

Elektrofizjologiczne metody oceny dysautonomii w chorobach układu nerwowego

Beata Z. Zakrzewska-Pniewska

Katedra i Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Objawy uszkodzenia układu autonomicznego, czyli dysautonomia, często występują w chorobach układu nerwowego. Ich zdefiniowanie i leczenie jest istotne z klinicznego punktu widzenia, ponieważ pojawienie się objawów dysautonomii może się wiązać z bezpośrednim zagrożeniem życia chorego (nagłe zgony). Kliniczna ocena dysautonomii nie jest łatwa — często objawy uszkodzenia autonomicznego układu nerwowego (AUN) są niespecyficzne i trudne do obiektywizacji. Dlatego też podkreśla się konieczność kompleksowej, kliniczno-elektrofizjologicznej oceny układu autonomicznego u chorego z podejrzeniem patologii AUN. W poniższym artykule omówiono podstawowe metody oceny układu autonomicznego oraz ich zastosowanie kliniczne. Uwzględniono przede wszystkim te testy, które ze względu na łatwość przeprowadzenia i nieinwazyjność znalazły szerokie zastosowanie: współczulne potencjały skórne oraz analizę zmienności rytmu zatokowego. Badanie współczulnych potencjałów skórnych to metoda polegająca na rejestracji za pomocą elektrod powierzchniowych, a następnie analizie synchronicznej czynności gruczołów potowych wywołanej stymulacją włókien współczulnych przez nieoczekiwany bodziec. Najczęściej obserwowanymi nieprawidłowościami są: brak odpowiedzi, rzadziej wydłużenie latencji odpowiedzi. Brak odpowiedzi występuje typowo w neuropatiach autonomicznych i chorobach neurodegeneracyjnych ze znacznym zajęciem AUN, na przykład w zaniku wieloukładowym. Analiza zmienności rytmu

zatokowego ocenia funkcję układu przywspółczulnego, w mniejszym stopniu — układu współczulnego. Za pomocą elektrod umieszczonych na klatce piersiowej w okolicy przedsercowej rejestruje się rytmiczną zmienność odstępów R-R zapisu elektrokardiograficznego. Zmniejszenie zmienności rytmu zatokowego spotyka się w chorobach neurodegeneracyjnych przebiegających z dysautonomią (MSA, choroba Parkinsona), w neuropatiach metabolicznych. Wiarygodna analiza dysautonomii, często istotna z klinicznego punktu widzenia, wymaga łącznego stosowania testów klinicznych i elektrofizjologicznych.

Polski Przegląd Neurologiczny 2008; 4 (2): 58–64

Słowa kluczowe: dysautonomia, testy elektrofizjologiczne, SSR, RRIV

Wstęp

Do jednych z głównych funkcji autonomicznego układu nerwowego (AUN) należy utrzymanie równowagi homeostatycznej organizmu uzależnionej od aktywności takich układów, jak: sercowo-naczyniowy, oddechowy, trawienny, oraz termoregulacji. Ośrodki kontrolujące wewnętrzne środowisko organizmu za pośrednictwem układu autonomicznego znajdują się w obrębie mózgowia i rdzenia kręgowego. Objawy uszkodzenia układu autonomicznego (dysautonomia) są istotne z klinicznego punktu widzenia, ponieważ ich wystąpienie może świadczyć o bezpośrednim zagrożeniu zdrowia, a nawet życia chorego (nagłe zgony).

Zainteresowanie badaczy i klinicystów układem autonomicznym ma długą historię. Pierwszych naukowych opisów objawów dysautonomii zwią-

Adres do korespondencji: dr hab. med. Beata Z. Zakrzewska-Pniewska
Katedra i Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: 0 22 599 28 90, faks: 0 22 599 12 57
e-mail: beza@amwaw.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, 2, 58–64
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
Copyright © 2008 Via Medica

Tabela 1. Najczęstsze przyczyny dysautonomii w chorobach układu nerwowego (zmodyfikowano wg Lowa i wsp. [11])

I. Patologia mózgowia	— śmiertelna rodzinna bezsenność
1. Związana z uogólnionym procesem neurodegeneracyjnym	— zespoły zaburzeń wydzielania ADH
a) zanik wieloukładowy	— zaburzenia funkcji płciowych
b) choroba Parkinsona	— zaburzenia termoregulacji
c) inne choroby pozapiramidowe: zanik oliwkowo-mostowo-mózdkowy, postępujące porażenie nadjądrowe, zwyrodnienie korowo-podstawne, choroba Machado-Josepha	— zaburzenia tężenia
	— zespół Hornera
2. Niezwiązana z uogólnionym procesem neurodegeneracyjnym	d) patologia pnia mózgu i mózdku
a) patologia kory mózgu	— procesy uciskowe tylnej jamy
— nietrzymanie moczu/stolca przy uszkodzeniach kory płatów czołowych	— jamistość opuszki
— napady padaczkowe częściowe złożone	— zespół ośrodkowego bezdechu w czasie snu
— zaburzenia rytmu serca przy uszkodzeniach wyspy	e) patologia rdzenia kręgowego
b) patologia układu limbicznego	— tetraplegia pourazowa
— zespół Shapiro (agenezja ciała modzelowatego, nadmierna potliwość, hipotermia)	— jamistość rdzenia
— padaczka napadów „autonomicznych”	— stwardnienie rozsiane
c) patologia podwzgórza	— choroby neuronu ruchowego
— zespół Wernickego-Korsakowa	— tężec
— zespół śródmózgowiowy	— <i>stiff-man syndrome</i>
— złośliwy zespół poneuroleptyczny	— procesy uciskowe rdzenia
— zespół serotoninowy	
	II. Patologia nerwów obwodowych
	1. Ostre neuropatie autonomiczne
	2. Przewlekłe neuropatie autonomiczne

zanych z uszkodzeniem rdzenia dokonał Galen. Pisał on, że „uszkodzenie rdzenia między pierwszym a drugim kręgiem szyjnym prowadzi do natychmiastowego zgonu, między trzecim a czwartym — do zatrzymania oddechu; przerwanie ciągłości rdzenia na niższych poziomach powoduje porażenie pęcherza moczowego i jelit”. Kliniczna ocena dysautonomii bywa trudna — często objawy zajęcia AUN są niecharakterystyczne. Dlatego też w literaturze podkreśla się konieczność kompleksowej oceny układu autonomicznego (klinicznej i elektrofizjologicznej) u chorych z podejrzeniem patologii AUN [1–5]. W niniejszym artykule omówiono podstawowe metody oceny układu autonomicznego ze szczególnym uwzględnieniem tych, które ze względu na łatwość przeprowadzenia i nieinwazyjność znalazły szerokie zastosowanie w postępowaniu klinicznym.

Częstość i nasilenie zajęcia autonomicznego układu nerwowego bywają różne w schorzeniach obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [2–6]. Nasiloną dysautonomią występuje w niektórych neuropatiach obwodowych, między innymi w neuropatii cukrzycowej, w neuropatii w przebie-

gu amyloidoz, w przebiegu porfirii, w zespole Guillain-Barrégo (GBS, *Guillain-Barré syndrome*), neuroboreliozie, trądzie, mocznicy, neuropatii alkoholowej, zespole Rileya-Daya (FD, *familial dysautonomia, Riley-Day syndrome*), chorobie Fabryego [5]. Objawy zajęcia układu autonomicznego dominują w obrazie klinicznym niektórych chorób neurodegeneracyjnych, przede wszystkim w zaniku wieloukładowym (MSA, *multiple system atrophy*), są częste również w chorobie Parkinsona (tab. 1) [7–10].

Ocena dysautonomii polega na szczegółowej analizie podmiotowych i przedmiotowych objawów świadczących o zajęciu autonomicznego układu nerwowego. W piśmiennictwie znajdują się liczne kwestionariusze analizujące z klinicznego punktu widzenia układ autonomiczny [11–12]. W Klinice Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego stosuje się od kilku lat nieznacznie zmodyfikowany Kwestionariusz Objawów Autonomicznych opracowany przez Lowa i wsp. [11] (tab. 2).

Do najczęstszych objawów dysautonomii w chorobach układu nerwowego należą: niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia zwieraczy oraz zaburzenia potencji [5].

Tabela 2. Kwestionariusz zaburzeń układu autonomicznego zmodyfikowany według Lowa i wsp. [11]

Objawy dysautonomii	Stopień nasilenia objawów (w punktach)
Zaburzenia ortostatyczne (m.in. zawroty głowy)	0–4
Objawy naczynioruchowe (m.in. zmiana zabarwienia i ucieplenia skóry)	0–1
Objawy wydzielnicze (m.in. nadmierna potliwość lub suchość skóry)	0–1
Objawy poposiłkowe (m.in. brak łaknienia, wczesna sytość, uczucie pełności, nudności, wymioty)	0–3
Bóle brzucha	0–1
Biegunka	0–1
Uporczywe zaparcia	0–1
Zaburzenia funkcji pęcherza moczowego (m.in. nietrzymanie lub zatrzymanie moczu)	0–1
Zaburzenia funkcji płciowych (m.in. utrata libido, zaburzenia erekcji/ejakulacji)	0–1
Zaburzenia snu (m.in. chrapanie, bezdechy)	0–1
Zaburzenia widzenia	0–1
Choroby towarzyszące i stosowane leki wpływające na funkcję układu autonomicznego	0–1
Badanie przedmiotowe	
Cięnienie tętnicze oraz tętno mierzone w pozycji leżącej, stojącej i kucznej	0–2
Objawy potowydzielnicze	0–1
Objawy naczynioruchowe	0–1
Objawy żreniczne	0–1

Elektrofizjologiczne metody oceny układu autonomicznego

Metody inwazyjne — mikroneuronografia

Mikroneuronografię, polegającą na bezpośredniej rejestracji czynności bioelektrycznej we włóknach współczulnych unerwiających mięśniówkę gładką naczyń oraz gruczoły potowydzielnicze skóry, opracowali i wprowadzili do badań eksperymentalnych i znacznie rzadziej wykonywanych badań klinicznych Hagbarth i wsp. [4, 13, 14]. Jest to metoda inwazyjna — mikroelektrody igłowe wprowadza się w okolice drobnych nerwów obwodowych zawierających włókna współczulne i rejestruje się czynność spontaniczną włókien potowydzielniczych (SSNA, *skin sympathetic nerve activity*) oraz naczynioruchowych (MSNA, *muscle sympathetic nerve activity*). Podstawowy zapis MSNA, związany z tonicznym napięciem mięśni gładkich naczyń, ma postać stałych wyładowań o określonej częstotliwości. Zapis SSNA ma nieco inny charakter: w związku z okresową aktywacją układu współczulnego przez różne bodźce zewnątrz- i wewnątrzpochothane dochodzi do przejściowej aktywacji włókien współczulnych skórnych, co przejawia się w pojawieniu krótkich ciągów wyładowań związanych czasowo z działającym bodźcem. Zaburzenia reaktywności SSNA stwierdzano między innymi w neuropatiach ob-

wodowych [14], zmieniony zapis MSNA — w nadciśnieniu tętniczym.

Metody nieinwazyjne

Współczulne potencjały skórne

Współczulne potencjały skórne (WPS [WOS, współczulna odpowiedź skórna — SSR, *sympathetic skin response*]) stanowią nieinwazyjną metodę badającą potencjał elektryczny skóry, opisaną po raz pierwszy w 1890 roku przez Tarchanoffa [15], polegającą na rejestracji za pomocą elektrod powierzchniowych, a następnie analizie synchronicznej czynności gruczołów potowych wywołanej stymulacją włókien współczulnych przez nieoczekiwany bodziec (elektryczny, dźwiękowy, bólowy, emocjonalny itp.) Zadziałanie nieoczekiwanego bodźca prowadzi do niespecyficznego aktywacji układu współczulnego, jako rodzaj odpowiedzi autonomicznej na czynnik stresowy stymuluje wydzielanie potu, prowadząc do zmiany pH, wilgotności, a w konsekwencji potencjału elektrycznego (oporności) skóry. Ta właśnie zmiana potencjału skóry jest rejestrowana i analizowana [16–22]. Rejestracji SSR dokonuje się za pomocą powierzchniowych elektrod umieszczanych na powierzchni dłoni i podeszwy stóp (elektrody czynne). Elektrody odniesienia umieszcza się odpowiednio na powierzchniach grzbietowych rąk i stóp. Do najczę-

Tabela 3. Współczulne potencjały skórne (wyniki uzyskane w grupie zdrowych dorosłych osób)

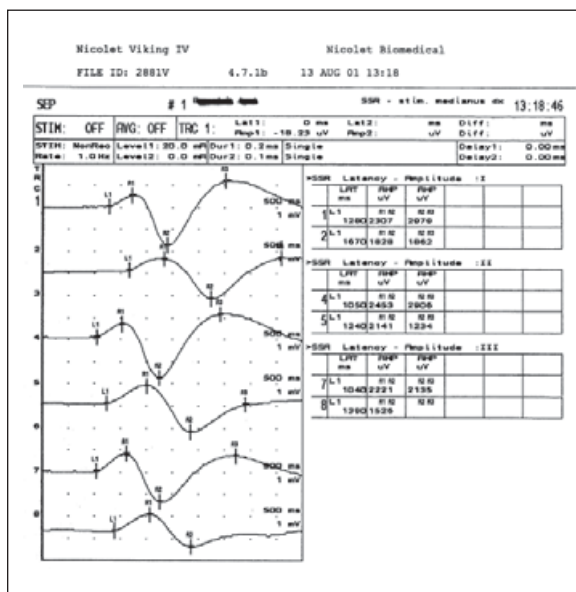
Parametr	SSR — latencja odpowiedzi z kończyn górnych (s)	SSR — latencja odpowiedzi z kończyn dolnych (s)
Średnia ± SD	1,37 ± 0,12	1,87 ± 0,22
Mediana	1,37	1,83
Zakres wartości	1,12–1,67	1,49–2,29
Granica patologii	> 1,60	> 2,25

ściej stosowanych bodźców stymulujących należą: bodziec elektryczny (bodźcem prostokątnym o natężeniu 10–20 mA stymuluje się na przykład nerw pośrodkowy w okolicy nadgarstka) oraz bodziec dźwiękowy (bodziec akustyczny typu trzasku szerokopasmowego o natężeniu 60 dB powyżej progu słyszenia prezentuje się za pomocą słuchawek jednocześnie i obustronnie). Przy obu rodzajach stymulacji powtarzanych przypadkowo w celu uniknięcia zjawiska wygasania odpowiedzi (habitacji do bodźca) rejestruje się kilka (3–5) kolejnych odpowiedzi, analizując tę, która jest powtarzalna, ma najkrótszą latencję i najwyższą amplitudę. Za wynik nieprawidłowy uważa się brak odpowiedzi przy kolejnych stymulacjach i/lub wydłużenie latencji odpowiedzi powyżej wartości średniej + 2SD w stosunku do norm opracowanych przez daną pracownię (tab. 3). Amplituda odpowiedzi jest bardzo zmienna i z tego względu rzadko brana pod uwagę jako analizowany parametr. W grupie zdrowych dorosłych osób wartości średnie latencji wynoszą odpowiednio dla odpowiedzi z kończyny górnej — do 1,6 sekundy, dla odpowiedzi z kończyny dolnej — do 2,2 sekundy. Badanie współczulnych potencjałów skórnych wykonuje się, korzystając z aparatury do badań EMG i neurograficznych, wzbogaconej o odpowiednie oprogramowanie. Prawidłowy zapis SSR przedstawiono na rycinie 1.

W neuropatiach autonomicznych najczęściej obserwowanymi nieprawidłowościami są wydłużenie latencji odpowiedzi (ryc. 2) lub brak odpowiedzi w badaniu SSR (ryc. 3) [23–29]. Patognomiczny dla MSA jest brak odpowiedzi SSR [30].

Analiza zmienności rytmu zatokowego, odstępów R-R

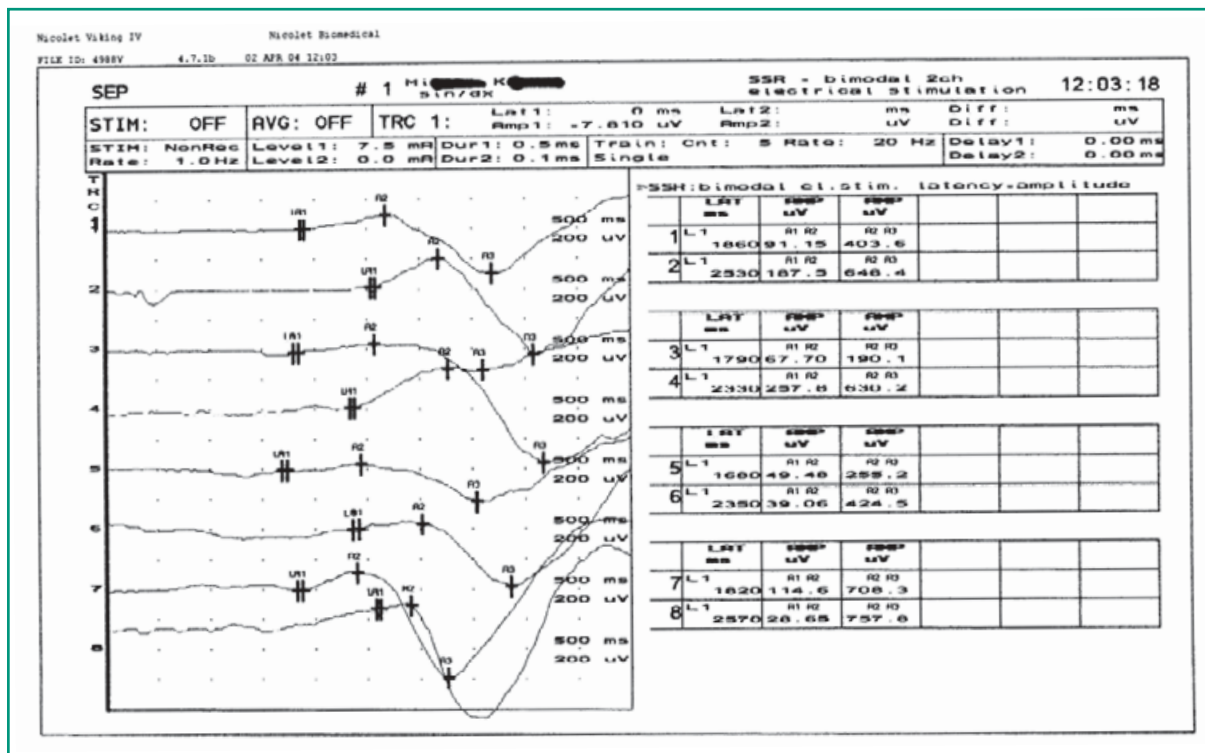
Badania czynności elektrycznej serca stanowią domenę elektrokardiologii, ale niektóre z nich znalazły także zastosowanie w innych dziedzinach. W 1937 roku Schlomka [31] zaobserwował, że u osób zdrowych zatokowa niemiarywość oddechowa jest większa niż u osób z organiczną chorobą



Rycina 1. Prawidłowy zapis współczulnych potencjałów skórnych u osoby zdrowej z rejestracją odpowiedzi z kończyny górnej i dolnej przy stymulacji bodźcem elektrycznym

serca. W latach 70. ubiegłego wieku wykazano zależność między zmniejszeniem stopnia niemiarywości zatokowej a występowaniem groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu i zgonów pochodzenia sercowego. Na przestrzeni ostatnich lat zjawisko zmienności odstępów R-R rytmu zatokowego stało się jednym z tematów badań w wielu ośrodkach kardiologicznych i neurologicznych [21, 29–36].

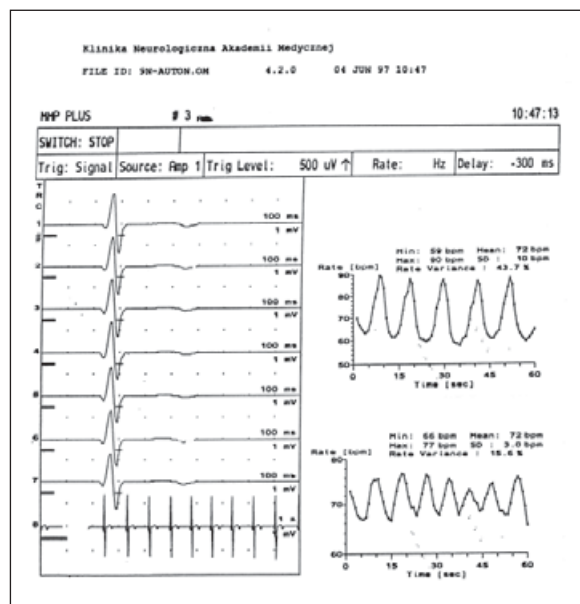
Rytmiczność zmienności odstępów R-R zależy od czynności oddechowej, odstęp R-R skracają się w czasie wdechu, a wydłużają w fazie wydechu, kolejne cykle skracania i wydłużania się odstępów powtarzają się co kilka sekund zgodnie z rytmem oddychania (ryc. 4). Test ten wykonuje się, korzystając z aparatury do badań EMG. Wartości zmienności odstępów R-R w grupie zdrowych dorosłych przedstawiono w tabeli 4.



Rycina 2. Nieprawidłowy zapis współczulnych potencjałów skórnych u chorego z neuropatią autonomiczną — wydłużenie latencji odpowiedzi



Rycina 3. Nieprawidłowy zapis współczulnych potencjałów skórnych u chorego z MSA — brak powtarzalnych odpowiedzi



Rycina 4. Prawidłowy zapis analizy zmienności rytmu zatokowego w spoczynku (histogram dolny) o średniej wartości RRIV — 15,6%, oraz w czasie głębokiego oddychania (histogram górny) o średniej wartości RRIV — 43,7%, u osoby zdrowej

U chorych z neuropatiami obwodowymi zmienność odstępów R-R jest mniejsza niż u osób zdrowych (ryc. 5) [6, 27–29, 32–33, 37].

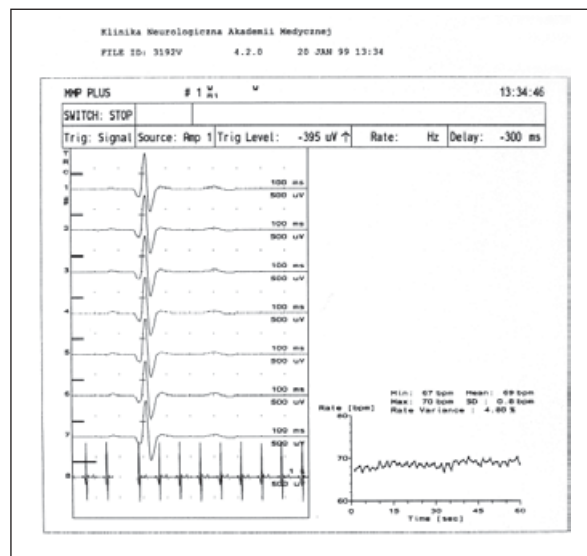
Zmniejszenie zmienności rytmu zatokowego w spoczynku i w czasie głębokiego oddychania

wraz z brakiem wzrostu zmienności w czasie głębokiego oddychania w porównaniu do zapisu spoczynkowego, tak zwany „sztywny rytm”, występu-

Tabela 4. Analiza zmienności rytmu zatokowego odstępów R-R (wyniki uzyskane w grupie zdrowych dorosłych osób)

Parametr	R1 (%)	R2 (%)	R3 (%)	R _{mean} (%)	R-DB (%)
Średnia ± SD	15,15 ± 6,57	14,07 ± 5,91	13,97 ± 5,12	14,39 ± 5,45	31,57 ± 14,49
Mediana	14,10	13,50	14,60	14,60	27,20
Zakres wartości	4,83–31,00	4,13–26,00	4,32–25,80	4,96–25,10	8,40–61,40
Granica patologii	< 10,93	< 10,93	< 10,93	< 10,93	< 21,40

R1, R2, R3 (rest) — wartości zmienności rytmu zatokowego w trzech kolejnych rejestracjach w spoczynku; R_{mean} — wartość średnia (z 3 ww. pomiarów); R-DB (deep breathing) — wartość zmienności rytmu zatokowego R-R w czasie głębokiego oddychania



Rycina 5. Nieprawidłowy zapis analizy zmienności rytmu zatokowego — zmniejszenie zmienności R-R w spoczynku, „sztywny rytm” — u chorego z neuropatią autonomiczną

je w chorobach zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego. Najbardziej nasilone zmiany są typowe dla MSA [38]. Często w chorobie Parkinsona hipotonii ortostatycznej towarzyszy nieprawidłowa odpowiedź RRIV (*R-R interval variation test*) [38, 39]. Zmniejszoną zmienność rytmu zatokowego opisuje się w zaawansowanej fazie choroby neuronu ruchowego, podczas gdy w początkowym etapie schorzenia rzadko stwierdza się dysautonomie klinicznie i elektrofizjologicznie [39].

Aby ocenić zmienność rytmu zatokowego (RRIV), elektrody powierzchniowe (typu elektrod EKG) umieszcza się w okolicy przedsercowej. Rejestruje się 3 poprawne technicznie, minutowe fragmenty czynności EKG podczas spokojnego oddychania, a następnie w czasie głębokiego oddychania. Wynik badania przedstawiany jest w formie histogramu obrazującego zmienność R-R wyrażoną w procentach.

Analiza widmowa (spektralna) rytmu zatokowego

Komputerowa analiza kilkuset kolejnych ewolucji serca (kilkuminutowy zapis EKG) pozwala na wyodrębnienie 3 rytmów zmienności rytmu zatokowego różniących się częstotliwością: rytmiczność oddechową (opisaną przy metodzie RRIV) o częstotliwości 0,25 Hz, rytmiczność związaną z regulowaną przez baroreceptory cyklicznością zmian ciśnienia tętniczego krwi o częstotliwości 0,1 Hz oraz rytmiczność zależną od termoregulacji modulowanej przez aktywność układu autonomicznego (częstotliwość — 0,05 Hz). Omówione wyżej podstawowe rytmy RRIV nakładają się na siebie i nie można ich rozróżnić w standardowym zapisie EKG. Analiza spektralna umożliwi rozróżnienie i wyodrębnienie 3 podstawowych rytmów oraz pozwala na ilościową ocenę RRIV w analizowanym zbiorze ewolucji serca. Komputerowa analiza odstępów R-R, przeprowadzona metodą szybkiej transformacji Fouriera (FFT, *fast Fourier transform*), pozwala uzyskać widmo RRIV, czyli rozkład zmian odstępów R-R w odniesieniu do cyklicznej, modulowanej przez 3 rytmy, aktywności bodźcotwórczej węzła zatokowego. W obrębie tego widma można wyróżnić 3 składowe: pierwsza (VLF, *very low frequency*) obejmuje bardzo niskie częstotliwości, mniejsze niż 0,05 Hz; druga (LF, *low frequency*) — niskie częstotliwości (0,05–0,15 Hz), trzecia (HF, *high frequency*) — częstotliwości wysokie (0,15–0,5 Hz). Układ autonomiczny wpływa na wyniki analizy spektralnej odstępów R-R, między innymi przez węzeł zatokowy, który odpowiada za bodźce 0–0,5 Hz. Układ współczulny moduluje aktywność węzła dla bodźców o częstotliwości powyżej 0,15 Hz. Widmo komponentu współczulnego bywa zazwyczaj nieprawidłowe (o zmniejszonej mocy) w neuropatiach autonomicznych [1, 33–34].

Podsumowanie

Ocena funkcji układu autonomicznego, który bywa często zajęty w chorobach układu nerwowe-

go, jest istotna z praktycznego punktu widzenia, pozwala bowiem na wykrycie zagrażających życiu objawów dysautonomii, które klinicznie bywają nieme. Najczęstszym wskazaniem klinicznym do wykonywania tego typu diagnostyki elektrofizjologicznej jest podejrzenie współistnienia zajęcia włókien autonomicznych w neuropatiach z dominującym komponentem somatycznym (z zajęciem włókien ruchowych i lub czuciowych nerwów obwodowych). Jednak także w rozpoznawaniu i różnicowaniu chorób neurodegeneracyjnych wykonywanie testów elektrofizjologicznych, oceniających dysautonomię, znajduje swoje uzasadnienie. Najlepszym przykładem jest zanik wieloukładowy i inne choroby neurozwyrodnieniowe przebiegające z zespołem pozapiramidowym (postępujące porażenie nadjądrowe [PSP, *progressive supranuclear palsy*], choroba Parkinsona, zwyrodnienie korowo-podstawne). W tej ostatniej grupie chorób badania układu autonomicznego mogą być pomocne w diagnostyce różnicowej. Nasilone zmiany są typowe dla MSA i PSP, mniej wyraźne — dla choroby Parkinsona. Ponadto, analizując dysautonomię u chorych z patologią układu nerwowego, należy zawsze brać pod uwagę to, że zaburzenia ze strony układu autonomicznego mogą wynikać także z procesu starzenia oraz stanowić objawy niepożądane stosowanej farmakoterapii.

PIŚMIENNICTWO

- Vita G., Bellinghieri G., Trusso A. Uremic autonomic neuropathy studied by spectral analysis and heart rate. *Kidney Int.* 1999; 1: 232–237.
- Mc Dougall A.J., McLeod J.G. Autonomic neuropathy, II: Specific peripheral neuropathies. *J. Neurol. Sci.* 1996; 138: 1–13.
- Spallone V., Menzinger G. Autonomic neuropathy: clinical and instrumental findings. *Clin. Neurosci.* 1997; 4: 346–358.
- Ravitz J.M. AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve* 1997; 20: 919–937.
- McLeod J.G. Invited review: autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve* 1992; 15: 3–13.
- Ando Y., Araki S., Shimoda O. Role of autonomic nerve functions in patients with familial amyloidotic polyneuropathy as analyzed by laser Doppler flowmetry, capsule hydrograph, and R-R interval. *Muscle Nerve* 1992; 15: 507–512.
- Young T.M., Asahina M., Mathias C.J. Differences in pressor responses in two groups of patients with autonomic failure: multiple system atrophy and pure autonomic failure. *Clin. Auton. Res.* 2003; 13: 457.
- Holmberg B., Kallio M., Johnels K., Elam M. Cardiovascular reflex testing contributes to clinical evaluation and differential diagnosis of Parkinsonian syndromes. *Mov. Disord.* 2001; 16: 217–225.
- Goetz C.G., Lutge W., Tanner C.M. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology* 1986; 36: 73–75.
- De Luca S.R., Milovanovic B., Svetel M., Kostic V. Urogenital disorders in de novo parkinsonian patients. *Clin. Auton. Res.* 2004; 5: 324–325.
- Low P.A., Suarez G.A., Benarroch E.E. Clinical autonomic disorders. Classification and clinical evaluation. W: Low P.A. (red.). *Clinical autonomic disorders, evaluation and management*. Wyd 2. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York 1997: 14–15.
- Suarez G.A., Opfer-Gehrking K.P., Offord M.S. The autonomic symptom profile. *Neurology* 1999; 52: 523–528.
- Hagbarth K.E., Hallin R.G., Hongell A. General characteristics of sympathetic activity in human skin nerves. *Acta Physiol. Scand.* 1972; 84: 164–176.
- Vallbo A.B., Hagbarth K.E., Torebjorg H.E. Somatosensory, proprioceptive and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol. Rev.* 1979; 29: 919–957.
- Tarchanoff J. Über die galvanischen Euschiebungen an der Haut des Menschen bei Reizung der Sinnesorgane und bei verschiedenen Formen der physischen Fhatigkeit. *Pflüger's Arch. Ges. Physiol.* 1890; 46: 46.
- Elie B., Guiheneuc P. Sympathetic skin response: normal results in different experimental conditions. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1990; 76: 258–267.
- Resende L.A.L., Matarazzo A.T., Kimaid P.A.T. Reconsiderations about clinical importance of the sympathetic skin response. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 1997; 37: 463–468.
- Shahani B., Day T.J., Cros D., Khalil N. RR interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. *Arch. Neurol.* 1990; 47: 659–664.
- Gutrecht J.A. Sympathetic skin response. *J. Clin. Neurophysiol.* 1994; 11: 519–524.
- Shimada H., Kihara M., Mosaka S. Comparison of SSR and QSART in early diabetic neuropathy — the value of length-dependent pattern in QSART. *Auton. Neurosci.* 2001; 92: 72–75.
- Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G., Benedetto F.A. Autonomic neuropathy is linked to nocturnal hypoxaemia and to concentric hypertrophy and remodelling in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 70–77.
- Baba M., Watahiki J., Matsunaga M., Takebe K. Sympathetic skin response in healthy man. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 1988; 28: 277–283.
- D'Alpa F., Scadurra L., Lanaia F. Sympathetic skin response in chronic renal failure. *Acta. Neurol. Scand.* 1988; 10: 280–285.
- Cemal Ozcan A., Boluk A., Duranay M. Sympathetic skin response in patients with chronic renal failure. *Acta Neurol. Scand.* 1996; 6: 437–447.
- Ewing D.J., Winney R. Autonomic function in patients with renal failure on intermittent haemodialysis. *Nephron* 1975; 15: 424–429.
- Guiheneuc P. Peripheral neuropathies of chronic renal failure. *Rev. Nephrol.* 1997; 5: 165–173.
- Malik S., Winney R.J., Ewing D.J. Uremic renal failure and cardiovascular autonomic function. *Nephron* 1986; 43: 191–195.
- Naik R.B., Mathias C.J., Wilson C.A. Cardiovascular and autonomic reflexes in hemodialysis patients. *Clin. Sci.* 1981; 60: 165–170.
- Wang S.J., Liao K.K., Liou H.H. Sympathetic skin response and R-R interval variation in chronic uremic patients. *Muscle Nerve* 1994; 17: 411–418.
- De Marinis M., Stocchi F., Gregori B., Accornero N. Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson's and Multiple System Atrophy with autonomic failure. *Mov. Disord.* 2000; 6: 1215–1220.
- Schlomka G. Untersuchungen über die physiologische Unregelmässigkeit des Harzschlages. *Kreislaufforsch.* 1937; 29: 510.
- Risk M., Bril V., Broadbridge C. Heart rate variability measurement in diabetic neuropathy: review of methods. *Diabetes Technol. Ther.* 2001; 3: 63–76.
- Neumann C., Schmid H. Standardization of computerized method for calculation of autonomic function test responses in healthy subjects and patients with diabetes mellitus. *Braz. J. Med Biol. Res.* 2001; 30: 197–205.
- Agelink M.W., Malessa R., Baumann B. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender and heart rate. *Clin. Auton. Res.* 2001; 11: 99–108.
- Ponikowski P., Banasiak W., Coats A.J.S. Zmienność rytmu zatokowego u chorych z niewydolnością krążenia. *E.S.S.* 1996; 3: 303–314.
- Dąbrowski A. Heart rate variability. Co to jest? Dlaczego ważne? *Kardiol. Pol.* 1994; 40: 41–45.
- Zakrzewska-Pniewska B., Jędras M. Is pruritus in chronic uremic patients related to peripheral somatic and autonomic neuropathy? Study by R-R interval variation test (RRIV) and by sympathetic skin response (SSR). *Neurophysiol. Clin.* 2001; 31: 181–193.
- Goldstein D.S. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease. *Clin. Auton. Res.* 2006; 16: 46–54.
- Linden D., Diehl R.R., Berlit P. Reduced baroreflex sensitivity and cardio-respiratory transfer in amyotrophic lateral sclerosis. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1998; 109: 387–390.