettmuskulaturen, slik at blodtrykket ikke faller. Hos mange pasienter med primær autonom hypofunksjon skjer ikke en slik kompensasjon, og de får en postprandial hypotensjon. Inntak av mat hos disse pasientene gir et fall både i liggende systolisk blodtrykk, og en forverrelse av postural hypotensjon.

Postprandial hypotensjon testes best ved en basislinje status av puls og blodtrykk liggende og med ortostatisk test med pasienten fastende, og 45 minutter etter et måltid. Det er mest praktisk med flytende føde, f.eks. kommersielt tilgjengelig flytende kosttilskudd, melkeblending eller suppe, i standardisert volum på 300 ml. Pasienten skal innta måltidet liggende, og deretter

fortsatt ligge rolig i 45 minutter før puls og blodtrykk igjen måles først liggende, deretter i vipet posisjon.

Termoregulert svettetest

I undersøkelsesrommet skal det være stabil temperatur og luftfuktighet, og kontroll av pasientens hudtemperatur.

1. Huden dekkes av et indikator-pudder som skifter farge ved oppvarming. Det kan brukes en blanding av alizarin-rødt, stivelse og natriumkarbonat.

2. Pasienten sitter i et svettekammer med luftfuktighet 45-50 %, og huden varmes til 39-40 grader ved hjelp av varmelamper i 35-45 minutter.

Normalt ses svette over hele kroppen, med fargeforandring av indikatorstoffet fra oransje til rødt. Ved dysfunksjon av sympatikusfibre til svettekjertlene finnes dels generelt nedsatt svettesekresjon og dels abnorm utbredning av svetten. Det kan f.eks. ses lite eller ingen svette på underekstremitene, men massiv svette over ansikt og truncus. Det finnes en rekke unormale svetteutbredningsmønstre.

Det finnes også metoder for kvantitative målinger av svettesekresjon over avgrensede områder av huden.

Laser-doppler undersøkelse av perifer mikrosirkulasjon

Dette er en metode basert på doppler-shift prinsippet, og benyttes til å undersøke mikrosirkulasjonen i kapillærnettet. Ved sympatonevral firing ser en karkontraksjon som resulterer i nedsatt kapillær mikrosirkulasjon. En benytter denne metoden til å teste sympatikusreflekser ved kuldeprovokasjon (dykkerefleksjonen), for eksempel ved å plassere ispakninger på ansiktet. Det kan også måles reaktivitet på sterke lyder, stress, regneoppgaver etc. En kan også utløse en sympatonevral lokal respons som en aksonrefleks ved å tilføre acetylcholin gjennom iontoforese.

Metoden er særlig aktuell ved tilstander med Raynaud fenomener og autonom nevropati hos diabetikere. Den er i bruk ved Rikshospitalet og ved St. Olavs hospital i et begrenset omfang. i Norge i dag.

Urodynamiske / gastrodynamiske undersøkelser

Det finnes en rekke undersøkelser for kartlegging av autonom regulering av blære og tarmfunksjon. Ved enkelte KNF laboratorier kan det være aktuelt å kunne tilby disse undersøkelsene. Der slike undersøkelser er nødvendige som ledd i en generell utredning av autonom nevropati, kan det likevel ofte være mest rasjonelt at de utføres ved et urologisk eller gastroenterologisk laboratorium.

Blodprøvetaking under autonom testing

Cortisol (morgen og kveld): Gir opplysninger om binyrebarkfunksjonen.

Catecholaminer i plasma: Noradrenalin liggende og stående.

Liggende: Noradrenalin er redusert ved utbredt postganglionær sympatikussvikt (f.eks. ved diabetisnevropati). Noradrenalin er normalt ved preganglionær sympatikussvikt, men det er ingen normal økning 5 minutter etter oppreisning (f.eks. ved multipel system atrofi). Det kan også være aktuelt med andre blodprøveundersøkelser, f.eks. på adrenalin og dopamin.

Litteratur

Arora, S., P. Smakowski, R. G. Frykberg, L. R. Simeone, R. Freeman, F. W. LoGerfo and A. Veves (1998). "Differences in foot and forearm skin microcirculation in diabetic patients with and without neuropathy." *Diabetes Care* 21(8): 1339-1344.

Baron R, Ewing DJ, Heart rate variability. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999 suppl 52:283-286

Benarroch, E. E. (2014). "The clinical approach to autonomic failure in neurological disorders." *Nat Rev Neurol* 10(7): 396-407.

Benarroch, E.E. and Singer W. (2014). *Autonomic Neurology*, Oxford University Press.

Braune S et al. Assessment of blood pressure regulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999 suppl 52: 287-294

Burr RL. Interpretation of normalized spectral heart rate variability indices in sleep research: a critical review. *Sleep*. 2007;30:913-9.

Caselli, A., V. Spallone, G. A. Marfia, C. Battista, C. Pachatz, A. Veves and L. Uccioli (2006). "Validation of the nerve axon reflex for the assessment of small nerve fibre dysfunction." *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 77(8): 927-932.

Claus D, Schondorf R. Sympathetic skin response. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999 suppl 52:277-282

Coon, E. A., D. M. Sletten, M. D. Suarez, J. N. Mandrekar, J. E. Ahlskog, J. H. Bower, J. Y. Matsumoto, M. H. Silber, E. E. Benarroch, R. D. Fealey, P. Sandroni, P. A. Low and W. Singer (2015). "Clinical features and autonomic testing predict survival in multiple system atrophy." *Brain* 138(Pt 12): 3623-3631.

Edwing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autoimmun neuropathy. *BMJ* 1982;285:916-18.

Edwing DJ, Martyn CN, Young RT, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:491-98.

Elie B, Guiheneuc P. Sympathetic skin response: normal results in different experimental conditions. *EEG and Clin Neurophysiol* 1990;76:258-67.

Ewing, D. J. and B. F. Clarke (1982). "Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy." *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)* 285(6346): 916-918.

Freeman, R. (2008). "Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension." *N Engl J Med* 358(6): 615-624.

Freeman, R., et al. (2011). "Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome." *Clinical Autonomic Research* 21(2): 69-72.

Goldstein D.S. et al. Dysautonomias: Clinical Disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med* 2002;137:753-63

Goldstein, D. S. (2010). "Cardiac ectopy in chronic autonomic failure." *Clinical Autonomic Research* 20(2): 85-92.

Gupta V, Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment. *Am J Med.* 2007;120:841-7.

Hilz MJ, Dütsch M. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve* 2006; 33: 6-20

Hughes RA, Wijdicks EF, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JM, Sladky JT, Barohn RJ, Stevens JC; Multidisciplinary Consensus Group. Supportive care for patients with guillain-barre syndrome. *Arch Neurol.* 2005;62:1194-8.

Illigens, B. M. and C. H. Gibbons (2009). "Sweat testing to evaluate autonomic function." *Clinical Autonomic Research* 19(2): 79-87.

Iodice, V., D. A. Low, E. Vichayanrat and C. J. Mathias (2011). "Cardiovascular autonomic dysfunction in MSA and Parkinson's disease: similarities and differences." *Journal of the Neurological Sciences* 310(1-2): 133-138.

Lahrmann H, Cortelli P, Hilz M, Mathias CJ, Struhal W, Tassinari M. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol.* 2006 Sep;13(9):930-6.

Low PA. *Clinical Autonomic Disorders.* Lippincott Williams and Wilkins, 3rd ed 2008.

Mathias CJ Bannister R.,. *Autonomic Failure, a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system.* Oxford University Press, 5th ed 2013

Low, P. A. and W. Singer (2008). "Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update." *Lancet Neurol* 7(5): 451-458.

Luciano, G. L., M. J. Brennan and M. B. Rothberg (2010). "Postprandial hypotension." *American Journal of Medicine* 123(3): 281 e281-286.

Metzler, M., S. Duerr, R. Granata, F. Krismer, D. Robertson and G. Wenning (2013). "Neurogenic orthostatic hypotension: pathophysiology, evaluation, and management." *Journal of Neurology* 260(9): 2212-2219.

Moya, A., et al. (2009). "Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC)." *European Heart Journal.*

Nogues MA, Stålberg EV. Autonomic analysis of heart ratevariation. I. Method and reference values in healthy controls. *Muscle and Nerve* 1989;12:993-1000.

Okamoto, L. E., A. Gamboa, C. Shiba, B. K. Black, A. Diedrich, S. R. Raj, D. Robertson and I. Biaggioni (2009). "Nocturnal blood pressure dipping in the hypertension of autonomic failure." *Hypertension* 53(2): 363-369.

Riedel A et al. Quantitative sudomotor axon reflex test (QSART) : A new approach for testing distal sites. *Muscle Nerve* 1999;22:1257-1264

Robertson, D. (2008). "The pathophysiology and diagnosis of orthostatic hypotension." *Clinical Autonomic Research* 18 Suppl 1: 2-7.

Sakakibara, R., T. Uchiyama, T. Yamanishi and M. Kishi (2009). "Sphincter EMG as a diagnostic tool in autonomic disorders." *Clinical Autonomic Research* 19(1): 20-31.

Saal, D. P., R. D. Thijs and J. G. van Dijk (2016). "Tilt table testing in neurology and clinical neurophysiology." *Clin Neurophysiol* 127(2): 1022-1030.

Schrezenmaier, C., W. Singer, N. M. Swift, D. Sletten, J. Tanabe and P. A. Low (2007). "Adrenergic and Vagal Baroreflex Sensitivity in Autonomic Failure." *Archives of Neurology* 64(3): 381-386.

Shahani BT, Haloerin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response - a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:536-42.

Shahani BT, Day TJ, Cros D, Khalil N, Kneebone CS. RR-intervall variation and the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. *Arc Neurol* 1990;47:664-95.

Smith SA. Testing Pupillary Autonomic Function with a Retinal Camera. *Diabetic Medicine* 1989;6:175-6.

Stalberg, E. V. and M. A. Noguez (1989). "Automatic analysis of heart rate variation: I. Method and reference values in healthy controls." *Muscle and Nerve* 12(12): 993-1000.

Stefanova, N., P. Bucke, S. Duerr and G. K. Wenning (2009). "Multiple system atrophy: an update." *Lancet Neurol* 8(12): 1172-1178.

Strickberger SA, et al American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society; American Autonomic Society. AHA/ACCF Scientific Statement on the evaluation of syncope: *Circulation*. 2006;113:316-27. Erratum: *Circulation*. 2006;113:e697.

Uncini A, Pullman L, Lovelace RC, Gambi D. The sympathetic skin response: normal values, elucidation of afferent components and application limits. *J Neurol Sci* 1988;87:299-306.

Vernino, S., S. Hopkins and Z. Wang (2009). "Autonomic ganglia, acetylcholine receptor antibodies, and autoimmune ganglionopathy." *Auton Neurosci* 146(1-2): 3-7.

Vernino, S. (2009). "Antibody testing as a diagnostic tool in autonomic disorders." *Clinical Autonomic Research* 19(1): 13-19.

Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Montagna P. Sympathetic skin response: basic mechanisms and clinical applications. *Clin Auton Res.* 2003 ;13:256-70.

Vita G, Princi P, Calabro R, Toscano A, Manna L, Messina C. Cardiovascular reflex tests. Assessment of age adjusted normal range. *J Neurol Sci* 1986;75:263-74.

Vodusek, D. B. (2005). "How to diagnose MSA early: the role of sphincter EMG." *Journal of Neural Transmission* 112(12): 1657-1668.

Vogel, E. R., J. L. Corfits, P. Sandroni, D. M. Sletten, E. E. Benarroch, R. D. Fealey, G. A. Suarez, T. L. Gehrking, J. A. Gehrking and P. A. Low (2008). "Effect of position on valsalva maneuver: supine versus 20 degree position." *Journal of Clinical Neurophysiology* 25(5): 313-316.