

# Neurogen autonom dysfunktion hos voksne

Astrid Juhl Terkelsen<sup>1</sup>, John Hansen<sup>2</sup>, Anja Klostergaard<sup>3</sup>, Marit Otto<sup>4</sup>, Henning Mølgaard<sup>5</sup>, Christian Lodberg Hvas<sup>6</sup>, Klaus Krogh<sup>6</sup>, Hans Jørgen Kirkeby<sup>7</sup>, Henning Andersen<sup>1</sup> & Troels Staehelin Jensen<sup>1</sup>



KLINISK  
PRAKSIS

## STATUSARTIKEL

1) Neurologisk Afdeling F, Aarhus Universitetshospital

2) Medicinsk Informatik, Institut for Medicin og Sundhedsteknologi, Aalborg Universitet

3) Hæmatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

4) Neurofysiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

5) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital

6) Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V, Aarhus Universitetshospital

7) Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2018;180:V08170612

Det autonome nervesystem har centrale og perifere neurale strukturer [1]. Det er uden for viljens kontrol og fungerer via talrige neurale reflekser med acetylcholin, noradrenalin og adrenalin som de vigtigste perifere neurotransmittere [2]. Det omfatter det sympatiske og parasympatiske nervesystem, der innervierer alle organer i kroppen, bl.a. hjertet, de endo- og eksokrine kirtler samt den glatte muskulatur (**Figur 1**). Derved opnås der temperaturregulering, metabolisk kontrol, cerebral autoregulering og kontrol af de kardiovaskulære, urogenitale og gastrointestinale systemer. Ved neurogen autonom dysfunktion (NAD) kan der således opstå involvering af flere organer [3].

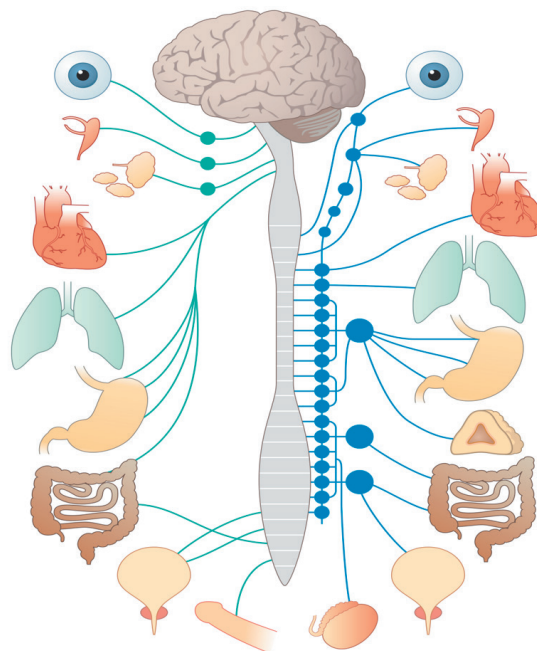
Parasympatisk denervering kan give symptomer med siccasyndrom (tørre slimhinder i øjne og mund) samt dilateret pupil uden reaktion for lys og dermed sløret syn eller lysintolerans. Der kan være påskyndet puls og nedsat pulsrespons ved stillingsændring fra liggende til stående stilling, urinretention og erektil dysfunktion. Ved sympatisk denervering kan der ses miotiske pupiller, neurogen ortostatisk hypotension (nOH), anhidrose og varmeintolerans. Dysfunktion af det enteriske nervesystem kan give forstoppelse, diarré og gastroparese [3].

Ved en klinisk og neurofysiologisk undersøgelse af det autonome nervesystem er det muligt at diagnosticere både hyppige sygdomme og sjældne lidelser ved at følge en simpel algoritme (**Figur 2**) [3].

De hyppigste årsager til NAD er neurodegenerative sygdomme som parkinsonisme og *Lewy body*-demens, metaboliske sygdomme, neurotoksiske tilstande og apopleksi [4-7]. NAD ses ved sjældne sygdomme som multipel systematrofi (MSA) og *pure autonomic failure* (PAF) samt ved autoimmun og paraneoplastisk autonom ganglionopati [8]. Ved paraklinisk screening hos

**FIGUR 1**

Illustration af det parasympatiske nervesystem (grøn), det sympatiske nervesystem (blå) og de multiple organer, som innerveres af det autonome nervesystem. Illustration: Ken Kragfeldt, Aarhus Universitet.



en patient med autonom dysfunktion og samtidig perifer neuropati kan der konstateres bindevævssygdomme, hypothyroidisme, uræmi, vitaminmangel, infektion og immunmedierede tilstande. Endelig findes der forskellige sjældne arvelige tilstande med klassiske symptomer og autonom dysfunktion (**Figur 2**) [9, 10].

## UDREDNING VED MISTANKE OM AUTONOM DYSFUNKTION

Den primære parakliniske udredning (**Tabel 1**) og den initiale behandling af ortostatisk hypotension (OH) bør foregå i primærsektoren. Patienter med OH, tegn på neurologisk sygdom og symptomer på multiorganinvolvering bør henvises til en neurologisk afdeling, hvor man har kompetencer i udredning af autonome forstyrrelser.

Dysfunktion af det autonome nervesystem kan screenes ved måling af blodtryk og puls i liggende og tre minutters stående stilling og ved at anvende spørge-

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Neurogen autonom dysfunktion (NAD) bør overvejes hos patienter med ortostatisk hypotension og symptomer fra flere organsystemer samt ved tegn på neurologisk sygdom.
- ▶ NAD er en overset tilstand, som forekommer ved både hyppige og sjældne sygdomme.
- ▶ Patienter med NAD bør tilbydes en standardiseret udredning på en neurologisk afdeling, hvor man har kompetencer i udredning af autonome forstyrrelser.

skemaet COMPASS 31 [11]. OH defineres som vedvarende reduktion i det systoliske/diastoliske blodtryk på mindst 20/10 mmHg eller reduktion af begge inden for tre minutter ved ændring fra liggende til stående stilling eller ved passiv tilt til 60° stående stilling [12]. Der er ofte symptomer på cerebral hypoperfusion.

Udredning af patienter med NAD kræver viden om de tilgrundliggende årsager (Figur 2). Der udføres således en fuld neurologisk undersøgelse med fokus på den kognitive funktion, ekstrapyramidale symptomer samt stor- og småfiberdysfunktion. Det vurderes, om der udelukkende er tegn på NAD uden neurologiske udfald, og om tilstanden er akut/subakut som ved autoimmun- eller paraneoplastisk autonom ganglionopati eller kronisk og progredierende som ved PAF. Der kan være tale om NAD med samtidige ekstrapyramidale symptomer, demens, apopleksi eller perifer neuropati.

Ved tegn på små- eller storfiberpolyneuropati suppleres der med en elektrofysiologisk undersøgelse. Hvis denne viser normale forhold, men der klinisk er småfiberdysfunktion med ophævet termo- og smertesans, suppleres der med en hudbiopsi til vurdering af den intraepidermale nervefibertæthed og enten vurdering af den sympatiske postganglionære sudomotoriske funktion ved *quantitative sudomotor axon reflex test* eller kvantitativ sensibilitetsundersøgelse til vurdering af varme-/kuledetektions- og smertetærskler [13].

Tilstanden karakteriseres yderligere ved en udvidet autonom udredning, som kan omfatte måling af det kardiovagale respons ved dyb respiration (Figur 3), Valsalvas manøvre og vurdering af den kardiovaskulære adrenerge funktion ved måling af ændringer i blodtrykket ved Valsalvas manøvre og vippelejetest (Figur 4). Ved aflejrings sygdomme eller anden kardial involvering bør der foretages en kardiologisk udredning før den autonome test, da kardiomyopati, vaskulopati og hjerteinsufficiens kan påvirke det kardiovaskulære adrenerge respons.

## ÆTIOLOGI

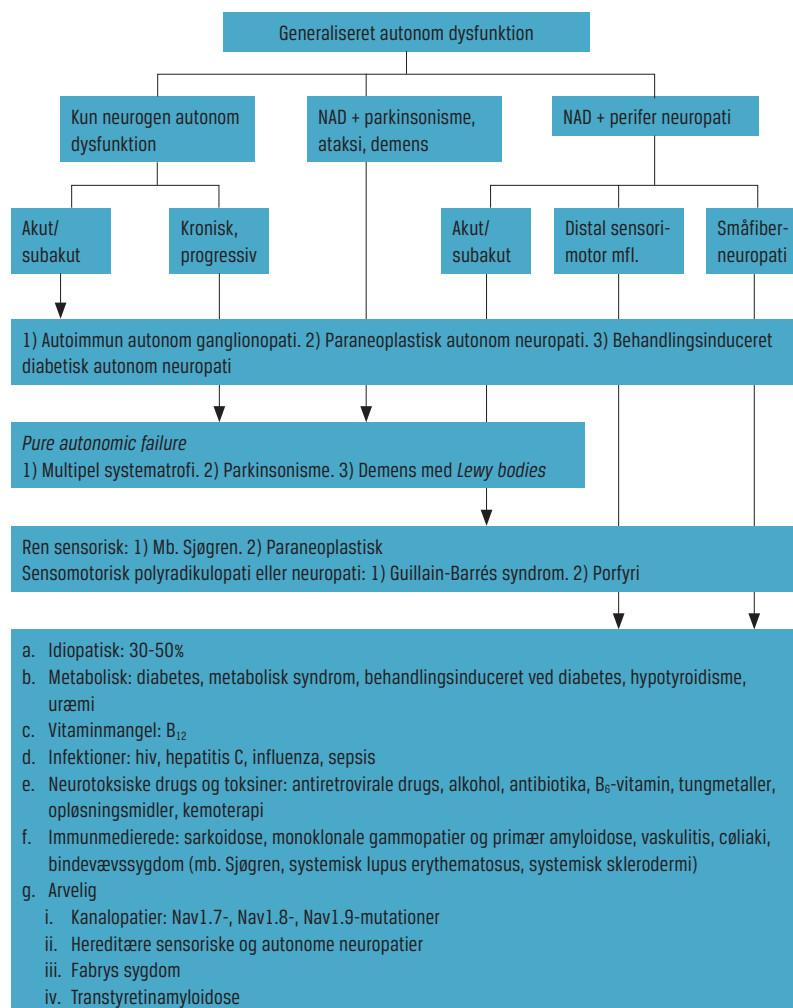
Det vil ofte være muligt at kategorisere tilstanden udelukkende ud fra anamnesen og den kliniske undersøgelse. Ved progressiv autonom dysfunktion ved idiopatisk eller atypisk parkinsonisme og demens vil patienten således have henholdsvis ekstrapyramidale symptomer og kognitiv påvirkning. Ved PAF vil der udelukkende være en påvirkning af det autonome nervesystem og således normale resultater af en neurologisk undersøgelse. Det kan initialt være vanskeligt at skelne mellem PAF og MSA, og det er alene det kliniske forløb, der afgør diagnosen. Endelig får man let mistanke om, at NAD er associeret med små- eller storfiberpolyneuropati. Potentielt reversible tilstande skal dog gerne udelukkes som det første, og disse er ofte akut/subakut indsættende.

## Akut/subakut indsættende neurogen autonom dysfunktion

Behandlingsinduceret autonom neuropati ved diabetes [15] med udvikling af en akut ren autonom dysfunktion kan ses hos patienter med en forudgående langvarig hyperglykæmi og en hurtigt indsættende forbedret glykæmisk kontrol med et fald i niveauet af glykeret hæmoglobin på  $\geq 2\%$  over tre måneder. Autoimmun autonom ganglionopati er en immunmedieret forstyrrelse med en selektiv involvering af de autonome nervefibre eller ganglier og kan opstå i efterforløbet af en viral infektion, mindre kirurgiske indgreb eller en vaccination [16]. Hos ca. 50% af patienterne er tilstanden associeret med neuronal acetylcholine receptor subunit alfa-3-antistof, som blokerer transmissionen i de autonome ganglier; 30% af patienterne med dette antistof har samtidig andre paraneoplastiske antistoffer. Paraneoplastisk autonom neuropati forsøges udelukket ved

**FIGUR 2**

Flow chart. Algoritme til udredning af patienter med neurogen autonom dysfunktion (NAD).



TABEL 1

Paraklinisk udredning ved mistanke om ren autonom dysfunktion eller ved autonom dysfunktion kombineret med stor- eller småfiberpolyneuropati.

#### Primær udredning i almen praksis

*Metabolisk, hæmatologisk, inflammatorisk udredning*

C-reaktivt protein, sænkingsreaktion, hæmatologisk blodbillede, kreatinkinase, M-komponent, kappa- og lambda-kæder (lette kæder), IgA, IgG, IgM

*Diabetes mellitus og metabolisk syndrom*

Fasteblodsukker, HbA<sub>1c</sub>

*Nyresygdom, thyroideafunktion, leverpåvirkning*

Kreatinin, karbamid, TSH, alaninaminotransferase, bilirubin, protrombintid/PP, albumin

*Vitaminmangel, malabsorption*

Antitransglutaminase-IgA, ferritin, folat, B<sub>12</sub>-vitamin, albumin

#### Udredning på specifik mistanke ved højt specialiseret afdeling

*Akut/subakut udvikling*

Ren autonom: ganglionær acetylkolinreceptorantistoffer (alfa3) og paraneoplastisk panel

Autonom og ren sensorisk: anti-Ro (SSA), anti-La (SSB), paraneoplastisk panel

Autonom og sensomotorisk polyradikulopati eller neuropati: celler og protein i spinalvæske, porfyriener i blod, urin og afføring

*Diarré, vægttab, tarmsymptomer*

Gastroskopi med tyndtarmsbiopsi, ileokoloskopi med biopsi, pusteprov mhp. bakteriel overvækst, ventrikeltømmningsundersøgelse, colontransitidsbestemmelse ved tegn på obstipation, biokemisk udredning for fedtmalabsorption (25-OH-D-vitamin, A-vitamin, E-vitamin, PP/INR), fæceselastase, fæcescalprotectin

*Bindevævspåvirkning*

IgM-reumafaktor, anti-CCP, antinuklearantistof, antineutrofil cytoplasmisk antistof-screening, kryoglobulin, interleukin 2-receptorantistof, total og fri calciumion, celler og protein i spinalvæske

*Infektionstendens*

Hiv-test, fluorescenstreptomantistofabsorptionstest, hepatitis B- og hepatitis C-virus, celler og protein i spinalvæske

*Neurotoksicitet*

Urin- + blodtoksikologi

*Anamnese med arvelige forekomst*

Fabrys sygdom: leukocytalfagalaktosidase A-aktivitet hos mænd og genetisk test hos kvinder

Genetisk test for *SCN9A* og *SCN10A* ved mistanke om Nav1.7-, Nav1.8- og Nav1.9-kanalopatier

Genetisk test for familier transtyretinamyloidose og fedtbiopsi (amyloid)

CCP = cyklisk citrullineret peptid; HbA<sub>1c</sub> = glykeret hæmoglobin; Ig = immunoglobulin; INR = international normaliseret ratio; PP = prokonvertinprotrombin-tid; TSH = thyroideastimulerende hormon.

cancerscreening med bl.a. CT af thorax, abdomen og pelvis, paraneoplastiske prøver og evt. PET-CT.

#### Neurogen autonom dysfunktion og perifer neuropati

Patienter med NAD og neuropati bør gennemgå en bred biokemisk screening for mulige årsager til deres polyneuropati (Tabel 1), herunder skal der hos udvalgte patienter med overvægt og disposition for diabetes udføres en metabolisk udredning for diabetes og metabolisk syndrom. Behandlingsinduceret polyneuropati ved diabetes bør overvejes [15]. Biokemisk udelukkes uræmi, hypothyroidisme, leverpåvirkning og B<sub>12</sub>-vitaminmangel [13]. Infektion og toksisk påvirkning

overvejes som udløsende årsager. Er der tale om en ren sensorisk polyneuropati, bør mb. Sjögren og paraneoplastisk tilstand udelukkes [17]. Hæmatologiske årsager vurderes ved undersøgelse af et fuldt blodbillede kombineret med serum-M-komponent og frie lette kæder samt evt. urin M-komponent.

Hvis der er multiorganpåvirkning, og ovenstående biokemiske udredning udelukker de oplagte årsager til NAD, bør man overveje Fabrys sygdom og amyloidose.

Fabrys sygdom er en multisystemisk, X-bunden recessiv lysosomal aflejringssygdom forårsaget af nedsat alfa-galaktosidase A-aktivitet. Der ses ophobning af svingolipider intracellulært og efterfølgende skader i det centrale og perifere nervesystem, hud, nyrer og hjerte. Der kan således forekomme smerter i ekstremiteter (akroparæstesier), hypohidrose, gastrointestinale problemer, nyre- og hjertepåvirkning og apopleksi. Hos mænd stilles diagnosen ved nedsat aktivitet af alfa-galaktosidase A-enzym. Hos kvinder diagnosticeres Fabrys sygdom ved DNA-analyse.

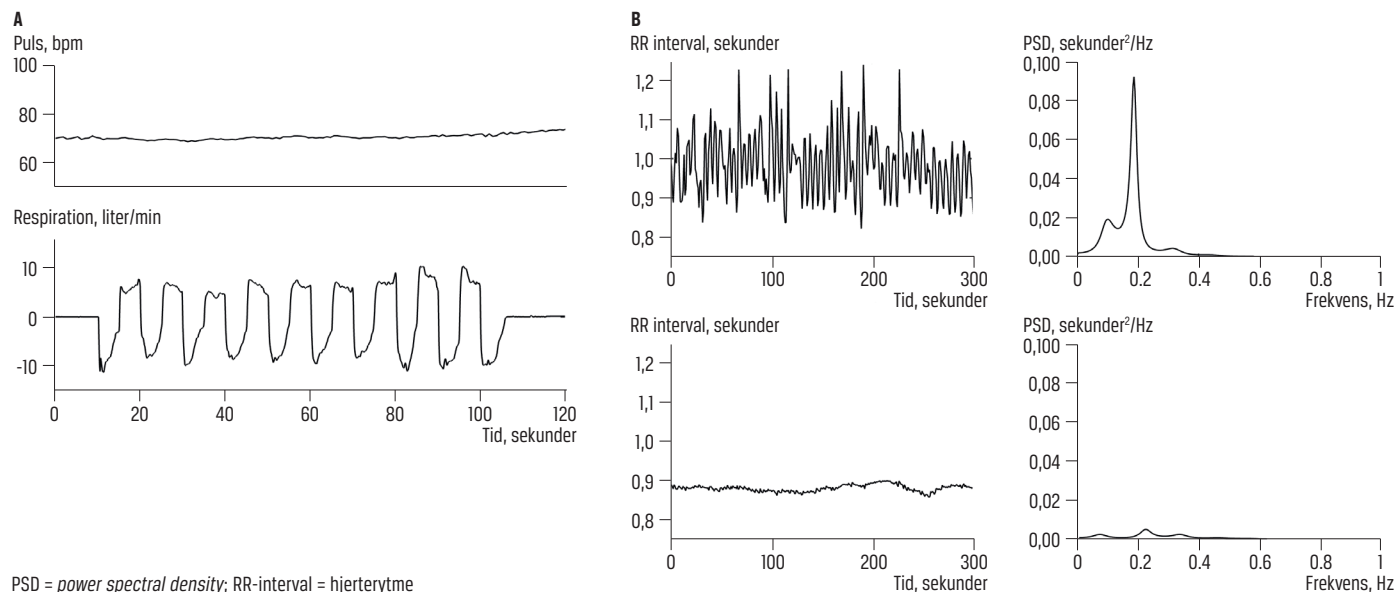
Amyloidose er en sjælden multisystemisk tilstand med proteinaflejringer i organer og væv [18]. De hyppigst påvirkede organer er nyrene (nefrotisk syndrom), hjertet (ledningsblok, kardiomyopati, arytmi og hjerteinsufficiens), leveren/gastrointestinalkanalen (diarré, hepatomegali og forhøjet basisk fosfatase), nervesystemet (NAD, perifer neuropati og karpaltunnelsyndrom) samt huden/bindevævet (forstørret tunge og hudforandringer). Progredierende symmetrisk sensorisk-motorisk neuropati og tidlig autonom dysfunktion (erektile dysfunktion og OH) er vigtige »røde flag«, der bør give anledning til en videre udredning for amyloidose. Amyloidose kan opdeles i undertyper, afhængigt af hvilket protein der aflejres. Den hyppigste er letkædeamyloidose med aflejringer af immunglobulinets lette kæder. Transtyretinaflejringer ses i en arvelig og en senil form. Den arvelige form omfatter familier amyloidkardiomyopati og familier amyloidpolyneuropati. Herudover ses der mere sjældne former ved autoimmune sygdomme, inflammatoriske tilstande, malignitet og infektioner.

#### GENERELLE BEHANDLINGSPRINCIPPER VED AUTONOM DYSFUNKTION OG SMÅFIBERNEUROPATI

nOH som følge af adrenerg dysfunktion kan behandles konservativt i primærsektoren med 15-23 cm løft af hovedenden af sengen (omvendt Trendelenburgs leje) [19], øget væske- (mindst 2-2,5 l) [20] og saltindtag (natriumklorid 500 mg, 2 g × 3 pr. dag, maksimalt 15 g pr. dag) [2, 21, 22]. Farmakologisk behandling, som forværrer nOH, seponeres eller reduceres. Der tilrådes små hyppige måltider og manøvrer, som øger det cirkulerende blodvolumen (hugsiddende stilling og krydsede ben i stående eller siddende stilling) [23]. Patienten informeres om at undgå store mængder alkohol,


**FIGUR 3**

Svær kardiovagal dysfunktion med manglende sinusarytmi ved dyb respiration og markant reduceret pulsvariabilitet ved hvile hos en 56-årig mandlig patient med primær amyloidose [14]. A. Næsten flad pulskurve uden pulsvariabilitet trods sufficient in- og eksspiration. B. Takogram hos en rask kontrolperson (øverst) og en patient. Takogrammet hos patienten er stort set uden variation, og frekvensanalysen viser svært reducerede værdier som udtryk for markant reduceret pulsvariabilitet.



høje temperaturer (sol og karbad) [24] og kulhydratrige fødeemner, som øger den splankniske vasodilatation. Patienten bør benytte støttestrømper eller abdomalkompression (korset eller stramme cykelbukser) [25] og udføre langsom genoptræning med moderat aerob fysisk aktivitet [26].

Farmakologisk behandling af nOH omfatter bl.a. pyridostigmin, fludrocortison og midodrine [22]. Ved hypertension i liggende stilling kan der suppleres med bl.a. losartan, clonidin eller captopril til natten [22].

Neurogene smerter behandles i henhold til kliniske guidelines [27].

Ved urgeuri behandles der med muskarinreceptorblokker eller beta3-adrenoceptoragonist [28]. Ved manglende respons kan intravesikal botulinumtoksin være en mulighed. Ved urinretention pga. autonom dysfunktion kan der forsøges med alfablokkere (cave OH) og selvkaterisation. Erektile dysfunktion behandles med PDE5-hæmmere, som kan forbedre/normalisere en nedsat erektionsevne. Ved svigtende effekt tilbydes der oplæring i autoinjektion i penis forud for seksuelt samvær [29]. Ultimativt kan der tilbydes erektionsproteseimplantation.

Gastrointestinal dysmotilitet behandles ud fra den kliniske tilstand, som kan være betinget af dysfagi ved øsofagusparese, tidlig mæthed med kvalme og opkastning ved gastroparese, malabsorption og diarré med bakteriel overvækst ved tyndtarmspåvirkning samt obstipation eller diarré ved affektion af colon eller rec-

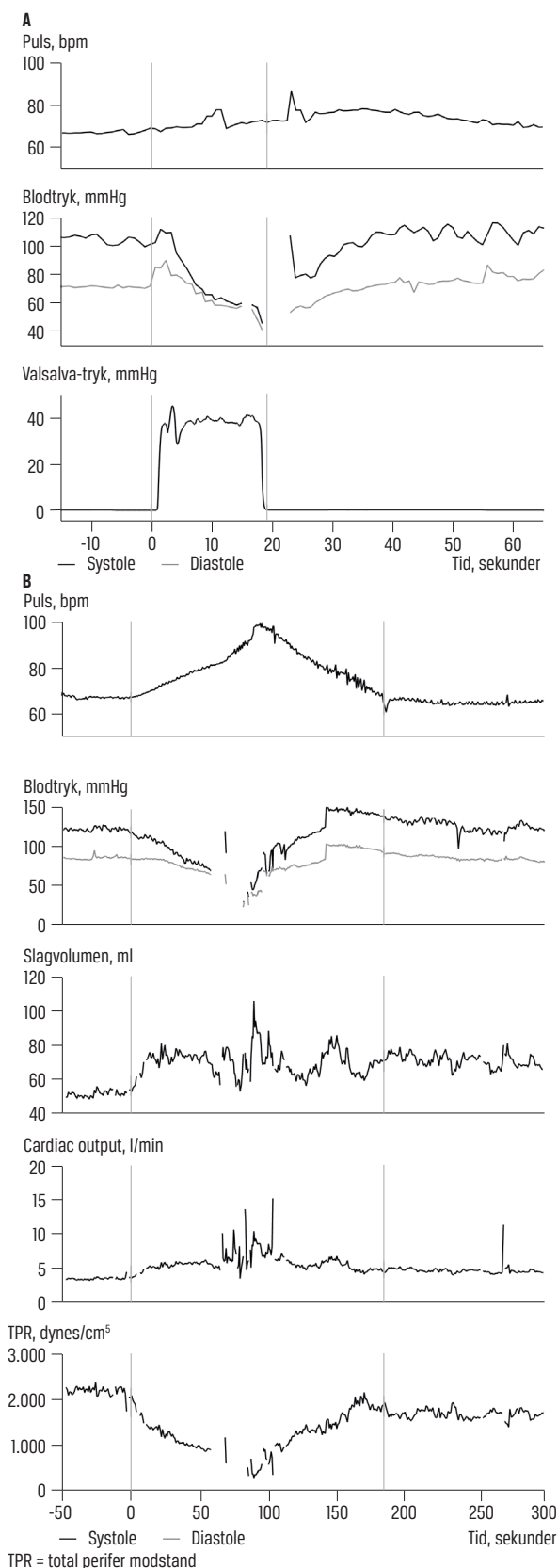
tum. Obstipation behandles med sædvanlige laksantia eller prokinetisk med prucaloprid ved manglende effekt. Ved gastroparese kan de sædvanlige antiemetika forsøges. Ved manglende effekt kan man overveje prokinetisk behandling med erytromycin eller prucaloprid. Der kan tilbydes antisekretorisk behandling, ernæringsvejledning med perorale tilskud eller specialiseret ernæringsterapi i gastroenterologisk regi [30].

## DISKUSSION

I udredning og behandling af patienter med NAD kan der indgå medicinsk, hæmatologisk, patologisk, neurokirurgisk, kardiologisk, neurofysiologisk, neurologisk, urologisk og gastroenterologisk ekspertise. Mange patienter har symptomer fra flere organsystemer, og det kan tage tid at stille diagnosen. Dog bør man altid overveje den hos en patient med OH og symptomer fra flere organsystemer [12] og ved samtidig neurologisk sygdom. Patienter med NAD bør tilbydes en standardiseret udredning på en neurologisk afdeling, hvor man har kompetencer i udredning af autonome forstyrrelser. Det er vigtigt, at en afdeling er tovholder, indtil ætiologien for den autonome dysfunktion er klarlagt. Den optimale behandling af patienter med svær NAD kræver et multidisciplinært team.

 **FIGUR 4**

Svær kardiovaskulær adrenerg dysfunktion ved Valsalvas manøvre (A) og vippelejetest (B) hos en 56-årig mandlig patient med primær amyloidose [14]. Der ses manglende sen fase 2 og forlænget recovery-tid ved Valsalvas manøvre (A). B. Svær kardiovaskulær adrenerg dysfunktion med synkope efter gradvist udtalt blodtryksfald ved vippelejetest.



## SUMMARY

Astrid Juhl Terkelsen, John Hansen, Anja Klostergaard, Marit Otto, Henning Mølgaard, Christian Lodberg Hvas, Klaus Krogh, Hans Jørgen Kirkeby, Henning Andersen & Troels Staehelin Jensen: Neurogenic autonomic dysfunction in adults  
Ugeskr Læger 2018;180:V08170612

Neurogenic autonomic dysfunction (NAD) is underdiagnosed, and it is likely in patients, who have orthostatic hypotension and symptoms from multiple organ systems as well as abnormal results from a neurological examination. A clinical and neurophysiological examination of the autonomic nervous system combined with a standardised paraclinical evaluation should be performed. NAD may be present in neurodegenerative disorders, vitamin deficiency, toxicity, infection, and in paraneoplastic, metabolic, hereditary and immune-mediated conditions.

**KORRESPONDANCE:** Astrid Juhl Terkelsen. E-mail: astrterk@rm.dk

**ANTAGET:** 19. december 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 30. april 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

- Cersosimo MG, Benarroch EE. Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders. *Handb Clin Neurol* 2013;117:45-57.
- Mathias CJB. *Autonomic failure*. Fifth ed. Oxford University Press, 2013.
- Benarroch EE. The clinical approach to autonomic failure in neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2014;10:396-407.
- Espay AJ, LeWitt PA, Hauser RA et al. Neurogenic orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson's disease and related synucleinopathies: prioritisation of treatment targets. *Lancet Neurol* 2016;15:954-66.
- Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2014;126:63-79.
- Oppenheimer S, Cechetto D. The insular cortex and the regulation of cardiac function. John Wiley & Sons, 2011.
- Mellion ML, Silbermann E, Gilchrist JM et al. Small-fiber degeneration in alcohol-related peripheral neuropathy. *Alcohol Clin Exp Res* 2014;38:1965-72.
- Iodice V, Sandroni P. *Autonomic neuropathies*. Continuum (Minneapolis) 2014;20:1373-97.
- Gibbons CH. Small fiber neuropathies. Continuum (Minneapolis) 2014;20:1398-412.
- Dineen J, Freeman R. *Autonomic neuropathy*. Semin Neurol 2015;35:458-68.
- Sletten DM, Suarez GA, Low PA et al. COMPASS 31: a refined and abbreviated composite autonomic symptom score. *Mayo Clin Proc* 2012;87:1196-201.
- Freeman R, Wieling W, Axelrod FB et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *J Auton Nerv Syst* 2011;21:69-72.
- Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G et al. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol* 2017;16:934-44.
- Terkelsen AJ, Hansen J, Klostergaard A et al. Neurogen autonom dysfunktion ved primær amyloidose. *Ugeskr Læger* 2018;180:V08170612.
- Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain* 2015;138:43-52.
- Vernino S, Low PA, Fealey RD et al. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med* 2000;343:847-55.
- Gwathmey KG. Sensory neuronopathies. *Muscle Nerve* 2016;53:8-19.
- Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis, and therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:287-94.
- Ten Harkel AD, van Lieshout JJ, Wieling W. Treatment of orthostatic hypotension with sleeping in the head-up tilt position, alone and in combination with fludrocortisone. *J Intern Med* 1992;232:139-45.
- Weinberg AD, Minaker KL. Dehydration. *JAMA* 1995;274:1552-6.
- Kerstens MN, Kobold AC, Volmer M et al. Reference values for aldosterone-renin ratios in normotensive individuals and effect of changes in dietary sodium consumption. *Clin Chem* 2011;57:1607-11.
- Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I et al. The recommendations of a

- consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol* 2017;264:1567-82.
23. Wieling W, van Lieshout JJ, van Leeuwen AM. Physical manoeuvres that reduce postural hypotension in autonomic failure. *Clin Auton Res* 1993;3:57-65.
  24. Figueroa JJ, Basford JR, Low PA. Preventing and treating orthostatic hypotension: as easy as A, B, C. *Cleve Clin J Med* 2010;77:298-306.
  25. Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Giuliani M et al. Efficacy of compression of different capacitance beds in the amelioration of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 1997;7:321-6.
  26. Zion AS, De Meersman R, Diamond BE et al. A home-based resistance-training program using elastic bands for elderly patients with orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 2003;13:286-92.
  27. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain* 2016; 157:1599-606.
  28. Abraham N, Goldman HB. An update on the pharmacotherapy for lower urinary tract dysfunction. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:79-93.
  29. Andersson K-E. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. *Pharmacol Rev* 2011;63: 811-59.
  30. Paine P, McLaughlin J, Lal S. Review article: the assessment and management of chronic severe gastrointestinal dysmotility in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1209-29.