

Update article / Mise au point

The isolated sympathetic spinal cord: Cardiovascular and sudomotor assessment in spinal cord injury patients: A literature survey

Évaluation non invasive de la sévérité de l'atteinte du système nerveux autonome chez le blessé médullaire. Revue de la littérature

J.G. Prévinaire^{a,*}, C.J. Mathias^{b,c}, W. El Masri^d, J.-M. Soler^e, V. Leclercq^a, P. Denys^f

^a Département médullaire, centre Calvé, fondation Hopale, 72, esplanade Parmentier, 62600 Berck-sur-Mer, France

^b Autonomic Unit, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London WC1N 3BG, United Kingdom

^c Neurovascular Medicine Unit, Imperial College London, Saint Mary's Hospital, London W2 1NY, United Kingdom

^d Midlands Centre for Spinal Injuries, RJ & AH Orthopaedic Hospital, Gobowen, Oswestry, Shropshire SY10 7AG, United Kingdom

^e Laboratoire d'urodynamique et de sexologie, centre Bouffard-Vercelli, Cap-Peyrefite, 66290 Cerbère, France

^f Service de rééducation neurologique, hôpital Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

Received 29 April 2010; accepted 29 June 2010

Abstract

Objectives. – To present a comprehensive approach to the assessment of the severity of the autonomic lesion in spinal cord injury (SCI) patients, with regard to the level of lesion. To discuss how to assess an isolated sympathetic spinal cord that has lost supraspinal control (sympathetically complete lesion).

Method. – PubMed was searched for articles related to cardiovascular (mainly cold pressor test, respiratory and postural challenges) and sudomotor (sympathetic skin responses) tests that have been used. The results of these evaluations are analysed with regard to the site of stimulation (above or below the lesion) according to three types of SCI that offer typical autonomic reactions (tetraplegics, paraplegics at T6 and at T10).

Results. – Non-invasive cardiovascular and sudomotor testing allows the assessment of the isolated sympathetic spinal cord in SCI patients. Typical responses are found in relation with the level of the sympathetic lesion. Its definition would allow comparison with the somatic motor and sensory level of lesion of SCI patients and provide additional aid to the classification of those patients.

Conclusion. – For research purposes on the integrity of the spinal sympathetic pathways, a battery of test approach is probably needed, using a combination of stimuli above and below the lesion, evaluating both cardiovascular and sudomotor pathways.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Autonomic nervous system; Sympathetic lesion; Spinal cord injury; Classification

Résumé

Objectifs. – Effectuer une revue des méthodes d'évaluation non invasives du système nerveux autonome du blessé médullaire. Présenter les résultats en termes de niveau lésionnel somatique et orthosympathique et de sévérité de l'atteinte végétative.

Méthode. – Revue de la littérature (PubMed) des études sur les tests cardiovasculaires (principalement test au froid, tests posturaux et respiratoires) et sudomoteurs (réponses cutanées sympathiques) chez le blessé médullaire. Présentation des résultats en fonction du site de stimulation (sus- ou sous-lésionnelle) chez trois catégories de blessés médullaires (tétraplégique, paraplégique T6 et T10) aux réactions végétatives caractéristiques.

Résultats et conclusion. – Les évaluations non invasives permettent l'évaluation de l'intégrité des voies orthosympathique du blessé médullaire. En cas de lésion sévère, la déconnection de la moelle orthosympathique du contrôle supraspinal peut être totale, isolant la moelle orthosympathique (atteinte orthosympathique complète). Des réponses orthosympathiques spécifiques sont retrouvées en fonction du niveau lésionnel. En association avec le niveau lésionnel somatique, la définition d'un niveau lésionnel orthosympathique affine la classification clinique des blessés médullaires.

* Corresponding author.

E-mail address: previnjg@hopale.com (J.G. Prévinaire).

L'utilisation d'une batterie de tests associant stimulations sus- et sous-lésionnelles et évaluant les voies cholinergiques et adrénérgiques est souhaitable si l'on veut explorer l'intégrité du système nerveux orthosympathique.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Blessé médullaire ; Système nerveux autonome ; Système nerveux orthosympathique ; Classification

1. English version

1.1. Introduction

There is increasing evidence that attempts should be made to include the autonomic assessment in the management of spinal cord injury (SCI) individuals [15]. To this purpose, definitions and classifications have recently been developed to document remaining autonomic functions after SCI [1,36], but definitions related to the severity of the autonomic lesion are still lacking. The terms “isolated spinal cord” [8,11,14,17,19,41,46,49,53] or “complete sympathetic lesion” [46] have sometimes been used to characterise a total loss of supraspinal control on the sympathetic nervous system below the level of lesion. As autonomic disturbances are related to the level of lesion, a sympathetic level of lesion can be defined in such cases [46].

Autonomic testing has been widely described in autonomic diseases, but sparsely in SCI patients. Cardiovascular and/or sudomotor challenges are most used, as they are non-invasive and standardised procedures. Their systematic use in SCI patients would help clinicians evaluate the severity of the autonomic lesion, its spontaneous evolution with time, and its implication on the clinical presentation of each patient (general, cardiovascular and respiratory autonomic functions, lower urinary tract, bowel and sexual functions) [1]. This autonomic assessment could probably help us understand different clinical features in SCI patients that are still puzzling. For instance, why is it that some patients with a complete somatic lesion above T6 develop slight (or no) increase in blood pressure (BP) following bladder or rectal distension, while others will present severe autonomic dysreflexia (AD) following the same degree of stimulation? Why is it that some SCI patients present with ejaculation without medical assistance, while most don't? Relations with other clinical aspects of the SCI such as pain or osteogenesis should also be considered.

The autonomic nervous system commonly is subdivided into two major parts: the sympathetic and parasympathetic components. Most of the visceral organs are innervated by both components of the autonomic nervous system [1,37,50]:

- parasympathetic preganglionic neurons are located within the brain stem and within the sacral spinal segments (S2–S4). Parasympathetic control of the cardiovascular system is through the vagus nerve (X). There is no parasympathetic innervation of the peripheral vasculature except in the pelvic organs;
- the sympathetic column is located in the thoracolumbar (T1–L2) spinal cord segments. The target organs include the heart, blood vessels, respiratory tract, sweat glands, sexual organs and smooth muscles within the gut and bladder. Two different

sympathetic pathways with specific postganglionic neurotransmitters are considered: the adrenergic pathway to the heart and blood vessels (noradrenaline) and the cholinergic pathway to the sweat glands (acetylcholine).

The activation of the sympathetic nervous system can be performed in different ways that generally include postural and respiratory challenges, as well as pressor and sudomotor tests.

1.1.1. Respiratory and postural challenges

Postural and respiratory challenges create conditions in which the sympathetic nervous system is stimulated to maintain BP homeostasis. The postural challenges (head-up, sit-up tests) and the Valsalva manoeuvre (VM) are reproducible tests of both cardiovagal (heart rate [HR], sinus arrhythmia) and adrenergic (beat-to-beat BP responses) function. In normal subjects, head-up tilt results in minimal changes in BP. There is normally a small to moderate rise in HR during postural change [38]. During the VM, normally, with the rise in intrathoracic pressure the venous return falls along with BP. On releasing intrathoracic pressure there is a BP overshoot because of persistent sympathetic activity. Baroreflex activation then results in a secondary fall in HR to below basal levels [38].

1.1.2. Pressor tests

Pressor stimuli stimulate the sympathetic efferent pathways in a variety of ways. In a normal individual, these stimuli raise BP and HR, through peripheral vasoconstriction and rise in total peripheral resistance (TPR), and induce sweating [38]. When cutaneous, muscular or visceral receptors are stimulated in the periphery, their afferents travel the spinal cord to the central nervous system (mainly in the hypothalamus and medullary vasomotor centre). When cerebral stimuli are used, such as a sudden sound or mental arithmetic, there is a direct transmission to these higher structures. In both cases, the efferent outflow is mediated by sympathetic nerves to the heart and peripheral blood vessels [38].

1.1.3. Sudomotor function

Sudomotor function can be assessed by several techniques, e.g. thermoregulatory sweating, quantitative sudomotor axon reflex test (QSART) and sympathetic skin responses (SSR). Thermoregulatory sweat test using quinizarin was described by Guttman in 1947, requires special facilities, and has not been used in SCI since then [28]. QSART that consists of an axon reflex mediated by the postganglionic sympathetic sudomotor axons has only been studied once in SCI patients [58]. SSR is a simple, quick and reliable test and can be easily carried out in patients with myelopathies of diverse nature in any electrodiagnostic laboratory [44].

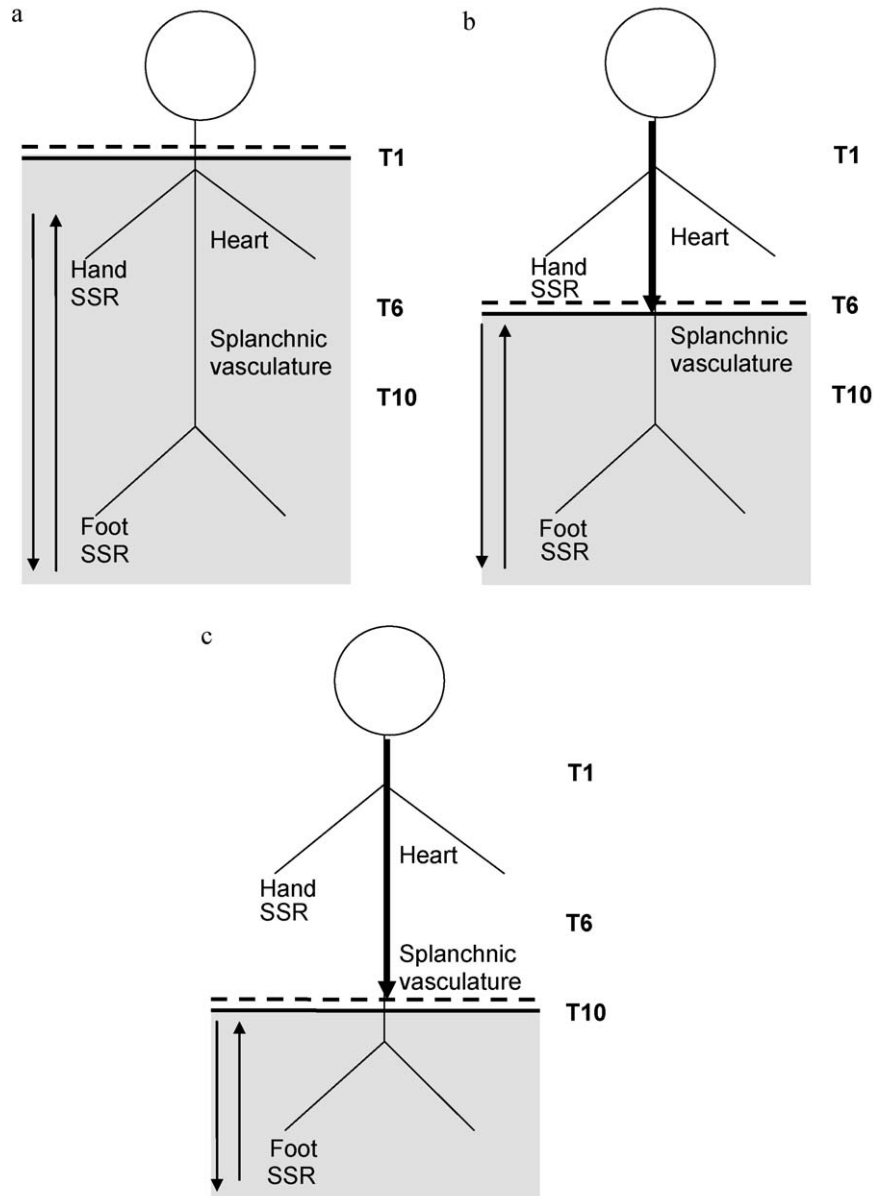


Fig. 1. Three patients presenting with complete somatic (ASIA Impairment Scale [AIS] A) lesions. a: tetraplegic patient with a sympathetic level of lesion above T1; b: T6 paraplegic patient with a sympathetic level of lesion at T6; c: T10 paraplegic patient with a sympathetic level of lesion at T10. Schematic representation of the cardiovascular and sudomotor sympathetic innervation, and the supraspinal control. Dotted horizontal line: ASIA somatic level of lesion; full horizontal line: sympathetic level of lesion; full vertical central arrow (when present): normal cardiovascular and sudomotor supraspinal control; grey shaded area: the isolated spinal cord and its extent (double vertical arrows).

1.1.4. Bedside assessments

Bedside assessments have, so far, little clinical application, except for the skin axon reflex vasodilatation (SkARV) test [46]. The spoon test for assessing sweating [4], the observation of piloerection [54], and the pupillary reflex dilation in response to a noxious stimulus of the upper thoracic dermatomes [2] may need reappraising.

1.2. Methods

PubMed was searched for articles related to cardiovascular and sudomotor tests that have been used in SCI patients. The search strategies combined terms for “spinal cord injury” and

“autonomic testing”, respectively “spinal cord injury OR tetraplegia OR quadriplegia OR paraplegia” and “cold pressor test OR Valsalva manoeuvre OR postural challenge OR respiratory challenge OR tilt test OR sympathetic skin responses OR sweating”. The main author screened all titles and abstracts identified and acquired the full-text publication of all potentially eligible studies. The bibliographies of all retrieved studies were screened for additional relevant articles.

To be eligible, studies had to:

- provide detailed descriptions of the neurological status of the individuals, in particular the level and severity of the lesion;

- give a comprehensive description of the tests used;
- give full cardiovascular (BP and HR) and sudomotor (hand or foot skin responses) data for each individual;
- be published in English.

For the sake of the comprehension, we will consider three types of SCI that offer typical autonomic reactions (tetraplegics, paraplegics at T6 and at T10), as the severity of the sympathetic spinal cord lesion is dependent on the level of injury. The T1–T5 and T5–T10 sympathetic outflows project respectively to the heart and to the large splanchnic circulatory bed, and are directly implicated in the cardiovascular control (AD, orthostatic hypotension), whereas the T10–L2 sympathetic outflows is involved in sphincteric functions (lower urinary tract, anorectal and sexual functions).

1.3. Results

The descriptions below largely relate to the chronic stage in complete SCI patients (ASIA Impairment Scale [AIS] A), unless specifically stated.

1.3.1. Tetraplegic patients

In complete tetraplegics, the sympathetic column is totally disconnected from cerebral control (Fig. 1a) [1]. Conversely, all somatic and visceral afferents coming from below the lesion (starting from T1–T2 dermatomes) can reflexively activate the whole sympathetic column.

1.3.1.1. Stimuli above the lesion. Pressor stimuli that either originate in, or are modulated by, the brain (either cerebral or cervical afferents) will have no effect [41]. Corbett et al. found no change in HR and BP following cutaneous (pinprick and forehead cold) or cerebral (mental arithmetic or noise) stimuli above the lesion [17]. Stimulation above the lesion is not accompanied by changes of the peripheral resistance of the leg or vasoconstriction in the calf [17,35], of electrodermal activity [5,7,8,21], or of skin vasomotor reflexes [45].

However, three studies report conflicting results, with either a small increase in HR following extrinsic stimuli [24], or an increase in both HR and BP during mental arithmetic or cold hand test [11,34]. They were observed in a total of 13 tetraplegic patients (nine complete AIS A and four AIS B).

Following stimulation of the median or the supraorbital nerves, the SSR will be absent in the hands and feet [8,12–14,18,43,49].

1.3.1.2. Postural and respiratory challenges. During head-up tilt, there is usually an immediate fall in both systolic and diastolic BP due to the lack of rise in TPR [16,32]. The pressure may fall to extremely low levels. There is often a rapid rise in HR, which is inversely related to the fall in BP. This is likely to be due to withdrawal of vagal tone in response to unloading of baroreceptor afferents [16,25,32,57]. The HR increase, however, is attenuated [57] and does not usually rise above 110 beats per minute [38]. These individuals fail to increase

plasma catecholamine levels in response to these orthostatic challenges [39,40].

If tilt is prolonged, the BP tends to partly recover, often with oscillations. This recovery may be related to activation of the renin–angiotensin–aldosterone system or to the activation of spinal reflexes either from stimulation of the skin, the skeletal muscles, or the viscera (see Mathias and Frankel [41] and Claydon and Krassioukov [14] for review). Local myogenic reflex activity plays a pivotal role in peripheral vascular responses upon head-up tilt when central control mechanisms fail [26]. The sit-up manoeuvre is sometimes performed and is better tolerated with lower fall in BP [15], so that it can be performed in the acute phase [51].

Similar cardiovascular findings are observed during a static maximum inspiratory breath-hold [6] or the VM [31]. After the VM, the BP overshoot relative to baseline is absent [31].

1.3.1.3. Stimuli below the lesion. Pressor stimuli below the lesion will activate sympathetic reflex along the isolated spinal cord that can result in AD. AD is a constellation of signs and/or symptoms in SCI at and above T6 in response to noxious or non-noxious stimuli below the level of injury defined by an increase in systolic BP (≥ 20 mmHg above baseline), and which may include one of the following symptoms: headache, flushing and sweating above the level of the lesion, vasoconstriction below the level of the lesion and dysrhythmias [1,33,36]. As some cases of severe morbidity (including cerebral haemorrhage, seizures and pulmonary oedema) have been associated with AD [33], these tests should be performed with caution and by a trained medical team.

The HR may rise transiently with the elevation in BP or remain unchanged [10,42], presumably because of sympathetic stimulation of the heart as a result of spinal cardiac reflexes [41]. There is usually a subsequent fall in HR because of stimulation of sinoaortic baroreceptors and increased vagal efferent activity [17]. This may help dampen the rise in BP during AD, the bradycardia being usually related to the intensity of AD [41].

During AD, there is a reduction in leg blood flow and an increase in skin vasoconstriction [7,17,19], an activation of electrodermal activity of the extremities and of the face [5,7,30,48], a rise in legs and arms occluded venous pressure, indicating contractions of capacitance vessels [17,19], and an elevation of both stroke volume and cardiac output, suggestive of activation of spinal cardiac reflexes [41]. The remarkable increase in arm muscle blood flow, flushing of the head, and nasal obstruction (Guttmann's sign) remain puzzling. These signs are only seen in areas in which the somatic sensory nerve supply is intact, and occurs in spite of the fact that the sympathetic supply arises from the isolated cord [19,29].

Cold applied to the foot [10,42], pinprick of the costal margin [17], transcutaneous electrical stimulation to the arch of the foot [23], inflation of a pressure cuff to 220 mmHg on the leg [27] induced mild AD. The abdominal wall seems particularly sensitive to stimulation, with moderate to severe AD following bladder tapping (even without bladder contraction) [17], cold [17] or electrical stimulation on the T10–T11 dermatomes under the umbilicus [5]. The most severe AD are usually found with

vibromassage and ejaculation [7,12,52] or bladder contraction in close relation to the peak of the detrusor pressure [19,30,55].

1.3.2. Paraplegic at T6

In T6 paraplegics, there is a normal or near normal supraspinal control on the sympathetic innervation of the heart, lungs and upper limbs (Fig. 1b). The isolated spinal cord controls the splanchnic vasculature and the lower limbs [1].

1.3.2.1. Stimuli above the lesion. Pressor stimuli above the lesion will elevate the HR, generally with a slight rise in BP [11,34] and skin vasoconstriction [45]. This response is not accompanied by changes below the lesion of the peripheral resistance of the leg [35], of electrodermal activity [5,7] or skin vasomotor reflexes [45].

Following stimulation of the median nerve, the SSR will be absent in the feet (see discussion below). The palmar SSR can be elicited if the T4–T5 spinal cord segment is located above the lesion level [8,12–14,18,43,49].

1.3.2.2. Postural and respiratory challenges. During postural and respiratory challenges, there is usually an initial fall in BP, similar to tetraplegics, but followed by a more pronounced rise in HR that can partially compensate for the fall in BP [6,41]. However a recent study suggests that, although cardiac autonomic control is intact, there is a blunted sympathetic response to head-up tilt [56].

During the VM, the BP initially decreases but then remains stable in paraplegics. However, at the end of the VM, the shortfall in BP relative to the baseline is similar in tetraplegics and paraplegics. After the VM, the BP overshoot relative to baseline is observed but significantly smaller in paraplegics than in controls [31]. These findings may indicate that rate and magnitude of BP recovery, and the shortfall in BP relative to baseline at the end of the VM are mainly related to peripheral sympathetic activity to the vessels (absent in tetraplegics and T6 paraplegics), whereas the BP overshoot after the VM is primarily related to cardiac sympathetic activity (intact in T6 paraplegics) [31].

1.3.2.3. Stimuli below the lesion. As stated earlier, all patients with a lesion above T6 are prone to AD. However, the rise in BP is less severe in these patients than in tetraplegics [22,30,52,53]. It is clear that increased blood flow in the fingers and in the forearm of these T6 paraplegics while the BP rises only slightly, can be regarded as compensatory vasodilatation initiated by the carotid sinus. The large changes in forearm flow also suggest that muscle blood flow is affected by BP regulating mechanisms in these patients, perhaps to a greater extent than it is in normal subjects [19].

1.3.3. Paraplegic at T10

In low paraplegics at (or below) T10, there is a normal or near normal supraspinal control on the entire sympathetic column (Fig. 1c) [1].

1.3.3.1. Stimuli above the lesion. A normal rise in BP and HR is expected in this group. Near normal vasomotor reflexes on

upper and lower limbs have been described following a variety of pressor stimuli [45].

On median nerve stimulation, plantar SSR are rarely found in T10–T12 patients, but more consistently found with lesion below T12 [8,13,14,18,49].

1.3.3.2. Postural and respiratory challenges. Depending upon the level of lesion, i.e. partial or total preservation of the sympathetic outflow to the splanchnic vessels and the legs, near normal or normal cardiovascular responses are expected. During the sit-up manoeuvre, no HR or BP differences were found between a group of low paraplegics (T5–L4, with 20 AIS A and 13 AIS B–D patients) and controls [9].

1.3.3.3. Stimuli below the lesion. These patients are less at risk of AD, though sporadic cases have been reported [33]. During penile vibratory stimulation, a significant rise in BP can be observed in these patients as well [52].

Pudendal nerve stimulation failed to elicit plantar SSR in patients with complete lumbar lesions [49].

1.3.4. Summary

It has been proposed that the term “complete” sympathetic lesion should only be used when the lowest part of the sympathetic spinal cord is isolated from supraspinal control [46,47]. An isolated sympathetic spinal cord (or “complete” sympathetic lesion) can be assessed in two complementary ways (Table 1):

- following stimulation *above the lesion*, there is a total absence of any sympathetic sudomotor or cardiovascular responses below the lesion in tetraplegic patients as the sympathetic column is totally disconnected from supraspinal control (Fig. 1a). In paraplegic patients at T6, normal heart control and sudomotor function of the upper limbs are expected, with normal rise in HR but no rise in BP following mental arithmetic or cold hand, and normal hand SSR (Fig. 1b). In paraplegic patients at T10, (near) normal cardiovascular responses are expected, whereas feet SSR will be absent (Fig. 1c);
- stimulations *below the lesion* will trigger AD in SCI patients with a lesion at or above T6. The presence of AD and compensatory bradycardia reflects the absence of supraspinal control on the splanchnic vascular bed.

1.4. Assessment of the integrity of the sympathetic nervous system in SCI patients

1.4.1. Severity of the sympathetic lesion

Very few studies have focused on the integrity (i.e. completeness or incompleteness) of the sympathetic spinal cord lesion. For most authors, the presence of hands or feet SSR in tetraplegic or feet SSR in paraplegic patients above T6 in response to a stimulus above the lesion is indicative of an incomplete sympathetic lesion [8,14,18,20,21,49]. For Baliga et al., a positive pressor response to mental arithmetic and hand cutaneous cold along with the lack of postural hypotension

Table 1

Expected cardiovascular and sudomotor findings in response to sympathetic challenges in normal and spinal cord injury (SCI) individuals presenting with complete somatic (ASIA Impairment Scale [AIS] A) and sympathetic lesions.

| | Normal responses | Tetraplegic | T6 paraplegic | T10 paraplegic |
|-------------------------------------|---|---|---|------------------------|
| <i>Pressor stimuli above lesion</i> | | | | |
| HR | Significant rise | <i>Absent response</i> | Normal response | Normal response |
| BP and TPR | Significant rise | <i>Absent response</i> | <i>Absent response</i> | Near normal responses |
| <i>Pressor stimuli below lesion</i> | | | | |
| HR | – | <i>Bradycardia</i> | <i>Bradycardia</i> | Normal response |
| BP and TPR | – | <i>Autonomic dysreflexia</i> | <i>Autonomic dysreflexia</i> | Normal response |
| <i>Valsalva manoeuvre</i> | | | | |
| HR and BP | Maintaining or rise in BP after slight initial fall, with rise in HR; BP overshoot with fall in HR after the VM | <i>Continuous fall in BP, not compensate for by a moderate rise in HR; absence of BP overshoot after the VM</i> | <i>Response similar to tetraplegic, but presence of BP overshoot after the VM</i> | Near normal responses |
| TPR | Significant rise | <i>Absent response</i> | <i>Absent response</i> | Near normal responses |
| <i>SSR</i> | | | | |
| Hand | Present response | <i>Absent response</i> | Normal response | Normal response |
| Foot | Present response | <i>Absent response</i> | <i>Absent response</i> | <i>Absent response</i> |

HR: heart rate; BP: blood pressure; TPR: total peripheral resistance; SSR: sympathetic skin response; VM: Valsalva manoeuvre. Abnormal responses appear in italic.

confirm a functionally competent sympathetic outflow in paraplegics below T10 [3]. In paraplegics, the lack of vasoconstriction in the calf during the hand cold pressor test indicates a lack of supraspinal control of sympathetic outflow to the leg vasculature [35]. In tetraplegics, the absence of vasoconstriction of the skin of the hand following a sudden loud noise, pinpricks on the face and neck, or ice applied to the same region test of the completeness of the lesion [24].

1.4.2. Clinical correlates

1.4.2.1. ASIA Impairment Scale (AIS). Using supraspinal stimuli, SSR are absent in hands and feet of most patients presenting with a complete (AIS A) somatic lesion above T3 or T6 [8,20,21]. When studying data from several studies in patients with complete somatic AIS A lesions, it was shown that feet SSR on stimulation above the lesion were absent in 94% of the tetraplegic and 92% of paraplegic patients above T10 [47]. An excellent correspondence between complete somatic (AIS A) and complete sympathetic lesions (100% of paraplegic and 94% of tetraplegic patients) was also found using SkARV test [46]. These results show that an isolated sympathetic spinal cord is very often associated with a complete somatic (AIS A) lesion.

On the other hand, SSR were not reliably predicted by ASIA scale when SSR were provoked by electrical stimulation below the lesion, or when hands SSR are taken into account [8,14].

1.4.2.2. Clinical findings. A good relation is found between absence of SSR potentials and presence of AD [12,20,21], symptoms of orthostatic hypotension [14], cardiovascular response to exercise [13], absence of psychogenic erection [18].

1.5. Conclusion

Non-invasive cardiovascular and sudomotor testing allows the assessment of an isolated sympathetic spinal cord in SCI

patients. Typical responses are found in relation with the level of the sympathetic lesion. The assessment of sympathetic levels of lesions at T10 and T6 in particular has significant clinical relation, such as cardiovascular control and sphincteric functions. Its definition would allow comparison with the somatic motor and sensory level of lesion of SCI patients and provide additional aid to the classification of those patients.

Recording SSR potentials is most used in SCI patients: it is a simple, non-invasive and reproducible test, but it only assesses the cholinergic sympathetic pathways. Bedside assessments such as SkARV test can give valuable information but have limitations. For research purposes on the integrity of the spinal sympathetic pathways, a battery of test approach is probably needed, using a combination of stimuli above and below the lesion, evaluating both cardiovascular and sudomotor pathways.

Conflict of interest statement

None.

2. Version française

2.1. Introduction

L'évaluation du système nerveux autonome (SNA) du blessé médullaire (BM) suscite un intérêt grandissant [15]. Récemment, de nouvelles définitions et classifications de l'atteinte du SNA ont été proposées par un groupe d'experts, qui suggèrent que cette évaluation soit réalisée de façon régulière [1,36]. Malheureusement, ce document ne contient aucune définition relative à la sévérité de l'atteinte végétative. Les termes de moelle orthosympathique isolée [8,11,14,17,19,41,46,49,53] ou de lésion orthosympathique complète [46] ont été utilisés pour décrire la perte totale du contrôle supraspinal sur les centres nerveux orthosympathiques sous le niveau lésionnel.

Dans certains cas, un niveau lésionnel orthosympathique peut être défini [46].

L'évaluation du SNA est proposée pour le diagnostic de maladies du SNA. À cet effet, des explorations cardiovasculaires ou sudomotrices sont généralement réalisées, car non invasives et standardisées. Ces procédures sont pour l'heure très peu utilisées chez le BM. Leur utilisation systématique permettrait cependant d'évaluer la sévérité de l'atteinte végétative, son évolution spontanée avec le temps, et son importance dans la présentation clinique de chaque patient, sur le plan général, cardiovasculaire et respiratoire, et des fonctions sphinctériennes (bas appareil urinaire, sexuelle et anorectale) [1]. Une meilleure connaissance du SNA devrait nous aider à comprendre des tableaux cliniques qui restent toujours intrigants. Pourquoi, à niveau lésionnel somatique similaire, retrouve-t-on des discordances en termes d'hyperreflexie autonome (HRA), de dyssynergie vessie-col ou d'éjaculation ? Le SNA pourrait également avoir une importance dans les tableaux douloureux et l'ostéogénèse.

Le SNA est constitué des systèmes orthosympathique et parasympathique. La plupart des organes possèdent une double innervation orthosympathique et parasympathique [1,37,50]:

- les neurones parasympathiques préganglionnaires sont situés dans deux centres intra-axiaux, l'un dans le tronc cérébral et l'autre au niveau de la moelle sacrée (S2–S4). Le contrôle parasympathique du système cardiovasculaire s'effectue via le nerf X (vague ou pneumogastrique). Le système parasympathique n'exerce pas de contrôle sur la vascularisation périphérique, à l'exception des organes pelviens ;
- le système orthosympathique se caractérise par la topographie exclusivement médullaire des centres intra-axiaux occupant la colonne inter-médiolatérale de T1 à L2. Il innerve le cœur, les vaisseaux sanguins, le système respiratoire, les glandes sudoripares, les organes sexuels et les muscles sphinctériens lisses au niveau de la vessie et des intestins. On distingue deux voies orthosympathiques possédant des neurotransmetteurs spécifiques : la voie adrénergique pour le cœur et les vaisseaux sanguins (noradrénaline) et la voie cholinergique pour les glandes sudoripares (acétylcholine).

L'activation du système orthosympathique peut se faire de différentes façons, qui font généralement appel à des stimulations posturales et respiratoires, à des stress (*pressor tests*) ou des tests sudomoteurs.

2.1.1. Tests posturaux et respiratoires

Lors de tests posturaux et respiratoires, le système orthosympathique est stimulé pour maintenir l'homéostasie cardiovasculaire et la tension artérielle (TA). Les challenges posturaux (verticalisation) et respiratoires comme la manœuvre de Valsalva sont des tests reproductibles et standardisés de la fonction parasympathique cardiovagale (nœud sinusal, fréquence cardiaque [FC]) et orthosympathique adrénergique (variations à court terme de la TA). Chez le sujet normal, la verticalisation engendre des modifications minimales de la TA, compensées par une tachycardie [38]. Le Valsalva produit une augmentation de la pression intrathoracique, qui entraîne une

baisse du retour veineux et de la TA. À l'arrêt de la manœuvre, on observe une augmentation réactionnelle de la TA (*overshoot*) lié à la persistance de l'activité orthosympathique. La mise en route du baroréflexe sinocarotidien engendre une baisse secondaire de la (FC) [38].

2.1.2. Les stress (*pressor tests*)

Les stress (*pressor tests*) stimulent le système orthosympathique par différentes voies. Chez le sujet normal, ils augmentent la TA et la FC par vasoconstriction périphérique, stimulation cardiaque et augmentation des résistances périphériques, et induisent une sudation [38]. Lors de stimulations périphériques (cutanées, musculaires ou viscérales), les afférences transitent par la moelle pour atteindre les structures centrales (principalement l'hypothalamus et les centres vasomoteurs bulbaires). Lors de stimulations centrales (calcul mental, bruit soudain), la transmission à ces structures est directe. Dans tous les cas, la voie efférente est constituée des voies orthosympathiques vers le cœur et les vaisseaux périphériques.

2.1.3. La fonction sudomotrice

La fonction sudomotrice peut être évaluée par des tests sudatoires thermiques, par le réflexe d'axone sudomoteur ou par les réponses cutanées sympathiques (RCS). Les tests sudatoires thermiques à la quinizarine ont été décrits par Guttmann en 1947 [28] et le réflexe d'axone (médié par les fibres orthosympathiques postganglionnaires sudomotrices) [58] nécessitent un matériel spécifique et ont été peu utilisés chez le BM. À l'inverse, les RCS constituent un test simple et rapide à réaliser en laboratoires d'électrophysiologie [44].

Les tests cliniques au lit du malade sont actuellement peu utilisés, en dehors de la raie vasomotrice [46]. L'analyse de la sudation (test de la petite cuiller) [4], l'observation de la piloérection [54], le réflexe de dilatation pupillaire lors de stimulation nociceptive thoracique [2] méritent certainement une réévaluation.

2.2. Méthode

La revue de la littérature a porté sur les publications en langue anglaise indexées dans PubMed concernant les tests cardiovasculaires et sudomoteurs chez le BM. Les termes « *spinal cord injury* » ET « *autonomic testing* » ont été combinés de la façon suivante : « *spinal cord injury* OU *tetraplegia* OU *quadriplegia* OU *paraplegia* » ET « *cold pressor test* OU *Valsalva manoeuvre* OU *postural challenge* OU *respiratory challenge* OU *tilt test* OU *sympathetic skin responses* OU *sweating* ». L'auteur principal a ensuite passé en revue tous les titres et abstracts trouvés, et a acquis les articles des études éligibles. Les bibliographies des articles ont été étudiées pour trouver des articles additionnels.

Pour être éligibles, les études devaient :

- présenter une description détaillée des populations étudiées, en particulier leur niveau neurologique et la sévérité de la lésion ;

- donner une description adéquate des tests utilisés ;
- donner les résultats détaillés des tests sur le plan cardiovasculaire (TA et FC) ou sudomoteur (main ou pied) pour chaque sujet ;
- être publiés en anglais.

Par souci de clarté, nous considérons trois niveaux d'atteinte médullaire (tétraplégique, paraplégique T6 et paraplégique T10) : ces patients présentent des réactions végétatives caractéristiques déterminées par leur niveau lésionnel. En effet, le flux efférent orthosympathique T1–T5 (innervation cardiaque) et T5–T10 (innervation du territoire vasculaire splanchnique) sont directement impliqués dans le contrôle cardiovasculaire du BM (HRA, hypotension orthostatique), alors que le flux orthosympathique T10–L2 est impliqué dans le contrôle des fonctions sphinctériennes (bas appareil urinaire, fonctions sexuelles et anorectales).

2.3. Résultats

Sauf indication contraire, la description fait référence à des patients présentant une lésion somatique complète (échelle incapacité ASIA [AIS] A) au stade chronique.

2.3.1. Patients tétraplégiques

Chez le tétraplégique complet, la colonne orthosympathique est totalement déconnectée du contrôle cérébral (Fig. 1a) [1]. Toute afférence sous le niveau lésionnel sera susceptible d'activer par voie réflexe l'entière de la moelle orthosympathique.

2.3.1.1. Stimulations sus-lésionnelles. Les stimulations centrales (afférences cérébrales ou cervicales) n'entraînent aucun effet [41]. Corbett et al. ne décrivent aucune modification de TA ou de FC suivant une stimulation cutanée (froid ou piqûre du front) ou centrale (calcul mental, bruit) [17]. Une stimulation sus-lésionnelle n'entraîne pas de modification des résistances périphériques de la jambe ou de vasoconstriction du mollet [17,35], de l'activité électrodermale [5,7,8,21], ou des réflexes vasomoteurs cutanés [45].

Néanmoins, de rares études rapportent des résultats discordants avec une faible augmentation de la FC suivant une stimulation extrinsèque [24], ou une augmentation de la FC et de la TA suite au calcul mental ou un test au froid (main) [11,34]. Cela concerne un total de 13 tétraplégiques (neuf AIS A et quatre AIS B).

Les RCS ne sont pas retrouvés au niveau des mains et des pieds après stimulation du nerf médian ou sus-orbitaire [8,12–14,18,43,49].

2.3.1.2. Challenges posturaux et respiratoires. La verticalisation entraîne une chute immédiate de la TA systolique et diastolique, par absence d'augmentation des résistances périphériques totales (RPT) [16,32]. La TA peut descendre à des niveaux extrêmement bas. Elle est suivie d'une augmentation rapide de la FC, inversement proportionnelle à la chute de la TA. Cette tachycardie est probablement la résultante d'une

diminution du tonus vagal par désactivation des afférences des barorécepteurs [16,25,32,57]. L'augmentation de FC est atténuée [57], ne dépasse habituellement pas 110 par minute [38]. Ces patients tétraplégiques ne parviennent pas à augmenter leur taux circulant de catécholamines suite au challenge postural [39,40].

Si la verticalisation se poursuit, la TA peut se stabiliser, par activation du système rénine–angiotensine–aldostérone ou par activation de réflexes spinaux (à partir de stimulations cutanées, musculaires ou viscérales) : cf. Mathias et Frankel [41] et Claydon et Krassioukov [14] pour revue. Les réflexes myogéniques locaux prennent une importance considérable dans le contrôle des réponses vasculaires périphériques en cas de défaillance des mécanismes centraux [26]. La mise en station assise (*sit-up test*) est parfois utilisée, elle est mieux tolérée avec une baisse moindre de la TA [15] et peut être effectuée à la phase aiguë [51].

Des résultats cardiovasculaires similaires sont retrouvés lors de manœuvres inspiratoires bloquées [6] ou de Valsalva [31]. Lors de la manœuvre de Valsalva, l'*overshoot* de TA n'est pas retrouvé [31].

2.3.1.3. Stimulations sous-lésionnelles. Les stimulations sous-lésionnelles vont activer la moelle orthosympathique sous-lésionnelle et peuvent entraîner une HRA. L'HRA est un ensemble de signes ou symptômes généralement retrouvés chez le BM présentant une lésion égale ou supérieure à T6 en réponse à des stimulations nociceptives sous-lésionnelles. L'HRA se caractérise par une augmentation de la TA systolique (≥ 20 mmHg) et peut inclure différents symptômes : mal de tête, flush facial et sudation au-dessus du niveau de la lésion, vasoconstriction sous le niveau lésionnel, et dysrythmie cardiaque [1,33,36]. Les conséquences d'une HRA pouvant être dramatiques (hémorragie cérébrale, épilepsie, œdème pulmonaire) [33], ces tests doivent être pratiqués avec prudence par une équipe médicale entraînée.

Au stade initial de l'HRA, la FC peut augmenter de façon transitoire ou rester inchangée [10,42], par stimulation orthosympathique cardiaque [41]. Généralement, on observe une chute secondaire de la FC due à la stimulation des barorécepteurs sinoaortiques et de l'activité vagale [17]. Cette chute permet d'atténuer l'augmentation de TA ; elle est souvent proportionnelle à l'intensité de l'HRA [41].

Pendant l'HRA, on observe une réduction du flux vasculaire de la jambe et une vasoconstriction cutanée [7,17,19], une activation électrodermale des extrémités et de la face [5,7,30,48], une augmentation de la pression veineuse occluse indiquant une réduction de la capacitance des vaisseaux [17,19], une élévation du volume systolique éjectionnel et du débit cardiaque, reflets de l'activation de réflexes orthosympathiques cardiaques [41]. De façon plus étonnante, on retrouve également une augmentation du flux vasculaire des muscles des bras, un flush facial et une obstruction nasale (signe de Guttman). Ces manifestations sont essentiellement retrouvées dans des territoires où l'innervation somatique est intacte alors que le flux efférent orthosympathique provient de la moelle sous-lésionnelle [19,29].

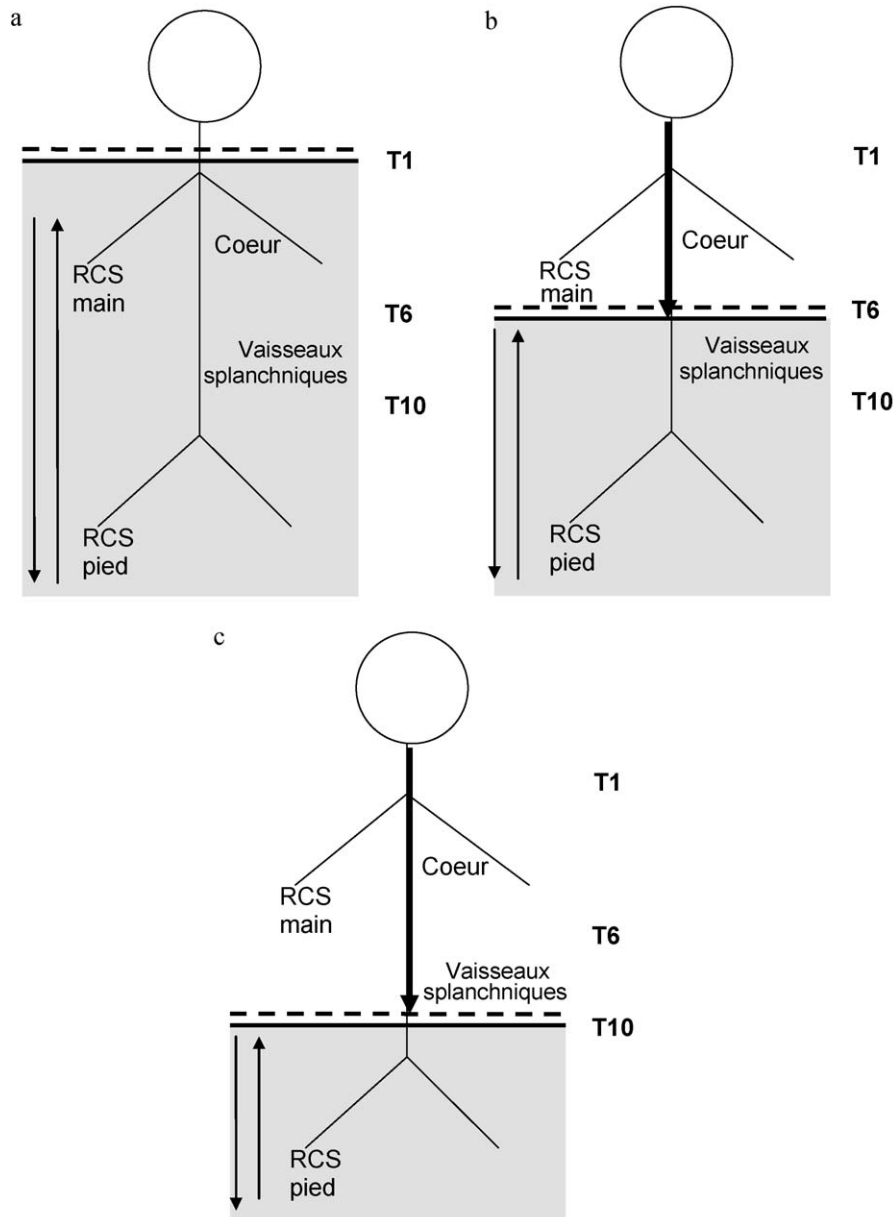


Fig. 1. Trois patients présentant une lésion somatique complète (ASIA Impairment Scale [AIS] A). a : tétraplégique avec un niveau lésionnel orthosympathétique au-dessus de T1 ; b : paraplégique T6 avec un niveau lésionnel orthosympathétique en T6 ; c : paraplégique T10 avec un niveau lésionnel orthosympathétique en T10. Représentation schématique de l'innervation orthosympathétique cardiovasculaire et sudomotrice, et du contrôle supraspinal. Ligne horizontale pointillée : niveau lésionnel somatique ASIA ; ligne horizontale pleine : niveau lésionnel orthosympathétique ; flèche verticale centrale pleine (si présente) : contrôle supraspinal cardiovasculaire et sudomoteur normal ; surface grisée : la moelle orthosympathétique isolée et son étendue (double flèche verticale).

Différentes stimulations peuvent entraîner une HRA : test au froid du pied [10,42], piqûre thoracique [17], stimulation électrique du pied [23], brassard gonflé au niveau de la jambe à 220 mmHg [27]. La paroi abdominale semble particulièrement réactive à la stimulation, avec HRA modérée ou sévère suivant les percussions (même en dehors de contraction du détrusor) [17], le froid [17] ou la stimulation électrique sous-ombilicale (dermatomes T10–T11) [5]. Les HRA les plus sévères sont généralement retrouvées lors du vibromassage avec éjaculation [7,12,52], ou de contraction du détrusor (à l'apex de la contraction) [19,30,55].

2.3.2. Patients paraplégiques de niveau T6

Le paraplégique T6 complet présente une innervation orthosympathétique normale du cœur, des poumons et des membres supérieurs (Fig. 1b). La vascularisation splanchnique et des membres inférieurs est dépendante de la moelle orthosympathétique isolée sous-lésionnelle, déconnectée des structures supraspinales [1].

2.3.2.1. Stimulations sus-lésionnelles. Les stimulations sus-lésionnelles vont entraîner une augmentation de la FC, habituellement accompagnée d'une discrète augmentation de

la TA [11,34] et d'une vasoconstriction cutanée [45]. On ne retrouve pas de modification des RPT des membres inférieurs [35], de l'activité électrodermale [5,7] ou des réflexes vasomoteurs cutanés [45] au niveau sous-lésionnel.

Après stimulation du nerf médian, les RCS ne seront pas retrouvées au niveau des pieds. En revanche, les RCS seront retrouvées au niveau des mains dès lors que la moelle T4–T5 est située au-dessus du niveau lésionnel [8,12–14,18,43,49].

2.3.2.2. Challenges posturaux et respiratoires. Suite aux challenges posturaux et respiratoires, il y a généralement une chute initiale de la TA, similaire à celle des tétraplégiques, mais suivie d'une augmentation plus importante de la FC qui peut partiellement compenser la chute de TA [6,41]. Une étude récente suggère néanmoins que malgré l'innervation orthosympathique cardiaque intacte, la réponse orthosympathique est atténuée lors de la verticalisation [56].

Au début du Valsalva, la TA chute avant de se stabiliser. Immédiatement après le Valsalva, on observe un *overshoot* de la TA, mais d'intensité moindre que chez le sujet normal [31]. Ces résultats indiquent que les variations tensionnelles sont plus en rapport avec l'activation orthosympathique périphérique (absente chez le tétraplégique et le paraplégique T6), alors que la présence d'un *overshoot* témoigne du respect de l'innervation orthosympathique cardiaque (intacte chez le paraplégique T6) [31].

2.3.2.3. Stimulations sous-lésionnelles. Tous les patients médullaires présentant une lésion égale ou supérieure à T6 sont susceptibles de développer des HRA [22,30,52,53]. Cependant, l'augmentation de TA est généralement moindre que chez le tétraplégique. L'augmentation du flux vasculaire des avant-bras et des mains des patients en réponse à l'augmentation (même modérée) de la TA est le reflet d'une vasodilatation compensatrice initiée par le sinus carotidien. Ces mécanismes de compensation sont probablement plus développés que chez le sujet normal [19].

2.3.3. Patients paraplégiques de niveau T 10

Dans les paraplégies basses de niveau T10 ou inférieur, on retrouve un contrôle supraspinal normal de presque toute la moelle orthosympathique (Fig. 1c) [1].

2.3.3.1. Stimulations sus-lésionnelles. Les stimulations sus-lésionnelles entraînent une augmentation de la TA et de la FC proche des sujets normaux. Des réflexes vasomoteurs normaux des membres supérieurs et inférieurs ont été décrits en réponse à une variété de stimulations [45].

Après stimulation du nerf médian, les RCS des pieds sont rarement retrouvés chez les paraplégiques T10–T12, mais plus régulièrement dans les atteintes plus basses (sous-T12) [8,13,14,18,49].

2.3.3.2. Challenges posturaux et respiratoires. Suivant le niveau exact de la lésion, c'est-à-dire avec préservation partielle ou totale du contrôle orthosympathique des territoires vasculaires splanchniques et des membres inférieurs, des

réponses proches de la normale sont attendues. Pendant la verticalisation, aucune différence significative n'a été retrouvée entre un groupe de paraplégiques bas (patients de niveaux T5–L4, avec 20 AIS A and 13 AIS B–D) et un groupe témoin [9].

2.3.3.3. Stimulations sous-lésionnelles. Ces patients sont moins à risque d'HRA, même si certains cas ont été rapportés [33]. Pendant la stimulation vibratoire pénienne, une augmentation de la TA est observée [52].

La stimulation du nerf pudendal n'entraîne pas de RCS du pied chez des patients avec une lésion lombaire complète [49].

2.3.4. Résumé

Le terme de lésion orthosympathique complète est utilisé lorsque la partie la plus basse de la moelle orthosympathique est déconnectée du contrôle supraspinal [46,47]. Cette moelle orthosympathique isolée peut être évaluée de deux façons complémentaires (Tableau 1) :

- suite à une « stimulation sus-lésionnelle », il y a absence de toute réponse cardiovasculaire ou sudomotrice sous-lésionnelle chez le tétraplégique, dont la moelle orthosympathique est totalement déconnectée du contrôle supraspinal (Fig. 1a). Chez le paraplégique T6, le contrôle cardiaque et sudomoteur des membres supérieurs est normal : le calcul mental ou le test au froid de la main entraîne une augmentation de la FC (sans augmentation de la TA), les RCS des mains sont normales, les RCS des pieds sont abolies (Fig. 1b). Chez le paraplégique T10, des réponses cardiovasculaires proches de la normale sont attendues, mais les RCS des pieds sont abolies (Fig. 1c) ;
- la « stimulation sous-lésionnelle » provoque une HRA en cas de lésion médullaire de niveau égal ou supérieur à T6. La présence d'une HRA avec bradycardie compensatrice est pathognomonique de l'absence de contrôle supraspinal sur le lit vasculaire splanchnique.

2.4. Évaluation de la sévérité de l'atteinte du système nerveux orthosympathique chez le blessé médullaire

2.4.1. Sévérité de la lésion orthosympathique

Peu d'études se sont intéressées à la sévérité de l'atteinte du système orthosympathique (lésion autonome complète ou incomplète). Pour beaucoup d'auteurs, la présence de RCS en territoire sous-lésionnel (mains ou pieds du tétraplégique, pieds du paraplégique) reflète une lésion orthosympathique incomplète [8,14,18,20,21,49]. Pour Baliga et al., la présence d'une réponse cardiovasculaire au calcul mental et au test au froid de la main, associée à l'absence d'hypotension lors de la verticalisation, indiquent l'intégrité du système nerveux orthosympathique chez les paraplégiques sous-T10 [3]. Chez les paraplégiques, l'absence de vasoconstriction du mollet pendant un test au froid de la main indique la perte du contrôle supraspinal sur la vascularisation des membres inférieurs [35]. Chez le tétraplégique, l'absence de vasoconstriction cutanée de la main suite à un stimulus sus-lésionnel (bruit soudain, piqûre

Tableau 1

Réponses cardiovasculaires et sudomotrices attendues après stimulations orthosympathiques chez le sujet normal et le blessé médullaire présentant une lésion somatique (ASIA Impairment Scale [AIS] A) et orthosympathique complète.

| | Réponses normales | Tétraplégique | Paraplégique T6 | Paraplégique T10 |
|---------------------------------------|---|--|---|------------------------|
| <i>Stimulations sus-lésionnelles</i> | | | | |
| FC | Augmentation significative | <i>Réponse absente</i> | Réponse normale | Réponse normale |
| TA et RPT | Augmentation significative | <i>Réponse absente</i> | <i>Réponse absente</i> | Réponse ± normale |
| <i>Stimulations sous-lésionnelles</i> | | | | |
| FC | – | <i>Bradycardie</i> | <i>Bradycardie</i> | Réponse normale |
| TA et RPT | – | <i>Hyperréflexie autonome</i> | <i>Hyperréflexie autonome</i> | Réponse normale |
| <i>Manœuvre de Valsalva</i> | | | | |
| FC et TA | Chute initiale de TA puis maintien ou augmentation, avec tachycardie ; overshoot de TA et chute FC après Valsalva | <i>Chute continue de la TA, non compensée par tachycardie modérée ; absence d'overshoot de TA après Valsalva</i> | ± <i>Idem tétraplégique mais avec tachycardie plus marquée et présence d'overshoot de la TA</i> | Réponse ± normale |
| RPT | Augmentation significative | <i>Réponse absente</i> | <i>Réponse absente</i> | Réponse ± normale |
| <i>RCS</i> | | | | |
| Main | Réponse présente | <i>Réponse absente</i> | Réponse normale | Réponse normale |
| Pied | Réponse présente | <i>Réponse absente</i> | <i>Réponse absente</i> | <i>Réponse absente</i> |

FC : fréquence cardiaque ; TA : tension artérielle ; RPT : résistances périphériques totales ; RCS : réponses cutanées sympathiques. Les réponses anormales apparaissent en italique.

ou froid de la face ou du cou) reflète une atteinte orthosympathique complète [24].

2.4.2. Corrélations cliniques

2.4.2.1. Échelle d'incapacité ASIA (AIS). Lors d'une stimulation sus-lésionnelle, les RCS des mains et pieds sont absents chez la majorité des patients présentant une lésion somatique complète (AIS A) au-dessus de T3–T6 [8,20,21]. En reprenant les résultats de plusieurs études chez des patients présentant des lésions somatiques complètes (AIS A), il a été montré que les RCS du pied étaient abolies chez 94 % des tétraplégiques et 92 % des paraplégiques de niveau T10 ou supérieur [47]. Dans une étude sur la raie vasomotrice, il a également été mis en évidence une excellente correspondance entre lésion somatique complète (AIS A) et lésion orthosympathique complète (100 % des paraplégiques et 94 % des tétraplégiques) [46]. Ces résultats indiquent qu'une lésion somatique complète est généralement associée à une moelle orthosympathique isolée (lésion orthosympathique complète).

Cette correspondance n'est pas retrouvée lorsque les RCS sont déclenchés par une stimulation sous-lésionnelle, ou lorsque les RCS des mains sont pris en compte [8,14].

2.4.2.2. Clinique. Une bonne relation est trouvée entre absence de RCS, d'une part, et présence d'HRA [12,20,21], de symptômes d'hypotension orthostatique [14], d'une réponse cardiovasculaire à l'exercice [13], et d'absence d'érection psychogène [18], d'autre part.

2.5. Conclusion

L'évaluation non invasive de la fonction cardiovasculaire et sudomotrice permet la mise en évidence d'une moelle orthosympathique isolée chez le BM. Des réponses caractéristiques sont retrouvées en fonction du niveau lésionnel. Les

niveaux orthosympathiques T6 et T10 en particulier sont importants en termes de contrôle cardiovasculaire et des fonctions sphinctériennes. En association avec le niveau lésionnel somatique, la définition d'un niveau lésionnel orthosympathique affine la classification clinique de ces patients.

L'évaluation des RCS est la méthode la plus utilisée chez le BM : simple et reproductible, elle ne permet néanmoins que l'évaluation des voies orthosympathiques cholinergiques. La raie vasomotrice peut fournir des informations complémentaires, mais son intérêt reste limité. L'utilisation d'une batterie de tests associant stimulations sus- et sous-lésionnelles et évaluant les voies cholinergiques et adrénérgiques est souhaitable si l'on veut évaluer l'intégrité du système nerveux orthosympathique.

Conflit d'intérêt

Les auteurs ne signalent aucun conflit d'intérêt.

References

- [1] Alexander MS, Biering-Sorensen F, Bodner D, Brackett NL, Cardenas D, Charlifue S, et al. International standards to document remaining autonomic function after spinal cord injury. *Spinal Cord* 2009;47:36–43.
- [2] Arieff AJ, Pyzik SW. The ciliospinal reflex in injuries of the cervical spinal cord in man. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1953;70:621–9.
- [3] Baliga RR, Catz AB, Watson LD, Short DJ, Frankel HL, Mathias CJ. Cardiovascular and hormonal responses to food ingestion in humans with spinal cord transection. *Clin Auton Res* 1997;7:137–41.
- [4] Bors E. Simple methods of examination in paraplegia: I. The spoon test. *Paraplegia* 1964;2:17–9.
- [5] Brown R, Engel S, Wallin BG, Elam M, Macefield V. Assessing the integrity of sympathetic pathways in spinal cord injury. *Auton Neurosci* 2007;134:61–8.
- [6] Brown R, Macefield VG. Assessing the capacity of the sympathetic nervous system to respond to a cardiovascular challenge in human spinal cord injury. *Spinal Cord* 2008;46:666–72.

- [7] Brown R, Stolzenhein G, Engel S, Macefield VG. Cutaneous vasoconstriction as a measure of incipient autonomic dysreflexia during penile vibratory stimulation in spinal cord injury. *Spinal Cord* 2009;47:538–44.
- [8] Cariga P, Catley M, Mathias CJ, Savic G, Frankel HL, Ellaway PH. Organisation of the sympathetic skin response in spinal cord injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:356–60.
- [9] Castiglioni P, Di Rienzo M, Veicsteinas A, Parati G, Merati G. Mechanisms of blood pressure and heart rate variability: an insight from low-level paraplegia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R1502–9.
- [10] Catz A, Bluvshstein V, Korczyn AD, Pinhas I, Gelernter I, Nissel T, et al. Modified cold pressor test by cold application to the foot after spinal cord injury: suggestion of hemodynamic control by the spinal cord. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:875–82.
- [11] Catz A, Bluvshstein V, Pinhas I, Akselrod S, Gelernter I, Nissel T, et al. Cold pressor test in tetraplegia and paraplegia suggests an independent role of the thoracic spinal cord in the hemodynamic responses to cold. *Spinal Cord* 2008;46:33–8.
- [12] Claydon VE, Elliott SL, Sheel AW, Krassioukov A. Cardiovascular responses to vibrostimulation for sperm retrieval in men with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2006;29:207–16.
- [13] Claydon VE, Hol AT, Eng JJ, Krassioukov AV. Cardiovascular responses and postexercise hypotension after arm cycling exercise in subjects with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1106–14.
- [14] Claydon VE, Krassioukov AV. Orthostatic hypotension and autonomic pathways after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2006;23:1713–25.
- [15] Claydon VE, Krassioukov AV. Clinical correlates of frequency analyses of cardiovascular control after spinal cord injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H668–78.
- [16] Corbett JL. Cardio-vascular responses to prolonged head-up tilting in tetraplegic man. *Proc Aust Assoc Neurol* 1974;11:27–33.
- [17] Corbett JL, Frankel HL, Harris PJ. Cardiovascular reflex responses to cutaneous and visceral stimuli in spinal man. *J Physiol* 1971;215:395–409.
- [18] Courtois FJ, Gonnard PM, Charvier KF, Leriche A, Raymond DP. Sympathetic skin responses and psychogenic erections in spinal cord injured men. *Spinal Cord* 1998;36:125–31.
- [19] Cunningham DJ, Guttman L, Whitteridge D, Wyndham CH. Cardiovascular responses to bladder distension in paraplegic patients. *J Physiol* 1953;121:581–92.
- [20] Curt A, Nitsche B, Rodic B, Schurch B, Dietz V. Assessment of autonomic dysreflexia in patients with spinal cord injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:473–7.
- [21] Curt A, Weinhardt C, Dietz V. Significance of sympathetic skin response in the assessment of autonomic failure in patients with spinal cord injury. *J Auton Nerv Syst* 1996;61:175–80.
- [22] Erickson RP. Autonomic hyperreflexia: pathophysiology and medical management. *Arch Phys Med Rehabil* 1980;61:431–40.
- [23] Garrison MK, Ng AV, Schmit BD. Leg sympathetic response to noxious skin stimuli is similar in high and low level human spinal cord injury. *Clin Neurophysiol* 2008;119:466–74.
- [24] Gilliatt RW, Guttman L, Whitteridge D. Inspiratory vaso-constriction in patients after spinal injuries. *J Physiol* 1948;107:67–75.
- [25] Grimm DR, De Meersman RE, Almenoff PL, Spungen AM, Bauman WA. Sympathovagal balance of the heart in subjects with spinal cord injury. *Am J Physiol* 1997;272:H835–42.
- [26] Groothuis JT, Boot CR, Houtman S, van Langen H, Hopman MT. Does peripheral nerve degeneration affect circulatory responses to head-up tilt in spinal cord-injured individuals? *Clin Auton Res* 2005;15:99–106.
- [27] Groothuis JT, Rongen GA, Deinum J, Pickkers P, Danser AH, Geurts AC, et al. Sympathetic nonadrenergic transmission contributes to autonomic dysreflexia in spinal cord-injured individuals. *Hypertension* 2010;55:636–43.
- [28] Guttman L. The management of the quinizarin sweat test (QST). *Postgrad Med J* 1947;23:353–66.
- [29] Guttman L. Disturbances of vasomotor control. In: *Spinal cord injuries, comprehensive management and research*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1976. p. 295–330.
- [30] Guttman L, Whitteridge D. Effects of bladder distension on autonomic mechanisms after spinal cord injuries. *Brain* 1947;70:361–404.
- [31] Houtman S, Oeseburg B, Hopman MT. Non-invasive assessment of autonomic nervous system integrity in able-bodied and spinal cord-injured individuals. *Clin Auton Res* 1999;9:115–22.
- [32] Houtman S, Oeseburg B, Hughson RL, Hopman MT. Sympathetic nervous system activity and cardiovascular homeostasis during head-up tilt in patients with spinal cord injuries. *Clin Auton Res* 2000;10:207–12.
- [33] Karlsson AK. Autonomic dysreflexia. *Spinal Cord* 1999;37:383–91.
- [34] Karlsson AK, Friberg P, Lonnroth P, Sullivan L, Elam M. Regional sympathetic function in high spinal cord injury during mental stress and autonomic dysreflexia. *Brain* 1998;121(Pt 9):1711–9.
- [35] Kooijman M, Rongen GA, Smits P, Hopman MT. Preserved alpha-adrenergic tone in the leg vascular bed of spinal cord-injured individuals. *Circulation* 2003;108:2361–7.
- [36] Krassioukov AV, Karlsson AK, Wecht JM, Wuermser LA, Mathias CJ, Marino RJ. Assessment of autonomic dysfunction following spinal cord injury: rationale for additions to international standards for neurological assessment. *J Rehabil Res Dev* 2007;44:103–12.
- [37] Mathias CJ. Autonomic diseases: clinical features and laboratory evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(suppl. 3):iii31–4.
- [38] Mathias CJ, Bannister R. Investigation of autonomic disorders. In: Bannister R, Mathias CJ, editors. *Autonomic failure*. 4th ed., Oxford: Oxford University Press; 2002. p. 169–95.
- [39] Mathias CJ, Christensen NJ, Corbett JL, Frankel HL, Goodwin TJ, Peart WS. Plasma catecholamines, plasma renin activity and plasma aldosterone in tetraplegic man, horizontal and tilted. *Clin Sci Mol Med* 1975;49:291–9.
- [40] Mathias CJ, Christensen NJ, Frankel HL, Peart WS. Renin release during head-up tilt occurs independently of sympathetic nervous activity in tetraplegic man. *Clin Sci (Lond)* 1980;59:251–6.
- [41] Mathias CJ, Frankel HL. Autonomic disturbances in spinal cord lesions. In: Bannister R, Mathias CJ, editors. *Autonomic failure*. 4th ed., Oxford: Oxford University Press; 2002. p. 494–513.
- [42] Mizushima T, Tajima F, Okawa H, Umezaki Y, Furusawa K, Ogata H. Cardiovascular and endocrine responses during the cold pressor test in subjects with cervical spinal cord injuries. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:112–8.
- [43] Nagarajaram HS, Kumar BN, Watt JW, Wiredu E, Bhamidimarri K. Bedside assessment of sympathetic skin response after spinal cord injury: a brief report comparing inspiratory gasp and visual stimulus. *Spinal Cord* 2006;44:217–21.
- [44] Nair KP, Taly AB, Rao S, Murali T. Afferent pathways of sympathetic skin response in spinal cord: a clinical and electrophysiological study. *J Neurol Sci* 2001;187:77–80.
- [45] Nicotra A, Young TM, Asahina M, Mathias CJ. The effect of different physiological stimuli on skin vasomotor reflexes above and below the lesion in human chronic spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2005;19:325–31.
- [46] Prévinaire JG, Soler JM, El Masri W, Denys P. Assessment of the sympathetic level of lesion in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2009;47:122–7.
- [47] Prévinaire JG, Soler JM, El Masri W, Denys P. Reply to the letter to the editor. *Spinal Cord* 2009;836–7.
- [48] Prévinaire JG, Soler JM, Hanson P. Skin potential recordings during cystometry in spinal cord injured patients. *Paraplegia* 1993;31:13–21.
- [49] Reitz A, Schmid DM, Curt A, Knapp PA, Schurch B. Sympathetic sudomotor skin activity in human after complete spinal cord injury. *Auton Neurosci* 2002;102:78–84.
- [50] Shields Jr RW. Functional anatomy of the autonomic nervous system. *J Clin Neurophysiol* 1993;10:2–13.
- [51] Sidorov EV, Townson AF, Dvorak MF, Kwon BK, Steeves J, Krassioukov A. Orthostatic hypotension in the first month following acute spinal cord injury. *Spinal Cord* 2008;46:65–9.
- [52] Soler JM, Prévinaire JG, Plante P, Denys P, Chartier-Kastler E. Mido-drine improves ejaculation in spinal cord injured men. *J Urol* 2007;178:2082–6.
- [53] Teasell RW, Arnold JM, Krassioukov A, Delaney GA. Cardiovascular consequences of loss of supraspinal control of the sympathetic nervous

- system after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:506–16.
- [54] Thomas A. Les moyens d'exploration du système sympathique et leur valeur. *Rev Neurol* 1926;1:767–928.
- [55] Thyberg M, Ertzgaard P, Gylling M, Granerus G. Blood pressure response to detrusor pressure elevation in patients with a reflex urinary bladder after a cervical or high thoracic spinal cord injury. *Scand J Rehabil Med* 1992;24:187–93.
- [56] Wecht JM, De Meersman RE, Weir JP, Spungen AM, Bauman WA. Cardiac autonomic responses to progressive head-up tilt in individuals with paraplegia. *Clin Auton Res* 2003;13:433–8.
- [57] Wecht JM, Weir JP, Bauman WA. Blunted heart rate response to vagal withdrawal in persons with tetraplegia. *Clin Auton Res* 2006;16:378–83.
- [58] Yaggie JA, Niemi TJ, Buono MJ. Adaptive sweat gland response after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:802–5.