

# RELAÇÃO ENTRE FADIGA E DISTÚRBIOS AUTONÔMICOS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

*Andréa Temponi Lebre, Maria Fernanda Mendes, Charles P. Tilbery, Ana Lucia Almeida, Argemiro Scatolini Neto*

**RESUMO** - A fadiga é sintoma comum na esclerose múltipla (EM). O objetivo deste estudo é relacionar a fadiga nos portadores de EM aos distúrbios autonômicos. Participaram deste estudo, 50 pacientes portadores de EM na forma clínica remitente recorrente. Trinta e três (66%) eram mulheres e 17 (34%) homens; pontuação menor ou igual a 3,5 na Escala de EDSS. Foram aplicados em todos os pacientes cinco testes cardiovasculares, já padronizados, para avaliação das funções simpáticas e parassimpáticas. Os resultados encontrados no teste do exercício isométrico foram elevações da pressão arterial de  $14,62 \pm 9,13$  mmHg para o grupo com fadiga e de  $21,68 \pm 7,18$  mmHg para o grupo sem fadiga, sendo estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) a diferença entre os grupos. Conclui-se que há prejuízo na capacidade de elevar a pressão arterial diante de um exercício físico nos portadores de fadiga desta casuística, sugerindo uma disfunção simpática.

**PALAVRAS-CHAVE:** fadiga, esclerose múltipla, disautonomia.

## **Relation between fatigue and autonomic disturbances in multiple sclerosis**

**ABSTRACT** - Fatigue is a common symptom in multiple sclerosis (MS). The objective of this study was to relate fatigue and autonomic disturbances in MS. Fifty patients with MS relapsing remitting clinical form participated of this study. Thirty three (66%) were women and 17 (34%) men. Score less or equal to 3.5 in the EDSS. Five non invasive cardiovascular tests were applied in all patients for the sympathetic and parasympathetic evaluation. The results obtained in the hand grip test were increase in the blood pressure of  $14.62 \pm 9.13$  mmHg for the group with fatigue and of  $21.68 \pm 7.18$  mmHg for the non fatigue group. This difference was statistically significant ( $p < 0.05$ ). Conclusion is that there is a loss in the capacity to increase the blood pressure in patients with fatigue suggesting a sympathetic dysfunction.

**KEY WORDS:** fatigue, multiple sclerosis, autonomic disorders.

A fadiga é sintoma de exaustão constante, presente em várias doenças do sistema nervoso central (SNC). Na esclerose múltipla (EM) estima-se que a fadiga esteja presente em 75 a 90% dos casos, sendo o sintoma mais grave e incapacitante em cerca de 40% dos pacientes<sup>1,2</sup>. Os principais fatores desencadeadores da fadiga na EM permanecem obscuros. Os mecanismos centrais parecem ter papel importante na sua patogênese. Há estudos que sugerem como hipótese o comprometimento da ativação do córtex motor primário e gânglios da base na gênese do sintoma. Outros estudos, baseados em observações das lesões pela ressonância magnética, propõem o sintoma de fadiga como secundário a deafferentação da interconexão córtico-subcortical<sup>1</sup>.

Stewart et al.<sup>3,4</sup> e Rowe et al.<sup>5</sup>, foram os primeiros que relacionaram a fisiopatologia da fadiga à disautonomia, através de estudos com adolescentes portadores da síndrome da fadiga crônica, utilizando

como método o teste da inclinação ou "tilt test". Os resultados mostraram que 60% dos pacientes apresentavam hipotensão, bradicardia ou taquicardia, acompanhada de alteração da consciência, fenômeno definido como hipotensão neurogênica. A partir de então, surgiram os estudos relacionando a fadiga e disautonomia na EM<sup>6-9</sup>.

Flachenecker et al.<sup>10</sup> relacionaram sintomas de intolerância ortostática em portadores de EM com disfunção autonômica cardiovascular, aplicando cinco testes autonômicos não invasivos previamente padronizados, para avaliar o sistema nervoso autônomo simpático (SNAS) e parassimpático (SNAP). Concluíram que há envolvimento do sistema simpático nos portadores de EM com intolerância ortostática.

Merkelbach et al.<sup>11</sup> descreveram a fadiga e as disfunções autonômicas cardiovasculares nos portadores de EM. Os resultados confirmaram o predomínio de respostas autonômicas anormais nos portadores de

EM, porém os dados não foram estatisticamente significativos para indicar que os portadores de fadiga na EM apresentam maior índice de disautonomias.

Flechenecker et al.<sup>12</sup> avaliaram 60 pacientes portadores de EM e correlacionaram a fadiga, mensurada através de escalas padronizadas, com os testes autonômicos cardiovasculares e concluíram que há uma resposta hipoadrenérgica secundária à lesão simpática vasomotora nos pacientes com fadiga, propondo para próximos estudos o tratamento da disfunção simpática no controle da fadiga.

Considerando a elevada frequência da fadiga central nos portadores de EM e o prejuízo da qualidade de vida que este sintoma provoca<sup>1</sup>, ressalta-se a importância de sua investigação na tentativa de se elucidar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Portanto, o objetivo deste estudo é verificar a relação da fadiga e as disfunções autonômicas na EM na forma clínica remitente-recorrente.

## MÉTODO

**Pacientes** – Foram selecionados 83 pacientes do Centro de Atendimento e Tratamento da Esclerose Múltipla (CATEM) da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, no período de junho de 2003 a dezembro de 2004.

**Critérios de inclusão:** 1. forma clínica remitente-recorrente da EM, de acordo com os critérios de Mc Donald e Poser<sup>13,14</sup>; 2. fase estável da doença. (no mínimo de 3 meses após um eventual surto); 3. foram incluídos pacientes com EDSS menor ou igual a 3,5<sup>15</sup>; 4. os pacientes em uso regular em antidepressivos foram solicitados a suspender a medicação por 3 dias antes da realização dos testes para evitar a influência dos efeitos anticolinérgicos nos resultados<sup>12,16</sup>.

**Critérios de exclusão:** 1. pacientes com a forma progressiva da doença; 2. idade superior a 55 anos; 3. fase de surto da doença; 4. pacientes que utilizavam fármacos com ação no SNA; 5. pacientes com doença cardiovascular associada e/ou tireoidopatias.

Os pacientes estavam em uso regular de imunomoduladores: interferon beta 1b,1 a ou acetato de glatirâmer.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Todos os pacientes da amostra realizaram 5 testes cardiovasculares para avaliação da função do sistema nervoso autônomo e foram questionados sobre os sintomas de fadiga. Os testes foram realizados no período da manhã entre 7h e 11h para se evitar influências das variações circadianas<sup>11,12,16</sup>.

Oitenta e três pacientes foram selecionados porém, 50 foram estudados de acordo com os critérios acima estabelecidos e o devido consentimento.

**Procedimentos** – Escala de incapacidade funcional expandida (EDSS): Usou-se para determinação do EDSS dos pacientes o protocolo utilizado no CATEM, no qual a es-

cala é aplicada em todas as consultas dos pacientes portadores de EM<sup>15</sup>.

**Fadiga** – Para avaliação da fadiga aplicou-se a escala de severidade de fadiga, também conhecida como fatigue severity scale<sup>17</sup>, a qual está devidamente padronizada. Valores maiores e iguais a 28 indicam o portador de fadiga e abaixo de 27 sem fadiga. Foram incluídos neste estudo os portadores de fadiga que tinham os sintomas manifestos por mais de 6 meses.

**Testes autonômicos** – Estes testes autonômicos já estão devidamente padronizados e utilizados com o propósito de avaliação da função simpática e parassimpática<sup>18</sup>. Durante os testes autonômicos monitorou-se a função cardíaca através de eletrodos, os quais estavam conectados ao programa ECGLAB.net, capaz de armazenar os dados sob a forma de um traçado eletrocardiográfico contínuo.

**Teste 1** – Variação da pressão arterial na posição ortostática (PA ort.): Utilizado para avaliação função simpática. Neste teste a PA é aferida no intervalo de um em um minuto, através de um manômetro de coluna de mercúrio. O paciente permanece em decúbito dorsal horizontal em por 5 (cinco) minutos e, subitamente, através da inclinação de uma cama especial, com sistema de roldanas, ele assume, passivamente, a posição ortostática, a 70 graus em relação ao solo. A inclinação é feita pelo examinador de forma manual. Após esta inclinação a PA é aferida por mais 5 minutos. O teste é considerado anormal se ocorrer queda de 30 mmHg na PA sistólica. Também é conhecido como "tilt-test"<sup>12,16,19</sup>.

**Teste 2** – Variação da pressão arterial ao exercício isométrico (PA EI): Neste teste avalia-se a função simpática. A PA é aferida no intervalo de 30 em 30 segundos. Utiliza-se um dinamômetro no qual, inicialmente o paciente faz 3 contrações seguidas com sua força máxima. Determina-se uma média de sua força máxima. Logo após, o paciente sustenta o dinamômetro por 3 a 5 minutos em 30% de sua força máxima. Um aumento da PA diastólica de 16 mmHg ou mais é considerado normal, 11 a 15 mmHg é limítrofe e 10 ou menos anormal. Este teste é conhecido como "handgrip test"<sup>19</sup>.

**Teste 3** – Variação da frequência cardíaca na manobra de Valsalva (FCval): É utilizado para avaliação da função parassimpática. Determinou-se a variabilidade da frequência cardíaca durante um esforço expiratório contínuo de elevar uma coluna de mercúrio a 40 mmHg por de 15 segundos. Acoplou-se o bucal do threshold (um aparelho utilizado pela equipe da fisioterapia respiratória para medida de fluxo expiratório) ao manômetro de mercúrio utilizado comumente para medir PA. Realizaram-se 3 testes com pequeno intervalo de descanso para o paciente entre cada teste. Calcula-se uma razão (razão-Valsalva) entre o maior intervalo R-R depois da manobra sobre o menor intervalo R-R durante a manobra. O intervalo R-R é o espaço entre duas ondas R consecutivas do traçado eletrocardiográfico.

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes portadores de esclerose múltipla.

Característica	Grupo 1 (n=28)	Grupo 2 (n=22)	
Sexo			
Masculino	10 (35,7%)		7 (31,8%)
Feminino	18 (64,3%)		15 (68,2%)
Idade (anos)	38,6±7,75	Min. 24 Máx. 55	35,3±4,24 Min. 21 Máx. 46
Tempo de doença (meses)	60,0±52,5	Min. 12 Máx. 207	70,8±59,8 Min. 8,0 Máx. 240
EDSS	2,14±0,88		1,75±0,78

Grupo 1, com fadiga; Grupo 2, sem fadiga; Média ±DP.

É considerado normal a razão maior que 1.21, limítrofe a razão entre 1.11 e anormal menor ou igual a 1.10<sup>19</sup>. Calculou-se uma média das 3 razões obtidas em cada manobra de Valsalva realizada.

**Teste 4 – Variação da frequência cardíaca durante a respiração (FC resp.):** Este teste é utilizado para a avaliação da função parassimpática. Durante o teste o paciente permanece em decúbito dorsal horizontal e realiza respirações profundas consecutivas, 5 segundos para inspiração e 5 segundos para expiração, completando 6 ciclos respiratórios por minuto. A diferença entre a máxima e a mínima FC durante a inspiração e expiração é calculada em cada ciclo respiratório. Uma diferença menor ou igual a 11 é considerada anormal. Realizaram-se 3 testes destes com duração de 1 minuto em cada teste. O primeiro teste foi realizado apenas para treinar cada paciente. Com o método consideraram-se os dados de 5 ciclos respiratórios por teste, pois foi excluído o primeiro ciclo de cada<sup>11</sup>.

**Teste 5 – Variação da frequência cardíaca na posição ortostática (FC-ort):** Este teste é utilizado para avaliação da função parassimpática. Ocorre comumente alteração da FC da posição horizontal para a vertical, há um rápido aumento da FC nos primeiros 15 batimentos após assumir a posição ortostática com subsequente relativa bradicardia nos próximos 30 batimentos. Mensurou-se o menor intervalo nos 15 primeiros batimentos seguido do maior intervalo nos 30 batimentos seguintes. Calcula-se a razão 30/15. Valores menores do que 1,01 são considerados anormais<sup>11</sup>.

**Escala global de disautonomia – Resultados anormais em dois ou mais testes indica que o paciente apresenta disfunção autonômica<sup>19,20</sup>.** Por isso foi realizado um índice global a partir dos resultados de cada teste. Atribuiu-se nota 1 caso o paciente apresentasse valores anormais ou patológicos e nota 0 se os valores fossem normais. Pacientes que apresentavam índices maior ou igual a dois foram considerados portadores de disautonomia.

**Análise estatística –** Para análise estatística, utilizou-se o teste do qui-quadrado para as variáveis sexo e dos grupos com fadiga e sem fadiga classificados como patológicos ou não em cada teste autonômico. Para as variáveis tempo de

Tabela 2. Testes autonômicos cardiovasculares nos pacientes com EM.

Teste	Grupo 1 n=28	Grupo 2 n=22
FC resp	15,45±7,25	15,22±8,29
FC Val	1,70±0,36	1,74±0,31
FC ort	1,25±0,10	1,30±1,20
PA EI (mmHg)	14,62±9,13*	21,68±7,18*
PA ort (mmHg)	-0,65±9,07	-0,62±10,9

Resultados expressos em média±desvio padrão; Grupo 1 com fadiga; Grupo 2 sem fadiga; FC resp, diferença entre a maior frequência cardíaca na inspiração e menos na expiração; FC val, razão determinada pelo maior espaço RR pós manobra de Valsalva sobre o menor espaço RR durante a manobra; FC ort, razão 30/15, determinada entre o maior espaço RR 30 batimentos pós assumir a posição ortostática no teste da inclinação sobre o menor espaço RR 15 batimentos imediatamente após assumir a posição ortostática; PA EI, elevação da PA em mmHg durante a realização do exercício isométrico; PA ort, variação da PA imediatamente após assumir posição ortostática; \*p<0,05.

doença e idade foi aplicado o teste de Mann-Witney. A correlação de dados não paramétricos foi realizada utilizando-se os testes de Spearman e Mann-Whitney os quais foram aplicados para os dados obtidos em cada um dos 5 testes. Foram considerados valores significativos p<0,05.

## RESULTADOS

Foram estudados 50 pacientes, 33 (66%) mulheres e 17 (34%) homens. Destes, 28 pacientes eram portadores de fadiga (grupo 1) e 22 pacientes não apresentavam fadiga (grupo 2). A média de idade foi 37±7,4 anos e de tempo de doença 60±55 meses (Tabela 1). O EDSS médio para o grupo com fadiga foi 2,14±0,88 e 1,75±0,78 para o grupo sem fadiga.

Resultados dos testes cardiovasculares, foram calculados em média±desvio padrão.

Os resultados obtidos no teste 1 da variação da PA no teste da inclinação (PA ort) foram -0,65±9 mmHg para o grupo 1 e -0,62±10,9 mmHg para o grupo 2 (p=0,617). No teste 2 a elevação da PA durante o exercício isométrico (PA EI) foi 14,62±9,13 mmHg para o grupo 1 e 21,68 mmHg±7,18 para o grupo 2

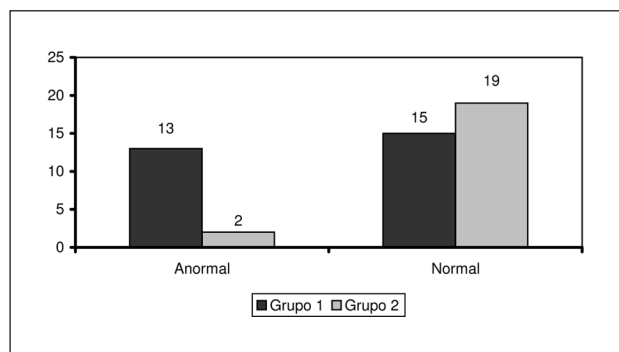


Fig 1. Distribuição dos pacientes com EM de acordo com as respostas ao teste do exercício isométrico. Grupo 1 com fadiga; Grupo 2 sem fadiga; Anormal: elevação da pressão arterial menor ou igual a que 10 mmHg durante o exercício isométrico; Normal: elevação da pressão arterial maior do que 11 mmHg durante o exercício isométrico.

( $p=0,001$ ). No teste 3 - variação da FC na manobra de Valsalva (FCval) - a média das razões obtidas foi  $1,70\pm 0,36$  para o grupo 1 e  $1,74\pm 0,31$  para o grupo 2 ( $p=0,235$ ). No Teste 4 - variação da FC durante a respiração (FC resp) a média das diferenças entre as FC da inspiração e expiração foi  $15,45\pm 7,25$  para o grupo 1 e  $15,22\pm 8,29$  ( $p=0,9$ ). No Teste 5 - variação FC durante o teste da inclinação a média das razões obtidas foi de  $1,25\pm 0,10$  para o grupo 1 e  $1,30\pm 1,20$  para o grupo 2 ( $p=0,2$ ) (Tabela 2).

**Escala global de disautonomia** – Para o teste do exercício isométrico foram encontrados 13 resultados anormais (46,4%) no grupo 1 e 2 (9,5%) resultados anormais no grupo 2 (Fig 1). No teste da respiração os resultados anormais foram 8 (28,6%) para os pacientes do grupo 1 e 3 (15,8%) no grupo 2 (Fig 2). Na variação da FC na manobra de Valsalva observaram-se 2 (10,5%) pacientes com resultados anormais no grupo 1 e 1 (6,3%) no grupo 2 (Fig 3). Não foram encontrados resultados anormais no teste da inclinação ou “tilt test” tanto para a variabilidade da FC como da PA. Quatro (14,3%) pacientes do grupo 1 apresentavam dois ou mais testes anormais. Não houve pacientes do grupo 2 que apresentavam dois ou mais testes anormais.

Obteve-se um total de 27 (10,8%) respostas anormais considerando-se ambos os grupos, ou seja, os portadores de EM com e sem fadiga.

## DISCUSSÃO

Neste estudo foram incluídos pacientes que apresentavam a forma clínica remitente recorrente da EM. Desta maneira, selecionou-se um grupo com caracteres clínicos semelhantes, tornando a amostra mais

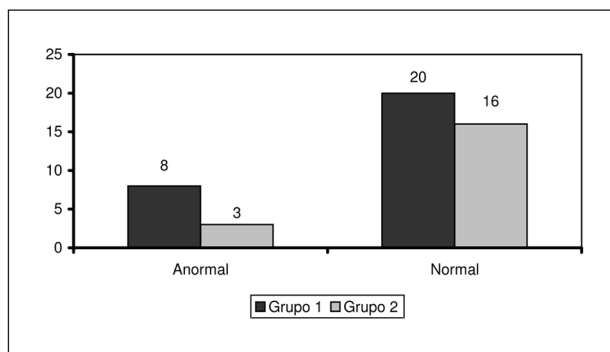


Fig 2. Distribuição dos pacientes com EM de acordo com as respostas ao teste da respiração. Grupo 1 com fadiga; Grupo 2 sem fadiga; Anormal: diferença entre a maior e menor frequência cardíaca durante a inspiração e expiração respectivamente menor ou igual a 11; Normal: diferença entre a maior e menor frequência cardíaca durante a inspiração e expiração respectivamente maior do que 12.

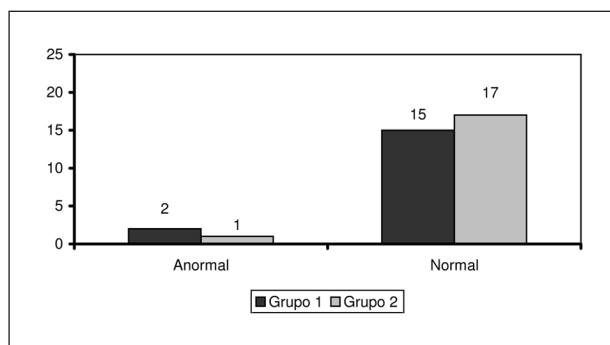


Fig 3. Distribuição dos pacientes com EM de acordo com as respostas ao teste da manobra de Valsalva. Grupo 1: com fadiga; Grupo 2: sem fadiga; Anormal: razão entre o maior intervalo RR depois da manobra sobre o menor intervalo RR durante a manobra  $\leq 1,10$ ; Normal: razão entre o maior intervalo RR depois da manobra sobre o menor intervalo RR durante a manobra  $> 1,10$ .

homogênea. Também com o mesmo intuito limitou-se a EDSS menor ou igual a 3,5, estudando pacientes com pequenas variações de comprometimento neurológico. Considerando-se o controle destas duas variáveis neste estudo não foi limitado o tempo de doença, pois se sabe que o comprometimento neurológico dos pacientes com EM ao longo de tempo apresenta-se de forma muito variável<sup>2</sup>. O grupo estudado também se mostrou homogêneo em relação à idade e sexo, comprovado através da análise do teste de Mann-Whitney e qui-quadrado, respectivamente. Excluíram-se da mesma forma, pacientes em fase de surto da doença pois, o uso concomitante de corticosteróides poderia influenciar na resposta dos testes autonômicos.

Neste estudo os resultados mostram que houve maior número de respostas anormais nos testes do EI e da respiração profunda dados que corroboram com os primeiros trabalhos publicados os quais utilizaram os testes autonômicos cardiovasculares em EM<sup>5,7,21</sup>.

Em relação as respostas clínico-fisiológicas que avaliam a função parassimpática, os dados da literatura evidenciam que os pacientes apresentam maior número de respostas anormais a medida que corre a progressão da doença: piora da EDSS e também nas formas clínicas secundariamente progressiva ou primariamente progressiva. Sendo assim, devido a exclusão de pacientes com EDSS superior a 3,5 em nossa casuística podemos explicar o pequeno número de anormalidades nos testes que avaliam a função parassimpática<sup>22,23</sup>.

Flachenecker et al.<sup>10</sup> realizaram estudo com pacientes portadores de EM aplicando os testes cardiovasculares e relacionando-os com hipotensão ortostática. Os resultados mostram que há predomínio significativo de resposta vasomotora anormal detectada no teste do EI e não houve diferença entre o grupo controle (indivíduos normais) e os portadores de EM em relação a resposta parassimpática dados estes também encontrados em nossos resultados. Merkelbach et al.<sup>11</sup> relacionaram a fadiga e os distúrbios autonômicos na EM, seus resultados mostraram que dentre todos os testes autonômicos o único com resposta anormal consistente foi no teste do EI. Estes dados estão de acordo com os encontrados neste estudo no qual obtivemos resultados anormais no teste do EI com diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com fadiga e sem fadiga, mostrando uma incapacidade dos portadores de fadiga de elevar a pressão arterial diante de um esforço físico, sugerindo desta forma um distúrbio vasomotor simpático.

Resultados semelhantes foram observados por Flechenecker et al.<sup>12</sup> em estudo similar entre fadiga e disautonomia nos portadores de EM, mostrando respostas anormais entre o grupo com e sem fadiga no teste o exercício isométrico, sugerindo lesão simpática vasomotora com controle cardíaco vagal intacto. Pepin et al.<sup>24</sup> realizaram o teste do EI em 104 pacientes com EM e também demonstram resultados anormais com prejuízo na capacidade de elevação da PA nos portadores de EM, porém sem distinguir entre estes os sintomas de fadiga. Concluem que há resposta anormal do mecanismo vasomotor simpático.

O teste do EI inicia-se conforme já detalhado acima, com a determinação da força máxima que o pa-

ciente consegue realizar no dinamômetro. Após isto o exercício isométrico é realizado com 30% da força máxima observada em cada paciente, por isso que as incapacidades leves dos pacientes de nossa casuística não interferem na realização do teste<sup>18,19</sup>. Este teste avalia a capacidade de elevar a PA durante o exercício muscular, portanto envolve as vias autonômicas simpáticas que estimulam os centros vasomotores centrais e carotídeos para a elevação da PA. E também são necessários os metabólitos acumulados no interstício muscular (principalmente o ácido láctico), oriundos das vias glicolíticas, para estimular os nervos quimiosensitivos para o reflexo da elevação da PA<sup>19,25</sup>. Ng et al.<sup>26</sup> realizaram o teste do EI, em portadores de EM, e monitorizaram a atividade muscular através de eletroneuromiografia e RM com espectroscopia para medida do pH e fósforo do metabolismo muscular local durante o teste. Os resultados encontrados permitiram concluir que as anormalidades encontradas no teste do EI são atribuídas as alterações musculares locais, isto é, menores concentrações de ácido láctico, as quais não são capazes de estimular as vias nervosas simpáticas para que ocorra o reflexo de elevação da PA como resposta ao exercício físico.

Neste estudo preliminar, constatou-se as dificuldades dos pacientes com EM portadores de fadiga em elevar a PA diante de um exercício físico; no entanto, é necessário confirmar se estas alterações encontradas são atribuídas ao metabolismo muscular ou desmielinização-lesão das próprias vias autonômicas simpáticas. Neste estudo, foram detectados quatro pacientes portadores de disautonomia com dois ou mais testes autonômicos com respostas anormais. Todos eles eram portadores de fadiga, dado que chama a atenção, porém não houve diferença estatisticamente significativa, em relação aos pacientes sem fadiga, talvez pela necessidade de casuística uma casuística maior.

A despeito dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na disfunção observada no teste do EI, os pacientes portadores de EM que demonstraram tal disfunção foram orientados a manter exercício físico constante, como uma terapêutica, para minimizar tais efeitos, assim como alguns estudos já apontam para a importância da atividade física na EM<sup>27</sup>.

Podemos concluir que: 1) a capacidade de elevar a pressão arterial diante de um exercício físico está comprometida nos pacientes com fadiga na EM; 2) não houve alterações da variabilidade da pressão arterial, representada pelo "tilt test", nos pacientes com ou sem fadiga; 3) as vias autonômicas parassim-



páticas não se encontram afetadas nos pacientes com EM independentemente dos sintomas de fadiga.

## REFERÊNCIAS

1. Tilbery CP. Esclerose múltipla no Brasil: aspectos clínicos e terapêuticos. São Paulo: Atheneu, 2005.
2. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004;363:978-988.
3. Stewart JM, Gewitz MH, Weldon A, Arlievsky N, Li K, Munoz J. Orthostatic intolerance in adolescent chronic fatigue syndrome. *Pediatrics* 1999;103:116-121.
4. Stewart JM. Autonomic nervous system dysfunction in adolescents with postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome is characterized by attenuated vagal baroreflex and potentiated sympathetic vasomotion. *Pediatr Res* 2000;48:218-226.
5. Rowe PC, Bou-Holaigah I, Kan JS, Calkins H. Is neurally mediated hypotension an unrecognized cause of chronic fatigue? *Lancet* 1995;345:623-624.
6. Anema JR, Heijnenbroek MW, Faes TJ, Heimans JJ, Lanting P, Polman CH. Cardiovascular autonomic function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1991;104:129-134.
7. Acevedo AR, Nava C, Arriada N, Violante A, Corona T. Cardiovascular dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2000;101:85-88.
8. Pentland B, Ewing DJ. Cardiovascular reflexes in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1987;26:46-50.
9. Vita G, Fazio MC, Milone S, Blandino A, Salvi L, Messina C. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis is likely related to brainstem lesions. *J Neurol Sci* 1993;120:82-86.
10. Flachenecker P, Wolf A, Krauser M, Hartung HP, Reiners K. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with orthostatic intolerance. *J Neurol* 1999;246:578-586.
11. Merkelbach S, Dillmann U, Kolmel C, Holz I, Muller M. Cardiovascular autonomic dysregulation and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001;7:320-326.
12. Flachenecker P, Rufer A, Bihler I, et al. Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. *Neurology* 2003;61:851-853.
13. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127.
14. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-231.
15. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.
16. Flachenecker P, Reiners K, Krauser M, Wolf A, Toyka KV. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression disability. *Mult Scler* 2001;7:327-334.
17. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121-1123.
18. Assessment: clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996;46:873-880.
19. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med* 1980;92:308-311.
20. McLeod JG, Tuck RR. Disorders of the autonomic nervous system: Part 2. Investigation and treatment. *Ann Neurol* 1987;21:519-529.
21. Gallai V, Sarchielli P, Firenze C, et al. Neuropeptide y plasma levels and serum dopamine-beta-hydroxylase activity in MS patients with and without abnormal cardiovascular reflexes. *Acta Neurol Belg* 1994;94:44-52.
22. Gunal DI, Afsar N, Tanridag T, Aktan S. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with disease-related parameters. *Eur Neurol* 2002;48:1-5.
23. Nasserri K, Uitdehaag BM, van Walderveen MA, Ader HJ, Polman CH. Cardiovascular autonomic function in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a new surrogate marker of disease evolution? *Eur J Neurol* 1999;6:29-33.
24. Pepin EB, Hicks RW, Spencer MK, Tran ZV, Jackson CG. Pressor response to isometric exercise in patients with Multiple Sclerosis. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:656-660.
25. Fadel PJ, Wang Z, Tuncel M, et al. Reflex sympathetic activation during static exercise is severely impaired in patients with myophosphorylase deficiency. *J Physiol* 2003;584:983-993.
26. Ng AV, Dao HT, Miller RG, Gelinas DF, Kent-Braun JA. Blunted pressor and intramuscular metabolic responses to voluntary isometric exercise in multiple sclerosis. *J Appl Physiol* 2000;88:871-880.
27. Petejan JH, White AT. Recommendations for physical activity in patients with multiple sclerosis. *Sports Med* 1999;27:179-191.