근전도기기로 가능한 자율신경검사

조은빈¹, 박기종^{1,2}

¹창원경상대학교병원 신경과, ²경상대학교 의과대학 신경과학교실 건강과학연구원

Autonomic Function Test with Electromyography Equipment

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

Noninvasive, well-validated clinical tests of autonomic function are available and are relatively widely used. These comprise the evaluation of sudomotor, cardiovagal, and adrenergic functions. These tests are very useful and have resulted in the recognition of milder degrees of autonomic failure and the presence of orthostatic intolerance that previously were missed. In this review, we present available tests with electromyography equipment. The test of sympathetic cholinergic sudomotor function includes the sympathetic skin response. Tests of parasympathetic cardiovagal regulation include heart rate variation with deep breathing, the Valsalva ratio, and heart rate analysis during standing (the 30:15 ratio). Because it do not measure or control for expiratory pressure or include beat-to-beat blood pressure measurement, vasomotor adrenergic function cannot be evaluated.

Key Words: electromyography, autonomic nervous system

서 론

자율신경계는 혈압, 맥박, 체온, 호흡, 위장관, 방광 및 생식기능 등을 조절하는 역할을 하며, 이를 침범하는 다양한 질환에서 자율신경이상 증상이 발생하게 된다. 임상 의사의 역할은 자율신경부전 증상을 발견하는 것이지만, 이후에는 검사를 통해 이를 확인하는 것이 필요하다(Table 1).^{1,2} 다양

한 자율신경 검사들이 임상적으로 유용한 결과를 보이지만, 민감도나 특이도가 높은 검사를 위해서는 특정 기기가 필요하다. 본 논문에서는 자율신경계 검사를 위한 특정 기기 아닌 근전도 기기를 통하여 정량적이고 비침습적으로 손쉽게 할 수 있는 자율신경검사법들에 대하여 소개하고자 한다.

본 론

1) 자율 신경계 검사를 위한 환자의 사전 준비^{3,4}

환경의 변화나 약물 등 다양한 요인들이 자율신경검사에 영향을 줄 수 있기 때문에 검사 전 환자의 준비와 검사실 환경이 중요하다. 검사 전 48시간 이내에는 급성 질병이 없어야 하며, 항히스타민제를 포함한 항콜린성약물과 기침, 감기약은 최소한 검사 48시간 전에 중단하도록 한다. 반감기

Received November 2, 2017

Revised December 1, 2017

Accepted December 7, 2017

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

Table 1. Tests of Autonomic Function

1. Sympathetic function test
1) Adrenergic function test
(1) Blood pressure response to active standing and passive tilting
(2) Blood pressure response to a Valsalva maneuver
(3) Isometric exercise (BP to sustained handgrip)
(4) Cold pressor test
(5) Mental stress test
(6) Plasma norepinephrine
(7) MIBG, cardiac uptake
2) Sudomotor function test
(1) Sympathetic skin response (SSR)
(2) Quantitative sudomotor axon reflex test (QSART)
(3) Thermoregulatory sweat test (TST)
(4) Silicone impression method
(5) Quantitative direct and indirect axon reflex testing (QDIRT)
2. Parasympathetic function test
1) Cardiovagal function test
(1) Heart rate variability with deep respiration
(2) Heart rate response to a Valsalva maneuver (Valsalva ratio)
(3) Heart rate response to postural change (30:15 ratio)

BP: blood pressure, MIBG: ^{123}I -meta-iodobenzylguanidine

가 짧으면서 혈관에 작용하는 약물들(알파-, 베타-작용제와 길항제)은 24시간 전에 중단하며, 마약류를 포함한 소염진통제들은 검사 당일 오전에만 중단하도록 한다. 환자가 fludrocortisone을 복용하는 경우는 계속 복용하게 한다. 검사 전 24시간 동안은 과격한 운동을 삼가도록 하며, 커피나 담배는 검사 3~4시간 전부터 금하고, 밤사이에 금식을 하거나 적어도 검사 3시간 전에는 금식하도록 한다. 검사 당일에는 스타킹과 코르셋을 포함한 압박성 의류는 착용하지 않도록 하고, 추적검사는 이전검사와 비슷한 시간대에 시행하는 것이 좋다.

2) 교감피부반응 검사(Sympathetic Skin Response, SSR; peripheral autonomic surface potential)^{1-3,5,6}

교감피부반응 검사는 말초의 콜린성 교감신경계의 땀분비 기능을 평가할 때 시행할 수 있다. 진행하는 자율신경부전 증후군이나 체온조절의 변화를 동반하는 질환, 자율신경이나 소신경 섬유의 이상이 의심되는 말초신경질환, 교감신경성 통증이 동반된 질환 등에서 유용하게 사용될 수 있다.

(1) 정상적인 반응

자극을 주면 피부전기활동(electrodermal activity)이 발생하는데, 이는 전기전도에 대한 피부저항의 변화를 유도하는 콜린성 교감신경계 땀 분비 기능을 의미하며, 직접반응(direct response)과 반사반응(reflex)에 의해 발생할 수 있

Fig. 1. The sympathetic skin response from hands (channels 1 and 2) and feet (channels 3 and 4). The potentials have larger amplitudes and shorter latencies in hands than feet.

다. 직접반응은 말초신경이나 교감신경줄기(sympathetic trunk)를 자극함으로 기록되는 반응으로, C 섬유는 자극역치가 높고, 통증이 유발될 수 있어 직접반응검사는 임상에서 거의 사용되지 않는다. 반사반응은 교감신경계를 교란시킬 수 있는 다양한 자극에 의해 유발되는 반응으로, 흔히 전기 자극이나 갑작스런 청각자극이 이용된다.

전위파형의 모양은 단상(mono-), 이중상(bi-), 삼상(triphasic) 형태이며, 자극에 따라 다양하다. 손에서의 파형은 발에서보다 진폭이 크고, 잠복기(latency)가 짧다. 손에서는 약 1.5초, 발에서는 약 2초의 잠복기를 가지고 있지만 사람마다 다양하게 나타난다(Fig. 1). 잠복기에 영향을 미치는 주요인은 민말이집 C 섬유인 땀 분비 경로를 통한 날전도이나(efferent conduction), 전도가 all or none 형태로 이루어지므로 잠복기는 일반적으로 의미가 없다. 파형이 다양한 형태를 띠므로 진폭 또한 정의하기 힘든 점이 있으나, 다수의 연구들에서 진폭이 임상적으로 유용할 수 있음을 보고하였다.

(2) 교감피부반응 검사의 검사 방법

교감피부반응 검사는 대부분의 근전도 기계를 통하여 쉽게 기록할 수 있다.

① 조용하고 약간 어두운 방에서 온도는 22~24°C 이상을 유지한다.

② 피부온도는 30°C 이상이 되어야 하며, 32°C 이상이 이상적이다.

③ 피부표면을 깨끗하게 닦고, 전극용 젤을 바른 뒤에 기록전극을 손바닥 혹은 발바닥에 부착하고, 기준전극을 손등과 발등에 부착한다.

④ 저주파 필터는 가능한 낮게 맞추는데 0.1 혹은 0.5 Hz로 하고, 고주파 필터는 500 혹은 1,000 Hz 정도면 충분하

다. Peak to peak amplitude를 500 μ V에서 3 mV 정도의 진폭을 관찰할 수 있도록 맞추고, 자극을 주고 5초 후에 기록하도록 한다.

⑤ 여러 방법으로 자극이 가능하나, 대개는 감각신경에 전기적 자극을 가하며, 놀랄 수 있을 정도로 예기치 않은 시점에 주어지는 강한 자극이어야 한다. 전기자극의 경우, 상지에서는 피검자가 눈을 깜빡이거나 움츠림이 있을 정도의 충분한 강도(10~30 mA)로 팔꿈치 혹은 손목에서 정중신경을 자극하며, 하지에서는 발목에서 후경골신경을 상지와 비슷한 강도로 자극한다.

자극의 종류로는 큰 소리(startling sound), 전기적 충격(electrical shock), 피부 때리기(stroke of the skin), 자기자극(magnetic stimulation), 기타 육체적 혹은 정신적 스트레스를 유발하는 자극 등이 있다.

⑥ 불충분한 자극이나 반복된 자극으로 인한 반응의 습관화로 판독에 오류가 생기지 않도록 한다.

⑦ 가장 잘 나온 파형을 선택하여 해석하며, 자극에 따라 잠복기와 파형이 다양하게 나올 수 있으므로 평균화(averaging)는 하지 않는다.

(3) 정상값

교감피부반응 검사는 나이와 연관이 있다. 60세 이하에서는 정상적으로 손과 발에서 파형이 관찰되나, 60세 이상에서는 정상에서도 손에서 73%, 발에서 50%에서만 관찰된다. 검사실에 따라서 정상 진폭을 정의하기도 하나, 대개는 반응이 있느냐 없느냐로 이상유무를 판단하는 경우가 많다.

(4) 임상적인 의의

교감피부반응 검사는 민감하고 재현가능하며, 반정량적인 방법으로 간단하고 빠르고 쉽게 검사할 수 있다. 정량적 발한 축삭반사검사(quantitative sudomotor axon reflex test, QSART)에 비하여 민감도는 비슷한 반면, 신경절 후 땀분비 기능 섬유뿐 아니라 감각신경이 검사에 관여하기 때문에 자율신경 기능만 평가하기에는 제한점이 있다. 또한 습관화(habituation)때문에 반복 자극을 할 때마다 진폭이 감소하여 반복성이 떨어지고, 정량화가 어렵다는 단점이 있다.

3) 심호흡시의 심박동 변이(Heart rate variability with deep breathing, HRdb; R-R interval analysis)^{1,3,4,7-9}

호흡에 따른 심박동 수의 변화는 콜린성 부교감계 심장미주 신경의 기능을 평가하는 데 이용된다. 진행하는 자율신경 부전 증후군, 기립불안정증, 체위기립빈맥증후군, 말초신경

질환을 포함하여 심혈관 자율신경계를 침범하는 다양한 질환에서 유용하게 사용될 수 있다.

(1) 정상적인 반응

호흡에 따른 심박동의 변화는 흔히 동부정맥(sinus arrhythmia)이라고 부르고, 이는 자율신경반사에 따른 현상이다. 흡기 시에 심박동수가 증가하고, 호기 시에는 감소하게 된다(Fig. 2). 이러한 변화는 심장의 미주신경에 의해 매개되며, 폐 신장수용체(pulmonary stretch receptors)와 심장 기계수용체(cardiac mechanoreceptors), 압력수용체(baroreceptors) 등이 관여한다. 동부정맥은 다양한 상황에서 변하게 된다. 나이가 증가할수록 감소하며, 호흡수가 감소할수록 증가하여 분당 5~6회의 호흡수에서 최대치를 보인다. 과호흡이나 저탄소혈증, 심박동수의 증가, 심부전, 폐 질환, 중추신경계가 억제되는 상황에서 동부정맥의 정도가 감소한다.

(2) 심호흡시의 심박동 변이 검사 방법

① 심박동 변이 검사는 대체적으로 미주신경이 가장 활발한 누운 자세에서 시행하지만, 앉은 자세에서 시행하기도 한다.

② 머리를 30도 정도 세운 누운 자세에서 심전도 전극을 부착하고 일정하게 호흡을 유도한다.

③ 심박동 변이는 호흡수가 분당 5회에서 10회 사이일 때 가장 크게 나타나는데, 1분에 호흡을 5~6회를 시행했을 때 가장 큰 심박동 변이를 얻을 수 있다. 따라서 호기 5초, 흡기 5초 정도로 일정하게 호흡을 하여야 하는데, 규칙적인 흡기와 호기를 유도하기 위하여, 5초 간격으로 오르내리는 막대가 보이는 화면을 이용하거나 검사자가 시간을 세면서 직접

Fig. 2. Heart rate curve of a healthy person. The heart's acceleration during inhalation and deceleration during exhalation are clearly visible, indicating a very good respiratory arrhythmia and thus an efficient parasympathetic nervous system.

알려줄 수도 있다.

④ 호흡주기 동안의 평균 변화를 구하는데, 일반적으로 I:E 비(inspiratory [I] to expiratory [E] difference)가 사용된다. 6회 호흡주기 중 각 주기에서 가장 긴 R-R interval (호기)을 더하여 각 주기에서 가장 짧은 R-R interval (흡기)의 합으로 나눈 값을 사용하거나, 한번의 호흡주기에서 호기와 흡기의 비율을 구하기도 한다.

(3) 임상적인 의의

심호흡시의 심박동 변이는 민감하고 재현 가능하며, 정량적인 방법으로 간단하고 빠르고 쉽게 검사할 수 있다. 주요 단점은 여러 요인이 심호흡시의 심박동 변이에 영향을 미치며, 측정 및 정량화하는 방법이 다양하다는 점이다. 또한 근전도 기기마다 평가하는 방법이 다르기 때문에 그 기기가 평가하는 방법을 숙지하고 정상치와 비교하여야 한다.

4) 발살바 수기 및 발살바 비(Valsalva ratio during Valsalva maneuver)^{1-3,10-13}

발살바 수기 동안의 혈압변동은 아드레날린성 교감 심혈관계 기능을 반영하며, 심박동수의 변화는 콜린성 부교감계(심장미주신경) 신경의 기능을 반영한다. 교감신경계와 부교감신경계를 같이 평가할 수 있는 유용한 검사법이지만, 근전도 기기로 혈압측정이 불가능하기 때문에 아드레날린계 기능은 평가할 수가 없다. 진행되는 자율신경부전 증후군, 기립 못견딤증, 체위성 기립빈맥증후군, 말초신경질환을 포함하여 심혈관 자율신경계를 침범하는 다양한 질환에서 유용하게 사용될 수 있다.

(1) 정상적인 반응

발살바 수기는 호흡긴장(respiratory strain)에 의해 흉강과 복강내의 압력을 높이고, 이에 따른 혈액학 및 심장기능의 변화를 야기한다. 발살바 수기는 4단계로 구분해서 볼 수 있다(Fig. 3).

① 1단계: 입으로 압력계를 불면서 시작되며, 호흡긴장을 시작하는 기간이다. 흉곽 내 압력증가와 큰 혈관들의 압착으로 인하여 수초 동안 일시적인 혈압 증가가 나타난다. 이 단계에는 압력수용체 반사(baroreceptor reflex)에 의해 부교감신경의 활동 증가하여 일시적인 서맥이 관찰된다.

② 2단계: 긴장이 지속되는 시기로 초기와 후기의 세부단계로 나눌 수 있다.

가) 초기 2단계: 심장으로 정맥혈의 유입이 감소하여 심장의 1회 박출량, 심박출량, 혈압이 감소한다. 미주신경의 긴장이 감소하면서 심박동수의 증가가 시작된다.

나) 후기 2단계: 아드레날린성 교감신경 기능을 잘 반영하는 단계로, 2단계 시작 후 4~5초 이내 나타난다. 초기 2단계의 혈압감소는 교감신경의 활성을 유도하고, 말초 혈관을 수축시켜 혈관의 저항성이 증가하면서 혈압은 초기 상태로 회복된다. 이 단계 동안 교감신경 활동의 증가 때문에 심박동수가 더 증가한다.

③ 3단계: 압력계에서 입을 떼는 순간, 긴장(strain)을 갑자기 멈추면서 시작된다. 감소된 흉곽 내 압력 때문에 폐혈관계로 혈액들이 이동하면서 수초 동안 혈압 감소가 발생한다(1~2초). 심박동수의 변화는 뚜렷하지 않다.

④ 4단계: 혈압이 서서히 증가하면서 심박동수가 감소하게 된다. 심장으로 정맥혈의 유입이 증가하고, 말초혈관이 수축되어 있는 상태에서 심박출량이 증가하여 혈압의 과도한 증가(overshoot)가 발생한다(10초 이내). 혈압의 과도한 증가는 압력수용체 반사를 통하여 서맥을 유도한다.

발살바 비는 발살바 수기 중 후기 2단계에서의 최고 심박동수와 4단계의 최저 심박동수의 비로, 4단계의 가장 긴 R-R interval과 후기 2단계에서의 가장 짧은 R-R interval의 비로 계산되기도 한다(Fig. 3). 2단계에서의 최고 심박동수는 실제로 호흡긴장이 풀린 후 1초뒤에 발생하며, 그때의 심박동수를 일반적으로 최고 심박동수로 여긴다. 최저 심박동수는 호흡긴장이 풀린 후 약 15~20초 이후에 기록된다. 발살바 비에 영향을 미치는 주 요인은 나이, 피검자의 자세, 호기 압력 및 호흡긴장의 유지기간, 약물이다.

(2) Valsalva maneuver 검사 방법

① 피검자는 눕거나 머리를 30° 정도 올린 상태로 40

Fig. 3. Schematic illustration of the typical mean arterial pressure and heart rate variations during and after the Valsalva maneuver. Valsalva ratio is the ratio of the maximal heart rate to the minimal heart rate.

mmHg로 15초 동안 mouthpiece를 분다. 부는 동안 지속적인 호기가 이루어져야 정확한 결과를 얻을 수 있음을 숙지한다.

② 이후에 부는 것을 멈추고 편안한 상태로 평상시 호흡을 한다.

③ 심전도는 mouthpiece를 붙고 있는 동안과 이후 30~45초 정도를 더 기록한다.

④ 어느 정도 휴식을 취한 후에 3회 이상 반복해서 검사를 한다.

⑤ 발살바 비가 가장 높은 경우를 채택한다. 발살바 비는 맥박당 혈압(beat to beat blood pressure)의 변화를 보면서, 이에 따른 맥박수의 변화로 계산해야 하나, 근전도 기계를 사용하는 경우 혈압의 자세한 변화를 알 수 없으므로, 가장 빠른 심박동수에서 가장 느린 심박동수로 나누어서 계산한다.

(3) 정상값

발살바 비는 나이에 반비례 하므로, 나이에 따라 정상기준이 다르다.

(4) 임상적인 의의

발살바 비는 민감하고 재현가능하며, 정량적인 방법으로 간단하고 빠르고 쉽게 구할 수 있다는 장점이 있어 자율신경기능평가에 주로 사용된다. 하지만, 맥박당 혈압(beat to beat blood pressure)을 기록하지 못하고 심박동수만 측정한다면 부교감신경 기능에 대하여 때때로 옳지 않은 결론을 내릴 수 있다. 예를 들어, 교감신경기능 부전환자에서 초기 2단계 혈압 저하가 심할 경우 심박동수가 매우 증가하게 되어, 4단계 서맥이 충분하지 않더라도 정상의 발살바 비를 얻을 수 있으며, 또는 4단계에서 혈압의 과도한 증가(overshoot)가 생기지 않아 충분한 서맥이 발생하지 않음으로 발살바 비가 낮게 측정될 수도 있다. 따라서 발살바 비를 정확하게 구하기 위해서는 혈압측정과 같이 이루어져야 한다.

5) 기립시의 심혈관계 반응(cardiovascular response to standing and 30:15 ratio)^{1-3,9,11,14,15}

기립 시 혈압변화를 연구하는 것은 아드레날린성 교감신경계의 기능을 평가할 때 사용되며, 기립시 심박동수의 변화(30:15 ratio)는 콜린성 부교감신경계의 기능을 반영한다. 진행하는 자율신경부전 증후군, 기립불안증, 체위기립빈맥증후군, 말초신경질환을 포함하여 심혈관 자율신경계를 침범하는 다양한 질환에서 유용하게 사용될 수 있다.

(1) 정상적인 반응

기립을 하면 운동반사(exercise reflex)가 발생하여 부교

감신경의 긴장이 감소하면서 심박동수가 상승하게 된다. 이외, 자세 근육(postural muscle)이 용량혈관을 압박하면서 혈액이 심장으로 이동하면서 정맥환류량과 심박출량이 증가하고, 동맥저항혈관(arterial resistance vessels)을 압박하여 혈압이 상승된다. 이후 압력수용체가 자극되어 교감신경활동이 감소되고, 혈관의 저항성이 40% 가량 저하되어 혈압이 20 mmHg까지 떨어질 수 있으며, 이는 약 6~8초 가량 지속된다. 혈압저하는 압력수용체 반사(baroreceptor reflex)를 통한 교감신경의 활성화를 유도하여 다시 한번 심박동수가 증가하게 되고, 이후 20초가량동안 점차 떨어진다(Fig. 4).

(2) 검사 방법

① 20분 동안 안정된 상태로 쉰 상태에서 기준 혈압과 심박동을 기록하고, 일어난 후에 1~3분 동안 연속적으로 심전도를 기록한다.

② 결과는 심전도 상에서 가장 긴 R-R interval과 가장 짧은 R-R interval의 비율로 평가하는데, 대개 기립 후 30번째와 15번째 박동이 이에 해당된다.

$$30:15 \text{ ratio} = (\text{longest R-R interval at about the 30th beat after standing}) / (\text{shortest R-R interval at about the 15th beat after standing})$$

(3) 정상값

정상인에서 나이가 증가할수록 감소한다.

(4) 임상적인 의의

검사가 간단하고, 하기 쉽고, 정량적이라는 장점이 있다

Fig. 4. An example of normal heart rate response to standing. (A) Initial tachycardia due to exercise reflex; (B) Tachycardia reflex to blood pressure fall; (C) Bradycardia reflex to blood pressure overshoot.

나, 기저의 병태생리가 복잡하며 재현성이 떨어지고, 민감도가 낮아 자율신경 이상이 심한 경우에만 이상으로 나온다는 단점이 있다.

고 찰

자율신경 검사는 쉽고, 안전하게 시행할 수 있지만 결과를 판독하는데 있어서 정량화가 어렵고, 주위의 여러 가지 인자들에 의해서 영향을 받기 때문에 추적 검사 시 평가가 쉽지 않다. 또한 가음성과 가양성의 결과가 잘 나타나기 때문에 판독 시 많은 주의를 요한다. 특히, 근전도 기계로 검사를 하는 경우, 특별한 장비를 필요로 하지 않는다는 장점이 있으나, 여러 가지 측면에서 제한점이 있다. 교감피부반응검사는 정량적이지 못하고, 습관화 때문에 반복적인 재생성이 부족하다. 발살바 검사에서도 발살바 비가 교감신경계의 영향을 받을 수 있는데, 연속적인 혈압측정이 동시에 이루어지기 못하기 때문에 정확한 해석이 어렵다. 기립 시에도 심박동 변화가 혈압의 변화에 영향을 받을 수 있는데, 이에 대한 평가에도 어려움이 있다. 이러한 단점을 보완하기 위하여 임상양상 및 여러 종류의 검사를 종합하여 평가를 하는 것이 중요하다.

References

1. Ravits JM: AAEM minimonograph# 48: autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve* 1997; 20: 919-937
2. Low PA, Tomalia VA, Park K-J: Autonomic function tests: some clinical applications. *J Clin Neurol* 2013; 9: 1-8
3. Park KJ: Autonomic function test. *Kor Soc Clin Neurol* 2007; 9: 13-20
4. Low PA: Testing the autonomic nervous system. In: Low PA editors. *Seminars in neurology*, New York: Thieme Medical Publishers, 2003, pp407-422
5. Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Montagna P: Sympathetic skin response. *Clin Auton Res* 2003; 13: 256-270
6. Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E: Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *BRATISL MED J* 2004; 105: 108-116
7. O'Brien I, O'Hare P, Corral R: Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Heart* 1986; 55: 348-354
8. Shields RW: Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovagal function. *Cleve Clin J Med* 2009; 76(Suppl 2): S37-S40
9. Freeman R: Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 716-730
10. Schrenzenmaier C, Singer W, Swift NM, Sletten D, Tanabe J, Low PA: Adrenergic and vagal baroreflex sensitivity in autonomic failure. *Arch Neurol* 2007; 64: 381-386
11. Low PA, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, O'Brien PC, Slezak JM: Effect of age and gender on sudomotor and cardiovagal function and blood pressure response to tilt in normal subjects. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1561-1568
12. Low PA, Singer W: Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. *Lancet Neurol* 2008; 7: 451-458
13. Pstras L, Thomaseth K, Waniewski J, Balzani I, Bellavere F: The Valsalva manoeuvre: physiology and clinical examples. *Acta Physiol (Oxf)* 2016; 217: 103-119
14. Smith JJ, Porth CM, Erickson M: Hemodynamic response to the upright posture. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 375-386
15. Borst C, Wieling W, Van Brederode J, Hond A, De Rijk L, Dunning A: Mechanisms of initial heart rate response to postural change. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1982; 243: H676-H681