

SÍNDROMES DE TAQUICARDIA ORTOSTÁTICA

J. L. DUCLA - SOARES

Serviço de Medicina 3 - Hospital de Santa Maria, Lisboa.

RESUMO

A taquicardia ortostática (TO), é um fenómeno a que podem corresponder fisiopatologias diversas. Apreciamos sucessivamente neste trabalho a regulação fisiológica da frequência cardíaca em relação com a variação postural, os mecanismos que podem conduzir ao aparecimento de TO, em particular a hipovolemia, a hipersensibilidade β -adrenérgica e a neuropatia autonómica segmentar e as atitudes terapêuticas disponíveis.

SUMMARY

Orthostatic Tachycardia Syndromes

Orthostatic tachycardia may be due to several physiologic abnormalities. Normal regulation of cardiac frequency in relation to postural changes is described; main causes of orthostatic tachycardia are described, in particular hypovolaemia, β -adrenergic hypersensitivity and segmental autonomic neuropathy. The current therapeutic attitudes are discussed.

BASES FISIOLÓGICAS

Com a mudança da posição de decúbito para o ortostatismo, a acção da gravidade tende a acumular sangue nos territórios mais baixos da rede vascular venosa: os membros inferiores e os plexos esplâncnicos. Daqui resulta uma diminuição do retorno venoso à cavidade torácica e, consequentemente, do volume de sangue intra-torácico. Está calculado que a quantidade de sangue assim acumulado possa ascender a 400 a 600 mililitros. A consequência funcional deste fenómeno é a diminuição do débito cardíaco e, consequentemente, da pressão arterial¹.

Esta mudança do regime tensional e do grau de repleção dos vasos intra-torácicos é reconhecida por receptores específicos existentes nos grandes vasos intra-torácicos e do pescoço, determinando a correspondente alteração de informação da via aferente dos reflexos respectivos^{2,3}. No que respeita aos receptores de alta pressão localizados nos grandes vasos do pescoço, a via reflexa é constituída por fibras aferentes incluídas no

glossofaríngeo e pneumogástrico, até ao Núcleo do Tracto Solitário, na medula, onde estes dados são integrados.

Em consequência são postos em marcha mecanismos compensadores, neuronais ou humorais:

1. Activação das vias eferentes simpáticas de que resulta:

- a. vasoconstrição arterial e venosa
- b. aumento da frequência cardíaca
- c. aumento do inotropismo
- d. maior reabsorção tubular da água e sódio
- e. maior secreção de renina, angiotensinogénio e aldosterona

2. Inibição da actividade vagal de que resulta:

- a. aumento da frequência cardíaca.

CONCEITO DE TAQUICARDIA ORTOSTÁTICA

Streeten, que avaliou sistematicamente o aumento da frequência cardíaca associada à mudança da posição de decúbito para ortostatismo, estabeleceu claramente os

limites de normalidade desta variação⁴. Aumentos iguais ou superiores a 28 pulsações por minuto ou determinantes de frequências cardíacas superiores a 120 pulsações por minuto são anormais, visto excederem o intervalo que compreende 95% da população de referência. Designa-se esta anomalia por *Taquicardia ortostática* (TO).

FISIOPATOLOGIA

A TO constitui uma síndrome, a que podem corresponder situações clínicas muito diversas. Surge por vezes associada a quadros de hipotensão ortostática, designados por Hipotensão Ortostática Hiperadrenérgica^{5,6}, visto estarem presentes manifestações de hiperactividade do sistema nervoso simpático, quer clínicas (TO, sudação, palidez cutânea, extremidades frias), quer laboratoriais (catecolaminas normais ou elevadas em ortostatismo).

Da análise dos processos envolvidos na regulação da pressão arterial com a passagem das posição de decúbito para ortostatismo se infere que as anomalias condicionantes de TO podem corresponder :

1. a lesões a níveis diversos deste arco reflexo
2. a anomalias dos receptores adrenérgicos e colinérgicos, cuja acção é directamente responsável pela modulação funcional dos vários órgãos efectores
3. ao grau de repleção da rede vascular, isto é, à volémia
4. à presença de mecanismos vasodilatadores capazes de contrariar a acção dos mecanismos vasoconstritores descritos

Não há nenhum estudo em que se tenha analisado a totalidade destes elementos em doentes com TO não previamente seleccionados. Os trabalhos existentes referem-se a avaliações mais ou menos dirigidas, mas sempre incompletas, de séries modestas de doentes mais ou menos seleccionados. Quer isto dizer que se ignora qual a participação real dos vários mecanismos, quer isolada quer associadamente, na fisiopatologia destes processos.

1. DISFUNÇÃO DE RECEPTORES

Em 1966 Frohlich⁷ descreveu dois doentes com percepção exagerada do coração, exagerada resposta cronotrópica a vários estímulos fisiológicos e farmacológicos, e em quem a administração de um estimulante β -adrenérgico, o isotroterenol, determinava uma desproporcionada resposta emocional. Foi então criado o conceito de *estado circulatório hiperdinâmico β -adrenérgico*. Este conceito seria consolidado em 1969, com a publicação pelo mesmo autor de 11 casos⁸ com as seguintes características:

1. clinicamente os doentes queixavam-se de palpitações, desconforto pré-cordial e taquicardia. Estes sintomas podiam ser particularmente importantes quando associados a exercício físico ou ansiedade, e determinavam graus variáveis de limitação funcional.

2. alguns doentes eram hipertensos

3. o seu índice cardíaco era elevado e a frequência cardíaca também

4. a infusão de isotroterenol determinava uma resposta cronotrópica significativamente superior à normal

5. em nove dos catorze doentes, a infusão de isotroterenol *determinou um acesso histérico quase incontroável, prontamente reversível com hidrocloreto de propranolol, mas não com placebo.*

6. em todos os doentes a administração de propranolol determinava remissão sintomática

Este conjunto de observações levou os autores a considerar a síndrome de auto-percepção cardíaca, exagerada resposta cronotrópica e circulação hipercinética, como secundária a hiperreactividade dos receptores β -adrenérgicos, cujo mecanismo não foi elucidado. Estava descrita pela primeira vez a TO como dependente de hiperreactividade β -adrenérgica.

Em 1987 Davies et al⁹ estudaram nove mulheres com prolapso da válvula mitral e sintomas de hipersensibilidade β -adrenérgica, incluindo TO. Estas doentes apresentavam respostas cronotrópicas e hipotensoras exageradas quando submetidas a infusões de isotroterenol, tal como o caso de Frohlich.

O estudo da densidade de receptores β -adrenérgicos em membranas de neutrófilos utilizando técnicas de radioligandos, e a avaliação do seu estado funcional (estados de alta e baixa afinidade), revelou que a densidade destes receptores era normal, mas que a percentagem de receptores em estado de alta afinidade era muito superior à dos indivíduos normais, o que explicava a hiperreactividade β -adrenérgica encontrada.

Polinsky, em 1981 estudou quatro doentes com TO e sem hipovolémia, mediante a infusão de noradrenalina, angiotensina (que actua como vasoconstritor directo) e tiramina (que actua determinando a libertação de noradrenalina pelas terminações simpáticas); correlacionou os níveis de noradrenalinemia atingidos com as variações tensionais observadas⁶.

Constatou que:

1. a infusão de noradrenalina determinava uma resposta tensional inferior à dos indivíduos normais

2. a infusão de angiotensina determinava uma resposta normal

3. a resposta à infusão de tiramina era também normal

Conclui tratar-se de *resposta diminuída dos órgãos efectores, resultando em respostas normais ou sub-normais às substâncias pressoras*. Em nossa opinião, o pequeno número de doentes estudados, e a pequena variação dos resultados em relação aos normais, tornam esta observação apenas provisória, carecendo de confirmação.

Robinson et al estudaram oito doentes com idades compreendidas entre os 73 e os 83 anos, com hipotensão ortostática e TO¹⁰. Verificaram que, quando comparados com controlos normais estes doentes apresentavam:

1. valores de vasopressina normais em decúbito e elevados em ortostatismo, traduzindo uma via aferente do baroreflexo íntegra
2. noradrenalina em decúbito e ortostatismo normais
3. receptores plaquetários α_2 significativamente diminuídos (426 ± 41 sites/célula contra 670 ± 68 nos normais)
4. Afinidades de "binding" dos receptores semelhantes nos doentes e normais ($Kd 69,5 \pm 27,2$ pM nos doentes contra $65,1 \pm 16,8$ pM nos normais)
5. Número de receptores β -adrenérgicos semelhantes nos linfócitos dos doentes e normais

Dada a normalidade de todos os outros parâmetros concluíram dever-se a hipotensão ortostática à diminuição do número de receptores α_2 no território vascular.

2. DIMINUIÇÃO DA VOLÉMIA

Em 1982, por Rosen e Cryer¹¹ descreveram o caso de uma doente de 32 anos, com uma história de sete anos de evolução de taquicardia acentuada, associada a palpitações, astenia, dor epigástrica, câibras nos membros inferiores, cefaleias, tonturas e sudação apenas em posição ortostática. Os seus níveis de noradrenalina eram ligeiramente superiores aos normais em decúbito, mas muito superiores aos valores de referência em ortostatismo. O estudo exaustivo desta doente evidenciou uma função renal íntegra, bem como normalidade das hormonas de regulação do metabolismo do sal e água. No entanto a volémia estava nitidamente reduzida, e a sua correcção levou à normalização dos valores de noradrenalina em decúbito e em ortostatismo, e à correcção de toda a sintomatologia prévia.

É este o primeiro caso conhecido de demonstração de TO secundária a hipovolémia idiopática.

HIPOVOLÉMIA + HIPERSENSIBILIDADE β -ADRENÉRGICA

Em 1982, Fouad et al¹² descreveram um conjunto de

11 doentes que apresentavam TO associada ou não a hipotensão ortostática, diminuição importante da volémia e uma exagerada resposta cronotrópica à infusão de isoproterenol. O estudo da função renal e das hormonas reguladoras do metabolismo da água não revelou quaisquer alterações, tendo a hipovolémia sido considerada como *idiopática*. Factos notáveis, a correcção da hipovolémia não corrigia a taquicardia ortostática, nem a terapêutica com propranolol corrigia a hipovolémia, pelo que não havia uma relação causal entre as duas anomalias demonstradas. Não foi possível identificar um mecanismo fisiopatológico que explicasse ambos os fenómenos.

Corresponde esta descrição à identificação de doentes com associação das duas fisiopatologias já descritas, e em quem não foi possível demonstrar uma relação causal entre ambas, nem uma fisiopatologia comum.

3. NEUROPATIA AUTONÓMICA SEGMENTAR

Em 1989, Hoeldtk et al¹³ estudaram quatro doentes com hipotensão ortostática simpatotónica, avaliando os potenciais simpáticos na palma das mãos e nas plantas dos pés. Estes potenciais apresentavam valores normais apenas nas plantas dos pés (amplitudes de $0,21 \pm 0,07$ mV nos doentes contra $0,70 \pm 0,1$ mV nos indivíduos normais e tempos de latência de $2,43 \pm 0,1$ ms e $2,03 \pm 0,4$ ms nos indivíduos doentes e normais, respectivamente). Nas superfícies palmares os achados não eram significativamente diferentes dos dos indivíduos normais.

Visto a baixa amplitude depender provavelmente da diminuição do número de fibras C¹⁴ e os tempos de latência prolongados de condução mais lenta nas fibras restantes¹⁵, interpretaram estas observações como decorrentes de uma neuropatia autonómica localizada, muito provavelmente de neurónios torácicos baixos e lombares, que inervam a circulação esplâncnica e dos membros inferiores.

Streeten estudou oito doentes, avaliando a distensibilidade das veias do dorso das mãos e dos pés no estado basal e no decurso de infusões de doses crescentes de noradrenalina¹⁶. A variação da distensibilidade venosa foi avaliada pela variação do calibre vascular induzida pela elevação da pressão intraluminal até 45 mmHg; estudou o mesmo fenómeno no decurso de infusões de angiotensina II. A comparação dos doentes com indivíduos normais revelou que:

1. Nos indivíduos normais, a redução da distensibilidade venosa secundária à administração de noradrenalina era idêntica nas veias das mãos e dos pés.

2. Nos doentes, a redução da distensibilidade das veias das mãos era igual à dos indivíduos normais

3. Nos doentes, a redução da distensibilidade das veias dos pés era muito superior à das veias das suas mãos e à das veias dos pés dos indivíduos normais

4. A infusão de angiotensina II determinava variações idênticas da distensibilidade venosa nos indivíduos saudáveis, quer nas mãos quer nos pés

Estes resultados indicavam hiperreflexividade do músculo liso das veias dos pés apenas em relação à noradrenalina, pelo que concluiu estar em presença de hipersensibilidade de desinervação das veias distais dos membros inferiores. Tratar-se-ia assim de desinervação anatómica ou funcional regional de território particularmente importante para a manutenção de retorno venoso ao coração e, portanto, do débito cardíaco.

Estas duas observações tornavam evidente a seguinte fisiopatologia: a existência de neuropatia autonómica segmentar levando ao aumento da capacitância dos vasos dos membros inferiores, com a consequente diminuição do retorno venoso e, portanto, do débito cardíaco. A normalidade dos restantes territórios do sistema nervoso autónomo possibilitava uma resposta adaptativa de maior intensidade do que o normal, e daí a existência de TO.

Foram descritos alguns casos em que a TO se seguia a um quadro clínico sugestivo de infecção viral²³. Dado estarem bem identificados casos de disautonomia secundários a infecção viral²⁴⁻²⁶ ou outra²⁷⁻²⁹, determinando lesões do sistema nervoso autónomo de extensão e expressão clínica variável, é plausível que alguns dos casos de neuropatia segmentar descritos possam ser formas frustas, pós-virais, de lesão do sistema nervoso simpático, envolvendo apenas os neurónios responsáveis pela inervação de vasos distais.

Também na diabetes, em alguns quadros de hipotensão ortostática se demonstrou estar em presença não de insuficiência autonómica hipoadrenérgica, mas de TO.

A identificação de diabéticos com elevação das catecolaminas foi primeiro feita por Robertson et al em 1976³⁰.

Cryer, numa avaliação sistemática prospectiva de 100 diabéticos, encontra 11 com concentrações elevadas de noradrenalina em ortostatismo, dos quais três apresentavam hipotensão postural. Não foram efectuadas avaliações segmentares da função simpática, tendo este fenómeno sido atribuído a *resistência à noradrenalina e neuropatia adrenérgica parcial*³¹.

5. VASODILATADORES

Em 1972, Streeten et al descreveram cinco doentes

com as seguintes características¹⁷:

1. Hipotensão ortostática.

2. Coloração avermelhada da pele dos membros inferiores em ortostatismo.

3. Eritema facial os flush em decúbito

4. Taquicardia ortostática.

Identificaram nestes doentes níveis elevados de bradiquinina, que demonstraram ser secundária à diminuição da enzima degradadora desta molécula, a bradiquinase I. A bradiquinina é um potente vasodilatador, cujo papel fisiológico na regulação do tónus vascular não está bem esclarecido. A elevação da sua concentração determina vasodilatação, aumento da capacitância vascular e diminuição do retorno venoso, do débito cardíaco e da pressão arterial.

Este mecanismo parece ser bastante frequente, pois numa avaliação sistemática de 159 doentes com perturbações ortostáticas da pressão arterial, este autor identificou 24 com TO, dos quais seis apresentavam níveis elevados de bradiquinina¹⁸.

6. MULTIFACTORIAL

O posicionamento em decúbito e a exposição a forças gravitacionais próximas do zero por longos períodos determina dificuldades na adaptação ao ortostatismo. A génese desta intolerância é seguramente multifactorial¹⁹:

1. Está descrita a translocação de sangue para a cavidade torácica, com a consequente diminuição dos níveis de renina, aldosterona e vasopressina secundária à estimulação de baroreceptores de alta e baixa pressão; a consequência destes dois tipos de fenómenos é o estabelecimento de maiores diurese e natriurese e, portanto, de um estado de hipovolemia.

2. Está demonstrado que a não utilização dos músculos associada ao acamamento leva, diariamente, a uma perda de cerca de 1,5% da massa muscular²⁰, sobretudo nos membros inferiores²¹. É possível que após decúbitos muito prolongados a massa muscular dos membros inferiores sofra uma redução suficiente para que o retorno venoso seja comprometido.

3. O papel das disfunções do reflexo baroreceptor identificadas nestas situações é discutível, visto que em alguns estudos estas não tinham relação directa com a taquicardia ortostática²².

Quanto ao prolapso da válvula mitral, as suas relações com os síndromes de TO estão longe de ser claras. De facto, os vários estudos publicados descrevem alterações autonómicas muito diversas, não tendo até agora sido identificado um padrão reactivo comum a todos os doentes. Este facto, acrescido ao de que a enorme maio-

ria dos doentes estudados não são escolhidos de forma arbitrária de entre os portadores da valvulopatia, mas sim referidos por queixas cardiovasculares, entre as quais é frequente a TO, leva alguns autores³² a considerarem não existir um quadro disautonómico próprio do prolapso da válvula mitral, mas apenas associações fortuitas entre a valvulopatia e as patologias autonómicas descritas.

CLASSIFICAÇÃO

À luz destas observações, podemos esquematizar da seguinte forma as causas de TO (*Figura 1*)

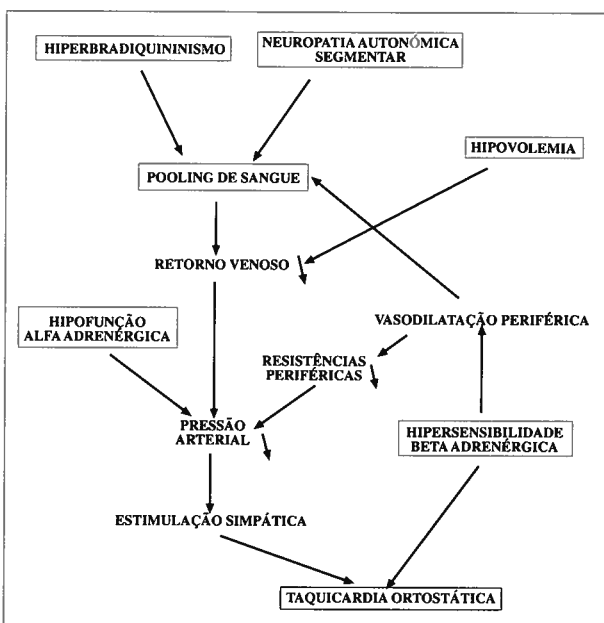


Figura 1- Fisiopatologia da Taquicardia Ortostática

1. Hipersensibilidade β -adrenérgica
2. Hiposensibilidade α -adrenérgica
3. Disfunção do baroreflexo ?
4. Hipovolemia
 1. idiopática
 2. secundária
5. Sequestro de sangue na circulação periférica
 - a. Neuropatia autonómica segmentar
 1. idiopática
 2. secundária
 1. pós infecção viral
 2. diabetes
 - b. Hiperbradiquininismo
6. Hipersensibilidade β -adrenérgica + Hipovolemia idiopática

Parece provável que a eventualidade identificada em 6. corresponde a uma entidade autónoma e real. De facto,

não foi possível até ao momento estabelecer uma relação causal entre a hipovolemia e a hipersensibilidade β -adrenérgica. Os quadros de hipovolemia crónica deveriam determinar uma estimulação acrescida das vias simpáticas eferentes, cuja acção previsível sobre os receptores β -adrenérgicos seria a de induzir a diminuição do seu número. Nestas condições não seria de esperar a existência de hipersensibilidade à administração de agonistas β -adrenérgicos. Inversamente, a hiperactividade β -adrenérgica primária deveria também ser acompanhada de hiporeactividade à administração dos agentes β -adrenérgicos.

SEMIOLOGIA

Do ponto de vista semiológico, a síndrome é identificada pela observação simultânea de hipotensão e taquicardia em ortostatismo, ou de apenas desta última. De facto a hipotensão ortostática pode não ocorrer nos casos em que a TO é suficientemente compensadora da baixa de resistências periféricas distais ou do retorno venoso. Com frequência estão presentes outros sinais de hiperactividade simpática, como a sudorese, as extremidades frias, a palidez cutânea e, mais raramente os tremores mais ou menos generalizados e quadros de marcada ansiedade. Quando secundária a vasodilatação por hiperbradiquininemia estão presentes a descoloração violácea das extremidades pendentes e tendência para a coloração avermelhada da face.

A avaliação do grau de hidratação das mucosas e do turgor cutâneo não é suficiente para avaliar da possibilidade de hipovolemia, mesmo em casos de depleção importante. Também os valores de hemoglobina e do hematócrito são frequentemente normais, sendo imprescindível a determinação da volémia e da massa eritrocitária total com métodos de diluição, isotópicos ou não.

TERAPÊUTICA

Devido à raridade destas situações e à falta de estudos randomizados e duplamente cegos, muitas das indicações terapêuticas são tomadas após observações de casos isolados ou por analogia com outras patologias afins.

A terapêutica difere conforme a fisiopatologia em causa:

1. Meias elásticas subidas até ao rebordo costal comprimem as veias dos membros inferiores, e provavelmente os plexos venosos abdominais, determinando um maior retorno venoso ao coração. São provavelmente eficazes em todas as causas de TO.

2. No caso de hipovolemia, a sua normalização pode

ser efectuada rapidamente com a administração de sôro fisiológico ou, de forma menos rápida, com 9 α -fluorohidrocortisona associada a uma ingestão liberal de sódio.

Tanto quanto sabemos, nunca foi utilizada a eritropoietina nestas síndromas, embora a sua acção correctora de hipotensão ortostática tenha sido demonstrada em alguns casos de hipofunção adrenérgica com anemia associada.

3. No caso de hipersensibilidade β -adrenérgica a terapêutica com β -bloqueantes é muito eficaz. Na nossa experiencia pessoal utilizámos o propranolol em doses de 30 a 60 miligramas diários, em três tomas. A sua utilidade foi demonstrada em casos com hipovolémia demonstrada e com duvidosa neuropatia segmentar²³.

4. Os vasoconstritores, como a ergotamina inalada na dose de 0,72mg ou a dihidroergotamina sub-cutânea na dose de 11mg/Kg diminuem a TO 5. O octreótido é um análogo da somatostatina com acção vasoconstritora sobre o território esplâncnico. A sua administração faz-se por via sub-cutânea na dose de 1,4mg/Kg. A sua utilidade foi demonstrada em casos com hipovolémia demonstrada e com duvidosa neuropatia segmentar²³.

BIBLIOGRAFIA

1. WITZLEB E: Functions of the vascular system. In Schmidt R F, Thews G (Editores): Human physiology, 2ª edição, Springer-Verlag, Berlin 1989:480-542
2. GUYTON A C: Arterial pressure regulation: O. Rapid pressure control by nervous reflexes and other mechanisms. In: Guyton A C: Textbook of medical physiology. 7ª edição. Londres, W B Saunders Company 1986:244-56
3. SHEPHERD R F, SHEPHERD J T: Control of blood pressure and the circulation in man. In Bannister R (editor): Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system. 2ª edição. Oxford, Oxford University Press 1988:80-96
4. STREETEN D H P, ANDERSON G H, RICHARDSON R, THOMAS F D: Abnormal orthostatic changes in blood pressure and heart rate in subjects with intact sympathetic nervous function: Evidence for excessive venous pooling. *J Lab Clin Med* 1988;111:326-35
5. CHRISTLIEB A R, JANKA H-U, KRAUS B e col: Vascular reactivity to angiotensin II and to norepinephrine in diabetic subjects. *Diabetes* 1976; 61(Suppl 1):213-24
6. POLINSKY R J, KOPIN I J, EBERT M H, WEISE V: Pharmacologic distinction of different orthostatic hypotension syndromes. *Neurology* 1981;31:1-7
7. FROHLICH, ED DUSTAN HP, PAGE IH: Hyperdynamic Beta-Adrenergic Circulatory State. *Arch Intern Med* 1966;117:614-619
8. FROHLICH ED, TARAZI RC, DUSTAN HP: *Arch Intern Med* 1969;123:1-7
9. DAVIES A O, MARES A, POOL J L, TAYLOR A A: Mitral valve prolapse with symptoms of beta-adrenergic hypersensitivity Beta₂-adrenergic receptor supercoupling with desensitization on isoproterenol exposure. *Am J Med* 1987;82:193-201
10. ROBINSON B J, STOWELL L I, JOHNSON R H, PALMER K T: Is orthostatic hypotension in the elderly due to autonomic failure? *Age and Ageing* 1990;19:288-96.
11. ROSEN SG, CRYER PE: Postural tachycardia syndrome. Reversal of sympathetic hyperresponsiveness and clinical improvement during sodium loading. *Am J Med* 1982;72:847-850
12. FOUAD FM, TADENA-HOME L, BRAVO EL, TARAZI RC: *Ann Intern Meds* 1986;104:298-303
13. HOLDTKE R D, DWORKIN G E, GASPAS S R, ISRAEL B C: Sympathetic orthostatic hypotension: a report of four cases. *Neurology* 1989;39:34-40
14. SHAHANI B T, HALPERIN J J, BOULU P, COHEN J: Sympathetic skin response: a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:536-42
15. KNEZEVIC W, BAJADA S: Peripheral autonomic surface potential: a quantitative technique for recording sympathetic conduction in man. *J Neurol Sci* 1985;67:239-51
14. STREETEN D H: Pathogenesis of hyperadrenergic orthostatic hypotension. Evidence of disordered venous innervation exclusively in the lower limbs. *J Clin Invest* 1990;86:1582-8
16. STREETEN D H P, KERR L P, KERR C B et al: Hyperbradykininism: a new orthostatic syndrome. *Lancet* 1972;1048-53)
17. STREETEN D H P, KERR L P, KERR C B: Hyperbradykininism: a new orthostatic syndrome. *Lancet* 1972;2:1048-53
18. STREETEN D H P: Orthostatic disorders of the circulation. Mechanisms, manifestations and treatment. New York, Plenum Medical Book Company, 1987.
19. SCHONDORF R, LOW P A: Idiopathic postural tachycardia syndromes. In Low P A (Editor): Clinical autonomic disorders. Evaluation and management. Boston, Little Brown and company 1993:641-52
20. MULLER E A: Influence of training and of inactivity on muscle strength. *Arch Phys Med Rehabil* 1970;51:449-62
21. GREENLEAF J E, VAN BEAUMONT W, CONVERTINO V A, STARR J: Handgrip and general muscular strength and endurance during prolonged bedrest with isometric and isotonic leg exercise training. *Aviat Space Environ Med* 1983;54:696-700
22. CONVERTINO V A: Head down bed rest impairs vagal baroreflex responses and provokes orthostatic hypotension. *J Appl Physiol* 1990;68:1458-64
23. HOELDTKE R D, DAVIS K M: The orthostatic tachycardia syndrome: evaluation of autonomic function and treatment with octreotide and ergot alkaloids. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:132-9
24. LOW P A, FEALEWY R D, SHEPS S G, SU W P, TRAUTMANN J C, KUNTZ N L: Chronic Idiopathic anhidrosis. *Ann Neurol* 1985;18:344-8
25. NEVILLE B G R, SLADEN G E: Acute autonomic neuropathy following primary herpes simplex infection. *J Neurol Neurosurg Psych* 1984;47:648-50
26. VASSALLO M, CAMILLIERI M, CARON B L, LOW P A: Gastrointestinal motor dysfunction in acquired selective cholinergic dysautonomia associated with infectious mononucleosis. *Gastroenterology* 1991;100: 252-8
27. PARK D M, JOHNSON R H, CREAN G P, ROBINSON J F: Orthostatic hypotension in bronchial carcinoma *Br Med Jour* 1972;3:510-1
28. APPENZELLER O, KORNFELD M, Acute pandysautonomia. Clinical and morphologic study. *Arch Neurol* 1973;29:334-9
29. LOW P A, DYCK P J, LAMBERT E H, BRIMIJOIN W S, TRAUTMANN J C, MALAGELADA J R, FEALEY R D, BARRET D M: Acute panautonomic neuropathy *Ann Neurol* 1983;13:412-7
30. ROBERTSON R P, HALTER J B, PORTE D J: A role for Alpha-adrenergic receptors in abnormal insulin secretion in diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1976;57:791-7
31. CRYER P E, SILVERBERG A B, SANTIAGO, J V, SHAH S D: Plasmacatecholamines in diabetes. The syndromes of hypoadrenergic and hyperadrenergic postural hypotension. *Am J Med* 1978;64:407-16