

Trabajos de Revisión

Disfunción Autonómica. Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento.

Daniela Saadia

Sección Enfermedades Neuromusculares y Sistema Nervioso Autonómico.

FLENI-Instituto de Investigaciones Neurológicas Dr. Raúl Correa, Buenos Aires, Argentina.

E-mail: dsaadia@fleni.com.ar

RESUMEN

Se efectúa una breve revisión de conceptos, manifestaciones clínicas generales y fisiopatología, con descripción de síndromes clínicos y evaluaciones con test autonómicos más utilizados y tratamientos más útiles, que es recomendable sean indicados por centros especializados, por su gran variabilidad clínica.

INTRODUCCION. DEFINICIONES.

El término “Sistema Nervioso Autónomo” (SNA) incluye todas las vías aferentes y eferentes que controlan la función visceral. Las enfermedades del sistema nervioso autónomo tienen manifestaciones heterogéneas, se diagnostican tarde y se manejan, en general, inadecuadamente.

Es importante definir algunos términos que son utilizados con frecuencia en el contexto de enfermedades del sistema nervioso autónomo.

Disautonomía indica disfunción autonómica, no se refiere a una enfermedad en particular. Las disautonomías pueden a su vez ser generalizadas o localizadas (p. ej. un trastorno pupilar aislado puede considerarse una disautonomía localizada).

Pandisautonomía es el término que se usa para definir una autonómica difusa, involucrando tanto el sistema simpático como el parasimpático.

Las causas más importantes de pandisautonomía son ciertas enfermedades neurodegenerativas y neuropatías periféricas. Las enfermedades neurodegenerativas son la atrofia multisistémica, la enfermedad de Parkinson y el fallo autonómico puro. Las neuropatías periféricas con marcado compromiso autonómico incluyen neuropatías agudas o subagudas como el síndrome de Guillain-Barré, la pandisautonomía aguda y la pandisautonomía

paraneoplásica; neuropatías crónicas que afectan las fibras finas, tales como la diabetes y la amiloidosis; y ciertas ganglioneuropatías que afectan tanto los ganglios de la raíz dorsal y los autonómicos tales como el síndrome de Sjögren, las ganglioneuropatías idiopáticas y las paraneoplásicas.

Síncope: es la abrupta pérdida de la conciencia y del tono postural debida a una reducción global y reversible del flujo sanguíneo en la formación reticular del tronco cerebral. El síncope puede ser manifestación de una disautonomía o ser un fenómeno paroxístico sin otros signos de disfunción autonómica fuera del episodio.

Hipotensión ortostática es la caída reproducible de la presión sistólica de más de 20 mmHg o de la diastólica de más de 10 mmHg dentro de los 3 minutos de adoptar la posición erecta, asociada con síntomas de presíncope. Algunos autores la definen como una caída de la presión sistólica mayor de 30 mmHg y de la presión media igual o mayor de 20 mmHg.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Los síntomas de disfunción autonómica son muy variados ya que el sistema nervioso autónomo (SNA) controla el funcionamiento del aparato cardiovascular, el aparato gastrointestinal, la vejiga, la función sexual y la termorregulación.

Por lo general, las enfermedades que afectan el sistema nervioso autónomo producen síntomas por hipoactividad o insuficiencia del mismo; menos frecuentemente se presentan enfermedades que causan hiperactividad del sistema nervioso autónomo. La *disfunción de la inervación de los vasos sanguíneos* por ejemplo, produce hipotensión ortostática y reducción del flujo sanguíneo cerebral en la posición de pie. Esto se manifiesta con una variedad de síntomas característicos. Típicamente los

pacientes se quejan de trastornos visuales (p. ej. visión borrosa, en túnel u oscurecimiento de la visión), sensaciones tales como mareos, vacío, vahido y sensación de desmayo, así como dolor de cuello y hombros. Cuando la hipotensión ortostática es pronunciada y el flujo sanguíneo cerebral cae por debajo de un nivel crítico aproximadamente 25 ml/min/100g), se produce pérdida transitoria del conocimiento o síncope.

En pacientes con insuficiencia autonómica crónica, los síntomas ortostáticos son más pronunciados durante la mañana debido a la depleción del volumen intravascular. La depleción del volumen intravascular se debe a la marcada pérdida renal de sodio y agua durante la noche, como consecuencia de la hipertensión en la posición supina. La hipotensión ortostática empeora luego de la ingesta de comidas, luego de permanecer de pie durante un tiempo prolongado o luego del ejercicio o exposición a un ambiente caluroso, como por ejemplo una ducha caliente. Todas estas circunstancias desvían sangre de la circulación central al área esplácnica en el período postprandial, a la piel luego de una ducha caliente y a la mitad inferior del cuerpo cuando se permanece de pie, reduciendo el retorno venoso al corazón y comprometiendo la presión arterial.

La *disfunción autonómica gastrointestinal* se presenta con diversos síntomas secundarios a los trastornos de la motilidad del estómago y del intestino, incluyendo constipación, diarrea, náuseas, vómitos postprandiales, gases, molestias abdominales, pérdida de apetito y saciedad temprana. Los síntomas vesicales asociados con la disfunción autonómica son: dificultad para iniciar la micción, debilidad del chorro miccional, aumento de intervalos entre micción y sensación de falta de vaciado vesical. No es raro que se opere innecesariamente a estos pacientes de una hipertrofia prostática, lo que en general agrava la incontinencia. Con frecuencia, el primer síntoma de disfunción autonómica generalizada es la impotencia sexual. La falla eyaculatoria puede ser el trastorno inicial del compromiso simpático y precede a la insuficiencia eréctil. La alteración de la sudoración termorreguladora causa otros síntomas característicos de la disfunción autonómica. Frecuentemente, los pacientes notan una reducción en la sudoración al observar sequedad en las medias y pérdida de la humedad de la piel. Cuando las anomalías son más severas, el paciente desarrolla intolerancia al calor, rubor o síntomas similares al golpe de calor.

La disfunción autonómica pura sin otros déficits neurológicos es rara. En la mayoría de los casos, ocurre asociada con otros trastornos neurológicos como la enfermedad de Parkinson, la atrofia multisistémica y algunas neuropatías periféricas, particularmente aquellas asociadas a diabetes y amiloidosis. Las causas de los trastornos autonómicos pueden ser lesiones a diferentes niveles del sistema nervioso, debido a traumatismo, enfermedad cerebrovascular, tumores, infecciones y enfermedad desmielinizantes. La causa más frecuente de los síntomas de disfunción autonómica en la práctica médica es farmacológica. Es importante realizar una revisión crítica de la medicación recibida, especialmente antihipertensivos y drogas psicotrópicas.

El trastorno autonómico más frecuente es el *síncope vaso vagal*, también llamado vasodepresor, síncope neural o síncope reflejo) y no necesariamente conlleva un diagnóstico de disfunción o insuficiencia autonómica. Este trastorno está causado por una reversión paroxística y transitoria del patrón normal de la activación autonómica que mantiene la presión sanguínea en la posición de pie. Es importante obtener una historia clínica detallada para realizar el diagnóstico diferencial de este trastorno. A diferencia de los pacientes con insuficiencia autonómica crónica en los cuales el síncope aparece como un deterioro gradual de la visión y del sentido de conciencia, los pacientes con síncope neural tienen frecuentemente signos y síntomas de hiperactividad autonómica, tales como diaforesis y náuseas previos al evento. Esta distinción y la naturaleza episódica del síncope neural debería formar parte de una buena historia clínica.

SINDROMES CLINICOS

Los síndromes clínicos con compromiso del sistema nervioso autónomo pueden clasificarse en primarios, o de etiología desconocida, y secundarios, cuando son el resultado de una enfermedad que afecta fibras autonómicas en forma secundaria, como sucede con la diabetes o la amiloidosis. Las *enfermedades autonómicas primarias* incluyen un grupo de enfermedades neurodegenerativas en las que las neuronas autonómicas centrales, las periféricas, o ambas, degeneran y mueren. Clínicamente, se presentan como diferentes síndromes: fallo autonómico puro (Síndrome de Bradbury-Eggleston), cuando solamente están presentes los síntomas

autonómicos; Enfermedad de Parkinson, cuando los síntomas autonómicos están combinados con déficit extrapiramidal; demencia con cuerpos de Lewy, síntomas autonómicos combinados con déficit extrapiramidal y demencia; y atrofia multisistémica, síntomas autonómicos combinados con déficit extrapiramidal y cerebeloso.

Basado en el neurotransmisor deficitario, las enfermedades autonómicas pueden clasificarse en disautonomías puramente colinérgicas o adrenérgicas, y pandisautonomías cuando tanto la neuro-transmisión colinérgica y adrenérgica es deficiente. De acuerdo a la distribución autonómica de las neuronas autonómicas afectadas, las disautonomías pueden clasificarse en centrales (preganglionares) y periféricas (ganglionares o postganglionares); localizadas y difusas. (Tabla 1). Existen también síndromes autonómicos clínicos característicos secundarios a trastornos focales del sistema nervioso central; ciertas enfermedades que afectan la inervación autonómica específica de un órgano, en particular la pupila y la piel (hiperhidrosis y enrojecimiento facial); y los síndromes de dolor regional en los que el sistema nervioso autónomo podría estar afectado.

EVALUACION DIAGNOSTICA

Junto a la observación clínica, son de utilidad diagnóstica las pruebas farmacológicas con agonistas adrenérgicos y colinérgicos y la medición continua de la presión arterial y la frecuencia cardíaca ante cambios posturales, durante la respiración profunda y durante la maniobra de Valsalva.

Evaluación autonómica cardiovascular

Para evaluar la función autonómica cardiovascular deben medirse la presión arterial y la frecuencia cardíaca del paciente en posición supina y luego de permanecer de pie durante por lo menos 3 minutos. Esto se puede realizar por medio del tilt-test (test de la mesa basculante), también llamado estudio de la respuesta al stress ortostático. En condiciones normales, al pasar de la posición supina a la posición de pie, hay una caída de 5 a 20 mmHg en la presión sistólica; no hay cambios o hay un pequeño aumento en la presión diastólica y la frecuencia cardíaca aumenta 5 a 25 latidos por minuto. La hipotensión ortostática se define como una caída reproducible de la presión sistólica de más de 20 mmHg

o de más de 10 mmHg en la presión diastólica luego de 3 minutos de adoptar la posición erecta. Pacientes con hipotensión ortostática severa toleran un "tiempo de pie" de pocos segundos, en otros casos, la hipotensión ortostática sólo es aparente cuando el paciente permanece de pie por períodos más prolongados. La hipotensión ortostática sin taquicardia refleja es característica de la insuficiencia simpática y cardiovagal. Sin embargo, la presencia de taquicardia no excluye una causa autonómica de hipotensión ortostática. Si la taquicardia refleja es muy marcada, deberá descartarse la presencia de hipovolemia. Es característico del síndrome de taquicardia postural (POTS) un aumento de la frecuencia cardíaca de más de 30 latidos por minuto, por encima de la frecuencia basal o de más de 120 latidos por minuto al adoptar la posición erecta asociado a la aparición de síntomas. Este síndrome es un trastorno heterogéneo que tiene múltiples causas.

Evaluación de la inervación cardíaca vagal

Cambios en la frecuencia cardíaca durante la respiración profunda.

Normalmente la frecuencia cardíaca varía latido a latido, principalmente debido a cambios en la actividad vagal. La variación más notable es la que ocurre sincrónicamente con la respiración (arritmia sinusal respiratoria). La frecuencia cardíaca aumenta durante la inspiración y disminuye durante la espiración. Las mediciones de laboratorio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca indican la integridad o el déficit de la inervación parasimpática cardíaca.

Cambios en la frecuencia cardíaca durante la maniobra de Valsalva

En el laboratorio, la maniobra de Valsalva se realiza típicamente soplando dentro de una boquilla conectada a un manómetro de mercurio. La columna de mercurio del manómetro debe mantenerse en 40 mm durante 15 - 20 segundos. Los cambios hemodinámicos y autonómicos durante la maniobra de Valsalva pueden dividirse en cuatro fases. Durante la fase 1 hay un aumento transitorio de la presión arterial junto con un aumento de la frecuencia cardíaca. Durante la fase 2, la fase espiratoria de la maniobra, la presión arterial desciende gradualmente y la frecuencia cardíaca aumenta. La fase 3 ocurre al cesar el esfuerzo espiratorio consiste en una breve y

pequeña caída de la presión arterial y un aumento de la frecuencia cardíaca. Durante la fase 4 hay un aumento de la presión arterial por encima de los valores de reposo (rebote) y bradicardia. Las fases 1 y 3 reflejan probablemente factores mecánicos, mientras que las fases 2 y 4 son resultado de interacciones baroreflejas simpáticas y vagales. La razón o índice de Valsalva (el cociente entre la taquicardia durante la maniobra y la bradicardia posterior a la maniobra) provee un índice de la función vagal cardíaca. Otros tests de función cardiovagal incluyen el masaje del seno carotídeo, el test de inmersión facial en frío (que evalúa el reflejo trigémico-vagal), la respuesta a la atropina, y el análisis espectral que detecta oscilaciones de alta frecuencia de la frecuencia cardíaca.

Evaluación de la inervación cardiovascular simpática

Respuesta cardiovascular al cambio postural

El test más útil para evaluar la función simpática es medir los cambios de la presión arterial y la frecuencia cardíaca durante el tilt pasivo o al ponerse de pie activamente. En individuos normales, la presión sistólica, diastólica y media cae transitoria-mente durante el tilt a 60 grados pero se recupera en menos de un minuto. La frecuencia cardíaca aumenta 10 o 20 latidos por minuto. Los pacientes con falla adrenérgica presentan una reducción marcada de las presiones sistólica, diastólica y de pulso, sin recuperación y tienen una taquicardia compensatoria inadecuada.

Respuesta de la presión arterial a la maniobra de Valsalva

Los cambios de la presión arterial durante la maniobra de Valsalva pueden usarse para estimular la inervación adrenérgica cardíaca. La insuficiencia o fallo simpático se caracteriza por una caída profunda de la presión arterial en fase 2 y una ausencia del “rebote” de la presión arterial durante la fase 4 de la maniobra de Valsalva.

Otros Tests

En individuos normales, los estímulos físicos o emocionales tales como la inmersión de la mano en agua helada por un minuto (test vasopresor del frío), el ejercicio isométrico (maniobra del handgrip sostenido), o el estrés emocional (realizar aritmética mentalmente)

activan el simpático y aumentan la presión diastólica más de 15 mmHg y la frecuencia cardíaca más de 10 latidos por minuto. La respuesta hemodinámica a estos estímulos puede utilizarse para estimar la inervación simpática cardiovascular. También se pueden evaluar los cambios de la frecuencia cardíaca en respuesta a drogas presoras o vasodepresoras.

Pruebas farmacológicas

La respuesta de la presión arterial a la infusión de noradrenalina y otros agentes alfa adrenérgicos es útil para evaluar supersensibilidad por denervación y la función barorrefleja.

Catecolaminas plasmáticas

La noradrenalina circulante se origina principalmente en los nervios simpáticos que inervan los vasos sanguíneos de los músculos. La noradrenalina plasmática es la que escapa la recaptación neuronal y se “derrama” (spillover) en el torrente sanguíneo. Constituye aproximadamente el 10% de la noradrenalina liberada en la sinapsis neurovascular. Los pacientes con enfermedades autonómicas postganglionares, tales como la insuficiencia autonómica pura y la neuropatía diabética, frecuentemente tienen concentraciones bajas de noradrenalina plasmática en reposo en la posición supina. En individuos normales la noradrenalina plasmática se duplica al asumir la posición de pie. En contraste, esta respuesta está ausente en pacientes con fallo autonómico pre y post ganglionar.

Evaluación del sudor

La inyección intradérmica de histamina produce la “triple respuesta” (eritema, enrojecimiento, y ronchas) a través de un reflejo axonal mediado por fibras aferentes C-nociceptivas. La pérdida del enrojecimiento histamínico indica una pérdida severa o la ausencia de axones C-nociceptivos, como se observa en pacientes con disautonomía familiar o neuropatías periféricas que afectan a los nervios simpáticos. La evaluación de la función de las glándulas sudoríparas ecrinas puede ayudar a localizar el sitio de la disfunción del sistema nervioso simpático en pacientes con disfunción autonómica. El estudio de la sudoración termorregulatoria se utiliza para evaluar neuronas centrales y periféricas,

incluyendo el hipotálamo, la médula espinal cervical y torácica, los nervios autonómicos periféricos y las glándulas sudoríparas. Este estudio no diferencia entre las causas pre y post ganglionares de anhidrosis. La función sudomotora postganglionar puede determinarse midiendo la producción de sudor luego de iontoforesis o inyección intradérmica de agonistas colinérgicos (pilocarpina, nicotina o metacolina). Estos agentes estimulan directamente las glándulas sudoríparas o por medio de un reflejo axonal. Otras alternativas para estudiar la formación sudomotora son los registros de potenciales de la piel que miden la conductancia de la piel, la resistencia o la respuesta simpática de la piel.

TRATAMIENTO

Hipotensión ortostática. El manejo clínico de la hipotensión ortostática requiere que se eduque al paciente sobre el efecto hipotensor de ciertas drogas, comidas, aumentos de temperatura ambiental y ciertas actividades físicas. Estas situaciones precipitan una caída a veces muy pronunciada de la presión arterial y requieren especial atención. La maniobra de Valsalva al defecar es un estímulo hipotensor frecuente y peligroso. Una dieta rica en fibras disminuye potencialmente el esfuerzo que puede causar la constipación.

Entre las maniobras para aumentar la tolerancia postural se incluyen: cruzar las piernas estando de pie, flexionar el torso e inclinarse hacia adelante, poner un pie sobre una silla o ponerse en cuclillas. Dormir con la cabecera de la cama elevada 15 a 30 cm (posición de Frendelemburg invertida) reduce la hipertensión supina y la natriuresis y la depleción de volumen que ocurren durante la noche. Esta maniobra por si sola puede disminuir la hipotensión ortostática por la mañana en forma significativa. Para disminuir la hipotensión postprandial los pacientes deben comer en forma frecuente, comidas pequeñas, bajas en carbohidratos y tomar un café fuerte por la mañana. Finalmente, el uso de medias ajustadas hasta por arriba de la cintura reduce la acumulación de sangre en las venas de las piernas y la faja abdominal puede ayudar a disminuir la acumulación sanguínea en el lecho esplácnico y mejorar la tolerancia ortostática.

El objetivo del tratamiento farmacológico es aumentar el volumen intravascular y la resistencia periférica, idealmente, sin exagerar la hipertensión supina. La expansión de volumen puede lograrse asegurando la hidratación adecuada (2 a 3 litros de líquidos por día) y

aumentando la ingesta de sodio (10 a 20 gramos por día). La fludrocortisona es la droga más usada para el tratamiento de la hipotensión ortostática en pacientes con disfunción autonómica. Aún a dosis bajas, esta droga expande el volumen sanguíneo por su acción mineralocorticoide. La dosis inicial es de 0.1 mg una vez al día por vía oral; ésta dosis se aumenta lentamente; rara vez más de 0.4 mg diarios otorga un beneficio terapéutico adicional. Los efectos adversos incluyen edema, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión supina e hipokalemia.

La segunda línea de tratamiento son los agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores. Actualmente la droga de elección es la midodrina. La midodrina, es un potente agonista alfa adrenérgico periférico (no cruza la barrera hemato-encefálica) que actúa en arterias y venas. La dosis debe ser ajustada en forma individual con control estricto de la presión arterial, normalmente se inicia con 5 mg, dos a tres veces al día y llegando hasta 10 mg, tres veces al día. Es probable que agregando midodrina a la fludrocortisona se puedan reducir la dosis de esta última y sus complicaciones a largo plazo.

Todos los agentes simpaticomiméticos pueden producir hipertensión supina por lo que no deben ser utilizados por la noche.

La dihidroxifenilserina (DOPS) es un aminoácido sintético que se decarboxila a noradrenalina sin pasar por la enzima dopamina beta hidroxilasa. Estudios recientes sugieren la eficacia de esta droga en la hipotensión ortostática neurogénica. Esta droga no se halla disponible aún en Latinoamérica.

La eritropoyetina recombinante alfa (25 a 75 Unidades por kg, dos a tres veces por semana) corrige la anemia leve que frecuentemente se ve en pacientes con disfunción autonómica y mejora la hipotensión ortostática.

Otras drogas raramente beneficiosas en el tratamiento de la hipotensión ortostática son: ergotamina, inhibidores de la monoaminoxidasa, y antiinflamatorios no esteroides. La *hipertensión supina* severa, especialmente por la noche es un problema frecuente en pacientes con hipotensión ortostática neurogénica que puede prevenirse durmiendo en la posición de

Trendelemburg invertida, evitando los vasoconstrictores por la noche, comiendo una comida rica en carbohidratos o tomando una bebida alcohólica antes de dormir. Si es necesario se puede utilizar un vasodilatador de vida media corta por la noche (nifedipina 10 nmmg), tomando la precaución de advertir al paciente que no debe levantarse de la cama durante la noche.

Para disminuir la *hipotensión postprandial* el paciente debe comer pequeñas raciones de comida cada pocas horas, evitar comidas ricas en carbohidratos y grasas, y tomar bebidas con alto contenido de cafeína.

En resumen, las enfermedades que comprometen el sistema nervioso autónomo tienen una variada forma de presentación, diferentes etiologías, distinto pronóstico y manejo terapéutico específico. Actualmente existen centros especializados en el estudio y tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso autónomo que pueden asistir al médico clínico en el diagnóstico y manejo terapéutico de estos pacientes.

REFERENCIAS

- Gilman S, Low P, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. American Autonomic Society and American Academy of Neurology. *Clin Auton Res* 1998;8(6):359-62.
- Low PA (Ed.) *Clinical Autonomic Disorders* Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997.
- Mathias CJ, Bannister Sir Roger (Eds). *Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*, Fourth edition. Oxford University Press, London, 1999.
- De Groat WC. Neural control of the urinary bladder, and sexual organs. En: Christopher J Mathias y Sir Roger Bannister (Eds.). *Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*. Fourth edition. Oxford University Press, 1999; 151-165.
- Kaufmann H. Investigation of Autonomic Cardiovascular Dysfunction En: Korczyn AD, Ed. *Handbook of Autonomic Nervous System Dysfunction*. New York; Marcel Dekker, 1995: 427-468.
- Kaufmann H, Brannan T, Krakoff L, Yahr MD, Mandeli J. Treatment of orthostatic hypotension due to autonomic failure with a peripheral alpha-adrenergic agonist (mido-drine). *Neurology* 1988;38(6):951-6.
- Perera R, Isola L, Kaufmann H. Erythropoietin improves orthostatic hypotension in primary autonomic failure. *Neurology* 1994;44 (Suppl 2):A363.
- McLeod JG, Tuck RR, Disorders of the autonomic nervous system; Part I. Patho-physiology and clinical features. *Annals of Neurology* 1987; 21 ; 419-430.
- Low PA, Laboratory evaluation of autonomic function. En: Low PA (Ed). *Clinical Autonomic Disorders*. 2nd Ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, pp 179-208.
- Ravits JM . AAEM minimonograph: 48; *Autonomic Nervous System Testing. Muscle & Nerve* 1997;20: 919-937.
- Eckberg, DL; Human sinus arrhythmias as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol* 1983; 54:961-966.
- Bennett T, Fentem PH, Fitton D, et al: Assessment of vagal control of the heart in diabetes; Measures of R-R interval variation under different conditions. *Br Heart J* 1977; 39:25-28.
- Nishimura, RA and Tajik, AJ: The Valsalva maneuver and response revisited. *Mayo Clin Proc* 1986;61:211-217.
- Zochodne DW. Autonomic involvement in Guillain-Barre syndrome: a review. *Muscle & Nerve* 1994; 17:1145-1155.
- Jansen RW, Lipsitz La. Postprandial Hypotension; epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am Intern Med* 1995; 122; 286-95.
- Nogués M. Saadia D, Klein F. Disfunción autonómica en lesiones del sistema nervioso central y periférico. *Rev Neurológica Argentina* 2000; 25 (2);86-94.
- Saadia D, Goldstein D, Voustianiouk A, Freeman R, Yahr M, Kaufmann H. Effect of L-threo-dihydroxyphenylserine (L-DOPS) on Blood Pressure and Plasma Norepinephrine in patients with Neurogenic Orthostatic Hypotension. *Neurology* 2000; 54; 7, 3;A226.
- Saadia D, Voustianiouk A, Leon H., Morillo C, Kaufmann H. Midodrine prevents neurally mediated syncope triggered by head-up tilt; a double blind crossover study. *Clinical Autonomic Research* 2000; 10;4;22