어지럼 클리닉에서의 자율신경부전

조은빈¹, 박기종^{1,2}

¹창원경상대학교병원 신경과, ²경상대학교 의과대학 신경과학교실 건강과학연구원

Autonomic Dysfunction in Dizziness Clinic

Eun Bin Cho¹, Ki-Jong Park^{1,2}

¹Department of Neurology, Gyeongsang National University Changwon Hospital, Changwon; ²Department of Neurology, Gyeongsang National University College of Medicine, Gyeongsang Institute of Health Science, Jinju, Korea

• Received May 13, 2018
• Revised Jun 1, 2018
• Accepted Jun 1, 2018

• Corresponding Author:
Ki-Jong Park
Department of Neurology, Gyeongsang National University Changwon Hospital, Gyeongsang National University College of Medicine, 11 Samjeongja-ro, Seongsan-gu, Changwon 51472, Korea
Tel: +82-55-214-2639
Fax: +82-55-214-2638
E-mail: pkjong@gnu.ac.kr
ORCID code:
<https://orcid.org/0000-0003-4391-6265>

• Copyright © 2018 by
The Korean Balance Society.
All rights reserved.

• This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Orthostatic dizziness is a common type of dizziness. In general, orthostatic dizziness is provoked by standing or tilting, and subsided by supine position. The patient with orthostatic intolerance complains multiple symptoms such as dizziness, palpitation, lightheadness, fatigue and rarely syncope. Common orthostatic intolerance is orthostatic hypotension (classic, initial, transient, and delayed orthostatic hypotension) and postural orthostatic tachycardia syndrome. Transcranial Doppler is a noninvasive technique that provides real-time measurement of cerebral blood flow velocity. It can be useful for understanding the relationship between orthostatic symptoms and cerebral autoregulatory function. The reciprocal causal relationship between vestibular and autonomic dysfunction should always be kept in mind.

Res Vestib Sci 2018;17(2):37-43

Keywords: Orthostatic dizziness; Orthostatic hypotension; Postural orthostatic tachycardia syndrome; Transcranial Doppler; Autonomic dysfunction

서론

기립어지럼(orthostatic dizziness)은 선 자세에서 증상이 발생하고 누우면 증상이 호전되는 특성을 가진 어지럼증으로 임상에서 흔히 볼 수 있다[1]. 기립어지럼을 일으키는 대표적인 질환인 기립저혈압은 노인 어지럼 환자에서 말초정맥질환을 제외하고 가장 흔한 원인이다. 임상적으로 기립어지럼을 가진 환자들은 누워 있는 자세에서는 증상이 없고 고개의 좌우 움직임에 영향을 받지 않으며, 중력에

저항하여 앉거나 일어났을 때만 증상이 나타난다. 이러한 증상은 누울 때도 증상이 있거나 누운 상태에서 몸통이나 고개를 돌리면 악화되는 형태로 나타나는 양성돌발두위현훈(benign paroxysmal positional vertigo)과는 구분이 될 수 있다[2]. 기립어지럼은 대부분 비현훈성으로 나타나는데, 현훈으로 나타나기도 한다[3]. 누운 자세에서 서게 되면 혈액의 25% 정도가 내장혈관 및 하지 혈관으로 분포하게 되는데, 이때 뇌관류를 적절히 유지하게 위해서는, 심박동을 증가시키고 말초혈관저항을 증가시키는 등의 온전한 교감

신경기능이 필요하다[4]. 이때 비정상적인 심박동의 증가나 말초혈관의 저항을 유지하지 못하는 경우에 기립어지럼이 발생하는데, 이러한 기립어지럼과 함께 기립 시에 다양한 증상들이 나타나는 것을 기립불능증후군(orthostatic intolerance syndrome)이라고 한다. 기립불능증후군의 대표적인 예로 기립저혈압(orthostatic hypotension, OH)과 기립자세빈맥증후군(postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS)이 있으며, 자율신경계 이상을 동반 혹은 동반하지 않는 다양한 기전에 의해 발생한다[5].

최근 기립불능증 환자에서 경두개도플러를 통한 뇌혈류검사를 같이 시행함으로써 많은 정보를 얻게 되었다[6]. 경두개도플러는 뇌혈류를 실시간으로 측정할 수 있는 비침습적 검사방법으로 뇌혈류의 자기조절기전을 이해하는데 아주 유용하다. 기립어지럼은 기립 시의 혈류 감소, 심박동수 증가 등으로 인하여 뇌혈관의 확장이나 뇌혈류의 저하가 발생하여 나타나는 증상이다. 따라서 기립경사검사와 경두개도플러를 같이 시행함으로써 환자가 호소하는 증상과 검사 결과와의 연관성을 잘 설명할 수 있다. 또한 기립경사검사보다 경두개도플러에서 어지럼을 설명할 수 있는 소견을 더 유용하게 확인할 수도 있다.

전정신경계 또한 자세 변화와 움직임에 따른 항상성을 유지하기 위하여 필수적이다[7]. 전정신경계는 자세 변화에 따른 혈액의 분포를 적절히 조정하고, 호흡근육의 활성도를 변화시켜 호흡량을 조절하는데 관여함으로 자율신경계와 밀접한 관계를 보인다[8]. 전정-자율신경계의 상호작용을 통해 전정신경계 장애가 심혈관계의 이상을 동반하기도 하고, 심혈관계 이상을 가진 경우에 전정신경 장애의 주증상인 현훈이 나타나기도 한다[9].

이 논문에서는 기립어지럼증의 대표적인 원인인 기립저혈압과 자세기립빈맥증후군에서 관찰될 수 있는 자율신경계 이상 소견에 대하여 살펴보고, 기립불능증 환자에서 관찰되는 뇌혈류 이상 소견을 고찰하고 마지막으로 전정신경계와 자율신경계의 상관관계에 대하여 살펴보고자 한다.

기립저혈압

1. 정의

기립 시나 기립경사테이블 검사에서 3분 이내에 수축기 혈압 20 mmHg 혹은 이완기 혈압 10 mmHg 이상 감소하는 경우 고전적 기립저혈압(classic OH)이라 한다[10]. 고혈압

이나 퇴행성질환이 있을 경우에는 수축기 혈압이 30 mmHg 이상 감소하는 경우에 기립저혈압으로 진단할 수 있다[10]. 지연 기립저혈압(delayed OH)은 기립경사 3분 이후 서서히 진행하여 발생하는 수축기 혈압 저하가 있을 때이며[11], 초기 기립저혈압(initial OH)의 경우 기립 후 15초 이내에 수축기 혈압 저하가 40 mmHg 이상, 이완기 혈압 저하가 20 mmHg 이상이었던가 1분 이내에 자발적으로 회복된다[12]. 이외에도, 초기 30초 이후, 수축기 혈압 20 mmHg 혹은 이완기 혈압 10 mmHg 이상 감소하지만 수 분 이내 회복되는 일시적 기립저혈압(transient OH)도 있다[13].

2. 병태생리

기립을 하게 되면, 혈액이 중력방향으로 과도히 저류되는 것을 막기 위하여 정상적으로 교감신경계가 활성화되고, 부교감신경계의 활성도는 감소된다[10]. 이러한 활동으로 인하여 혈관긴장, 심박동수, 심장수축력이 증가되고 동맥혈이 안정화된다. 또한 기립 시에 하지 골격근의 수축은 과도한 정맥저류를 방지하여 심장으로 들어오는 정맥혈류량 및 심장의 충만압(cardiac filling pressure)을 유지, 심박출량의 감소 저하에 기여한다[14]. 신경기립저혈압(neurogenic orthostatic hypotension)은 기립 시 교감신경계의 혈관운동 신경원에서 노르에피네프린이 충분히 배출되지 못하여 발생하는 것으로, 정상적으로 증가되어 분비되어야 하는 양의 60% 미만이다. 따라서 기립저혈압은 교감신경계 부전의 주요 증상이다[15]. 경한 교감신경 부전이 있을 때는 일시적 기립저혈압(transient OH)의 형태로 나타나기도 한다[13].

초기 기립저혈압(initial OH)은 쪼그려 앉았다가 일어날 때 동맥혈류에 영향을 주는 말초혈관의 저항과 심장박출량의 부조화 때문에 발생한다[12]. 지연 기립저혈압(delayed OH)은 오랜 기립 스트레스로 인한 과도한 말초 정맥의 저류, 조직으로의 채액 삼출량 증가, 또는 혈액의 재분배에 관여하는 레닌-안지오텐신-알도스테론계 등 체액성 기전이 충분하지 못한 것이 원인으로 생각된다[11].

3. 검사에서 관찰되는 자율신경계 이상 소견

기립저혈압의 원인은 크게 신경성 혹은 비신경성으로 나뉘게 된다. 비신경성 기립저혈압의 경우에는 혈액량이 줄어드는 상황이나, 심장질환으로 인해 심박출량이 저하

되는 경우, 기립 시 신경의 작용과 무관하게 과도한 정맥저류가 일어날 때 발생한다[15]. 이런 경우에는 기립경사검사에서 기립저혈압이 관찰될 수 있으나, 신경계 부조화로 인한 것이 아니라 해석에 유의를 요한다. 따라서 기립어지럼이 있는 환자에서 기립경사검사만 시행할 것이 아니라 다른 자율신경검사를 같이 시행하여 자율신경병증 동반 여부를 확인하고 신경성인지 비신경성인지를 확인하는 것이 중요하다.

신경성의 경우 다양한 원인이 있으나, 심혈관성 혈관조절에 주요 작용을 하는 교감신경계의 이상을 시사하는 검사 소견이 특징적으로 관찰된다. 한 연구에서 기립어지럼 증 환자 217명을 대상으로 기립경사검사, 발살바수기, 발살바비, 심호흡 시 심박동 수의 변화, 정량땀분비축삭반사검사(quantitative sudomotor axon reflex test)를 시행하였다[13]. 대부분(83%)의 환자에서 하나 이상의 자율신경계 지표에서 이상 소견을 보였으며, 가장 흔한 이상이 교감신경계의 대표적인 지표인 심혈관계 아드레날린성이상으로, 기립경사검사에서 기립저혈압이 관찰되거나, 발살바수기 시 혈압의 변화가 적절하지 않은 경우였다. 다른 연구에서도 발살바수기를 통한 심혈관 아드레날린성신경계 평가가 기립저혈압의 정도와 연관 있음을 밝힌 바 있다[16]. 발살바수기 시 교감신경지표(sympathetic index)로는 초기2상의 감소, 후기2상의 정도, 4상의 정도, 혈압회복시간(pressure recovery time), 그리고 아드레날린성압력반사 민감지수(adrenergic baroreflex sensitivity index)를 들 수 있다. 이런 지표들은 기립 시 혈압의 저하 정도와 밀접한 상관관계를 가진다[11,13]. 고전적 기립저혈압 및 지연 기립저혈압 환자들을 비교해 보았을 때, 고전적 기립저혈압 환자에서 혈

압감소의 정도가 크며 발살바수기 지표의 이상 정도도 더 뚜렷하였다[11,13]. 후기 기립저혈압은 초기 교감신경계 이상을 시사하는 것으로 생각한다.

초기 기립저혈압은 기전에서 말초혈관의 저항이 주요하게 작용하기 때문에 수동적으로 이루어지는 기립경사검사에서는 잘 나타나지 않으며, 눕거나 쪼그려 앉았다가 일어나는 능동기립검사에서 주로 관찰된다[12]. 임상적으로 초기기립저혈압은 야위고 젊은 정상적인 남자에게서도 많이 관찰될 수 있기 때문에 검사 결과만으로 이상 유무를 판단하기보다는 증상과의 연관성을 가지고 판단하는 것이 중요하다.

기립빈맥증후군

1. 정의

누운 자세에서 기립하였을 때 (1) 성인의 경우 10분 이내에 심박동 수가 30회/분 이상 증가 또는 12-19세의 청소년의 경우 10분 이내에 심박동 수가 40회/분 이상 증가하고, (2) 기립저혈압이 없으면서, (3) 누웠을 때 증상이 호전되는 기립불능증의 증상이 6개월 이상 지속되는 경우로 정의되며 (4) 동성 빈맥을 유발할 만한 다른 상황, 급성출혈/탈수, 약물 등의 효과가 배제되어야 한다. 고전적으로 심박동 수가 120회/분 이상 증가되는 경우를 말하였으나, 120회/분 이하라도 경한 기립불능증이 있다고 말할 수 있다(Fig. 1) [17,18].

Fig. 1. Postural orthostatic tachycardia syndrome. There is an excessive tachycardia without orthostatic hypotension during head-up tilt. SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate.

2. 병태생리

POTS의 병태생리는 아직 잘 알려져 있지 않으나, 자율신경계 조절 이상, 자가면역, 고아드레날린성상태, 저혈량증 등 다양한 기전이 제시되고 있다. 3차병원에서 진단되는 POTS 환자 중 약 반수에서 신경병증성 POTS이고, 1/3 정도가 고아드레날린성 POTS 이다[19].

1) 신경병증성(neuropathic) POTS

대개는 원위 소섬유신경병증으로 인한 하지의 탈교감신경으로 인해 발생한다. 신경병증성 POTS는 선택적 자율신경기능 이상 소견을 보여 정량땀분비측삭반사검사서 원위부 결절후발한운동신경의 이상이 관찰되나, 피부조직검사상 표피내신경섬유(intraepidermal nerve fiber)의 밀도에는 뚜렷한 이상이 없다[19,20]. 순환하는 노르에피네프린 양이 증가하더라도, 신경병증성 POTS 환자에서는 하지 정맥 내 노르에피네프린 혹은 페닐에프린 주입 시 혈관수축이 과하게 일어나는 자율신경병증의 탈신경과민(denervation hypersensitivity)을 보일 수 있다[21]. 일부 POTS 환자에서는 기립 시 팔에서는 노르에프린이 정상적으로 분비되나 다리에서는 분비가 감소하면서 정강이 근육에 분포하는 교감신경활동성이 충분히 증가되지 않는다[22]. 따라서 기립 시 분비되는 노르에피네프린에 대하여 하지 말초혈관 저항 증가가 충분치 않아 정맥혈류 저류현상이 생기며, 이는 교감신경계를 자극하여 혈압을 유지하기 위하여 보완적으로 심박동 수 증가를 초래하는 것으로 생각한다.

2) 고아드레날린성 POTS

고아드레날린성 표현형을 보이는 경우는 기립 시 노르에피네프린이 600 pg/mL (>3.5 nmol/L)이상 증가하고, 수축기 혈압이 10 mmHg 이상 증가하며, 기립 시 교감계 활성화 증상(빈맥, 떨림, 불안증)을 동반한다[18]. 이러한 고아드레날린 상태는 보통은 체액량 감소나 부분탈교감신경으로 인해 이차적으로 발생하나, 약 10% 이내의 환자에서는 과도한 중추교감신경활성화로 인한다[4].

3) 검사상 관찰되는 자율신경계 이상 소견

일반적으로 발살바수기나 기립경사검사서 뚜렷한 심혈관교감신경 및 미주신경의 이상을 동반하지는 않는다. 하지만 말초교감신경기능이상도 동반되는 신경병증성 POTS의 경우 발살바수기 시 late phase II가 소실되거나 기

립저혈압이 동반될 수 있다[23]. 고아드레날린성 POTS에서는 발살바수기 시 late phase II에서 수축기 혈압이 상승하고, phase IV에서 과도한 수축기혈압의 overshoot 현상이 관찰되기도 한다[24]. 기립경사검사에서는 고아드레날린성 POTS 환자군의 경우 그렇지 않은 환자군과 비교하여 5분 이내 수축기 혈압의 유의미한 증가가 관찰된다[25,26]. 고아드레날린성 POTS 진단을 위하여 기립 시 노르에피네프린을 검사하였을 때 10분, 20분, 30분에서 같은 결과를 도출하였다[25]. 따라서 기립 후 10분에 노르에피네프린을 검사하는 것이 적당하다.

기립불능증에서 뇌혈류검사

기립경사검사와 경두개 도플러를 같이 시행하였을 때 증상과 연관된 많은 정보를 얻을 수 있다[6]. 기립경사검사서 기립저혈압이나 기립빈맥증후군이 있을 때 뇌혈류가 같이 감소하면서 기립어지럼의 증상이 나타난다. 기립어지럼을 시사하는 환자에서 기립경사검사를 포함한 자율신경검사와 전정기능검사서 정상 소견일 때 이전에는 심리적 어지럼으로 생각하였다. 최근에는 기립경사검사서 뇌혈류를 함께 측정하여, 심박동과 혈류의 뚜렷한 변화는 없으면서 뇌혈류만 감소하면서 기립증상이 나타나는 기립뇌관류저하증후군(orthostatic cerebral hypoperfusion syndrome)이 하나의 원인이 될 수 있을 것으로 제시되었다. 심박동을 같이 측정하였을 때 혈압의 변화 없이 순간적인 빈맥이 발생하는 간헐적빈맥(paroxysmal sinus tachycardia)도 오랜 시간 기립 시의 순간적인 어지럼과 연관된 것을 확인할 수 있었다[6]. 이때 뇌혈관의 확장이 일어나는 것을 경두개 도플러를 통해서 확인할 수 있었다(Fig. 2). 또한 노인들에서 기립경사검사를 시행하였을 때 기립저혈압이 있지만 증상이 나타나지 않는 경우도 많이 관찰할 수 있는데, 이때 뇌혈류검사를 같이 시행하면 뇌혈류가 유지되는 것을 확인할 수 있다.

전정신경계 이상으로 인한 자율신경장애

자율신경계 장애로 인한 어지럼증은 기립어지럼이 대표적인 증상이지만 전정신경계 장애의 특징적인 증상인 현훈의 형태로 나타나기도 한다. 또한 역으로 전정신경계 장애가 있을 때 자율신경계 증상이나 장애가 같이 나타나기도 한다[9].

Fig. 2. Paroxysmal sinus tachycardia. There is a transient sinus tachycardia with vasodilation during head-up tilt test. SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; CBF, cerebral blood flow.

현훈을 가진 환자에서 안정 시에는 부교감신경활동이 억제되어 있고, 수동적 기립 시에 정상적으로 관찰되는 교감신경활동이 손상되어 있다[27]. 이러한 결과는 현훈과 스트레스 유발성 부교감신경활동의 억제, 스트레스에 반응하는 교감신경계의 탈감작이 상호 연관성을 가진다는 것을 의미한다. 또한 현훈을 가진 환자에서 수동적 기립 시에 척추동맥의 혈류가 의미 있게 감소하고, 좌우 차이가 의미 있게 증가하였다는 보고가 있다[28]. 이 결과는 척추동맥혈류는 교감신경계에 의해서 조절되기 때문에 스트레스에 대한 교감신경계의 반응이 떨어진다는 것과 교감신경계 활동의 좌우 차이가 척추동맥의 좌우 차이를 만든다는 것을 의미한다. 척추동맥 혈류의 좌우 차이는 전정신경핵과 내이 활동의 좌우 차이를 만들고 이는 현훈을 일으키게 된다. 동물 연구에서도 경추의 교감신경절 한쪽을 전기자극 하였을 때 회전성 안구진탕이 유발되면서 교감신경계의 불균형이 전정기관의 불균형을 유발하는 것을 확인하였다.

동물실험을 통해서 전정계질환에 의해 자율신경계 기능 이상이 나타나는 것을 확인할 수 있었다[29,30]. 고양이에서 말초전정신경을 통한 자극경로를 손상시키면 일주일 이내에는 자세 변화에 따른 혈압의 변동이 명확히 관찰되었고[29], 미로 수용체를 전기자극하고 상완동맥, 대퇴동맥, 장간막동맥로 가는 혈류량의 변화를 보았던 실험에서

는 하지로 가는 혈액량 감소가 상지에 비해 현저함을 알 수 있었다[30]. 전정신경염 환자를 대상으로 한 연구에서도 자율신경검사상 이상 소견을 보고하는데, 발병 2일 안에 시행한 검사에서 찬물에 손을 담그는 자극과 기립자극에 대하여 유의미한 혈압 변화가 관찰되었다[31]. 하지만, 만성으로 진행될수록 중추신경계를 통한 보상작용이 일어나 기립불능증과 같은 혈압조절이상과 연관된 증상은 사라지게 된다. 한 예로, 자세에 따라 유발되는 어지럼증이 있는 56명을 대상으로 말초전정기능이상과 심장혈관 자율신경 이상의 동반 유무를 알아본 연구에서, 80% 이상에서 기립경사검사상 이상 소견을 보였으나, 온도유발안진검사(Caloric test)에서 이상이 발견되는 것과는 유의미한 관련이 없었다[32]. 중추전정신경계를 침범하는 질환에서 원인에 따라 전정신경기능 및 자율신경기능 이상이 유지되거나 악화될 가능성이 있으나, 이에 대한 연구는 희박하다.

결론

어지럼을 호소하는 환자들을 외래에서 처음 만났을 때 대개는 어지럼의 형태를 분류하고 기전을 이해하려고 시도한다. 가장 흔한 어지럼인 현훈은 전정신경장애로 인해서 발생하지만, 자율신경장애로 인한 기립불능증에서도

관찰할 수 있다. 또한 전정기관장애가 있는 환자에서 자율 신경장애가 같이 동반되어 전정기관에 대한 치료를 하였음에도 여러 가지 형태의 어지럼이 남아 있는 경우가 있을 수 있다. 따라서 어지럼을 호소하는 환자들에서 항상 적극적인 병력청취와 신경학적 검사뿐만 아니라 경과 관찰을 통하여 감별을 하여야 하며, 전정기관장애와 자율신경장애가 서로 상관관계를 가지고 나타날 수 있다는 것을 염두에 두어야 할 것이다. 경두개도플러는 뇌혈류자가조절기전(cerebral autoregulatory mechanisms)을 이해하는 유용한 방법으로[33], 지금까지 기립경사검사만으로 설명할 수 없었던 기립어지럼에 대한 기전을 이해할 수 있게 된 계기가 되었다. 그러나 뇌혈류에 영향을 주는 인자들에 대한 고려가 필요하고, 검사 방법이나 숙련도가 결과에 영향을 줄 수 있기 때문에 향후 기립경사검사와 경두개도플러 검사를 같이 시행하여 숙련도를 높이는 것이 진단에 많은 도움이 될 것으로 생각한다.

중심 단어: 기립어지럼, 기립저혈압, 기립자세빈맥증후군, 경두개도플러, 자율신경부전

이해관계(CONFLICT OF INTEREST)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

- Molnar A, McGee S. Diagnosing and treating dizziness. *Med Clin North Am* 2014;98:583-96.
- Hogue JD. Office evaluation of dizziness. *Prim Care* 2015;42:249-58.
- Low PA, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Fealey RD, Benarroch EE, Willner CL, et al. Prospective evaluation of clinical characteristics of orthostatic hypotension. *Mayo Clin Proc* 1995;70:617-22.
- Raj SR. The Postural Tachycardia Syndrome (POTS): pathophysiology, diagnosis & management. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2006;6:84-99.
- Furlan R, Jacob G, Snell M, Robertson D, Porta A, Harris P, et al. Chronic orthostatic intolerance: a disorder with discordant cardiac and vascular sympathetic control. *Circulation* 1998;98:2154-9.
- Novak P. Cerebral Blood Flow, Heart Rate, and Blood Pressure Patterns during the Tilt Test in Common Orthostatic Syndromes. *Neurosci J* 2016;2016:6127340.
- Yates BJ, Bronstein AM. The effects of vestibular system lesions on autonomic regulation: observations, mechanisms, and clinical implications. *J Vestib Res* 2005;15:119-29.
- Yates BJ, Billig I, Cotter LA, Mori RL, Card JP. Role of the vestibular system in regulating respiratory muscle activity during movement. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29:112-7.
- Pappas DG Jr. Autonomic related vertigo. *Laryngoscope* 2003;113:1658-71.
- Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2011;21:69-72.
- Gibbons CH, Freeman R. Delayed orthostatic hypotension: a frequent cause of orthostatic intolerance. *Neurology* 2006;67:28-32.
- Wieling W, Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, Tschakovsky ME. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci (Lond)* 2007;112:157-65.
- Kim HA, Yi HA, Lee H. Spectrum of autonomic dysfunction in orthostatic dizziness. *Clin Neurophysiol* 2014;125:1248-54.
- Kanjwal Y, Kosinski D, Grubb BP. The postural orthostatic tachycardia syndrome: definitions, diagnosis, and management. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1747-57.
- Goldstein DS, Sharabi Y. Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach. *Circulation* 2009;119:139-46.
- Singer W, Gehrking T, Gehrking J, Low P. Can blood pressure responses to the Valsalva maneuver predict orthostatic hypotension? (S18.006). *Neurology* 2016;86(16 Supplement): S18.006.
- Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci* 2011;161:46-8.
- Sheldon RS, Grubb BP 2nd, Olshansky B, Shen WK, Calkins H, Brignole M, et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm* 2015;12:e41-63.
- Thieben MJ, Sandroni P, Sletten DM, Benrud-Larson LM, Fealey RD, Vernino S, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome: the Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2007;82:308-13.
- Singer W, Spies JM, McArthur J, Low J, Griffin JW, Nickander KK, et al. Prospective evaluation of somatic and autonomic small fibers in selected autonomic neuropathies. *Neurology* 2004;62:612-8.
- Streeten DH. Pathogenesis of hyperadrenergic orthostatic hypotension. Evidence of disordered venous innervation exclusively in the lower limbs. *J Clin Invest* 1990;86:1582-8.
- Bonyhay I, Freeman R. Sympathetic nerve activity in response to hypotensive stress in the postural tachycardia syndrome. *Circulation* 2004;110:3193-8.
- Low PA, Sandroni P, Joyner M, Shen WK. Postural tachycardia syndrome (POTS). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:352-8.
- Shibao C, Arzubiaga C, Roberts LJ 2nd, Raj S, Black B,

- Harris P, et al.** Hyperadrenergic postural tachycardia syndrome in mast cell activation disorders. *Hypertension* 2005;45:385-90.
25. **Crnošija L, Krbot Skorić M, Lovrić M, Junaković A, Miletić V, Alfírev RŠ, et al.** Differences in neurohumoral and hemodynamic response to prolonged head-up tilt between patients with high and normal standing norepinephrine forms of postural orthostatic tachycardia syndrome. *Auton Neurosci* 2017;205: 110-4.
26. **Grubb BP.** Postural tachycardia syndrome. *Circulation* 2008; 117:2814-7.
27. **Takeda N.** Autonomic dysfunction in patients with vertigo. *JMAJ* 2006;49:153-7.
28. **Taya N.** Effects of the head up tilting and the cold pressor test on vertebral blood flow in patients with vertigo or dizziness. *Med J Osaka Univ* 1993;45:63-73.
29. **Jian BJ, Cotter LA, Emanuel BA, Cass SP, Yates BJ.** Effects of bilateral vestibular lesions on orthostatic tolerance in awake cats. *J Appl Physiol* (1985) 1999;86:1552-60.
30. **Kerman IA, Emanuel BA, Yates BJ.** Vestibular stimulation leads to distinct hemodynamic patterning. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279:R118-25.
31. **Jáuregui-Renaud K, Hermosillo AG, Gómez A, Márquez MF, Cárdenas M, Bronstein AM.** Vestibular function interferes in cardiovascular reflexes [corrected]. *Arch Med Res* 2003; 34:200-4.
32. **Heidenreich KD, Weisend S, Fouad-Tarazi FM, White JA.** The incidence of coexistent autonomic and vestibular dysfunction in patients with postural dizziness. *Am J Otolaryngol* 2009;30:225-9.
33. **Norcliffe-Kaufmann L, Galindo-Mendez B, Garcia-Guarniz AL, Villarreal-Vitorica E, Novak V.** Transcranial Doppler in autonomic testing: standards and clinical applications. *Clin Auton Res* 2018;28:187-202.