

3 11282



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

FUNCION AUTONOMA Y VERTIGO

T E S I S

Que para obtener el grado de
DOCTORA EN CIENCIAS

no docces
presenta

291386

KATHRINE JAUREGUI RENAUD

México, D. F. 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

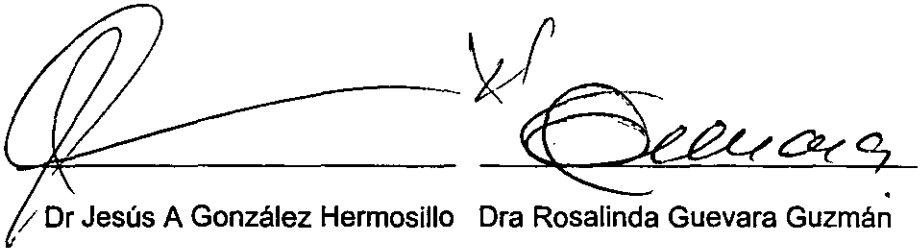
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TUTOR ACADÉMICO




Dr José Dante Amato Martínez

MIEMBROS DEL COMITE TUTORAL



Dr Jesús A González Hermosillo Dra Rosalinda Guevara Guzmán

RESPONSABLE



Dr Onofre Muñoz Hernández

ÍNDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	
Relación del sistema vestibular con el sistema nervioso autónomo	4
Función vestibular y vértigo	4
Estímulo vestibular térmico	5
Estímulo vestibular rotatorio	5
Estudios clínicos en pacientes con vértigo espontáneo	6
Sistema nervioso autónomo y sistema cardiovascular	7
Pruebas de reflejos cardiovasculares	7
Variabilidad del ciclo cardíaco y de la presión arterial	8
Análisis espectral de los intervalos RR	10
Vértigo y función autónoma	10
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	11
RESUMEN DE MÉTODOS Y RESULTADOS	
Estudio I	13
Estudio II	15
Estudio III	17
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	
Conclusiones	20
Influencia de la actividad vestibular sobre el ritmo respiratorio	20
Influencia de la falla vestibular súbita en pruebas de reflejos cardiovasculares	22
REFERENCIAS	24
ANEXOS	28
Documentos en referencia	
- Jáuregui-Renaud K, Bronstein AM, Yarrow K, Gresty MA. Effects of caloric stimulation on heart rate and blood pressure variability and respiratory frequency. Brain Res Bull 2000;53:17-23.	
- Jáuregui-Renaud K, Reynolds R, Bronstein AM, Gresty MA. Respiratory responses of normal and vestibular defective subjects to rotation in the yaw and pitch planes. Neurosc Lett 2001;298:17-20.	
- Jáuregui-Renaud K, Hermosillo GA, Márquez M, Ramos Aguilar F, Hernández Goribar M, Cardenas M. Repeatability of heart rate variability during simple cardiovascular reflex test on healthy subjects. Arch Med Res 2001;32:21-26.	
- Jáuregui-Renaud K, Hermosillo GA, Gómez A, Márquez M, Bronstein AM. Abnormal cardiovascular response in vertigo due to acute unilateral vestibular failure. En preparación.	

FUNCIÓN AUTÓNOMA Y VÉRTIGO

Alumna:

Kathrine Jáuregui Renaud¹

Comité Tutorial:

Dr J Dante Amato Martínez²

Dr J Antonio González Hermosillo³

Dra Rosalinda Guevara Guzmán⁴

Asesor:

Dr Adolfo M Bronstein⁵

1. Unidad de Investigación Médica del Hospital General del Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F.

2. Coordinación de Investigación Médica, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F.

3. Departamento de Electrofisiología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México D.F.

4. Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F.

5. Medical Research Council, Human Movement and Balance Unit, Section of Neuro-otology, Institute of Neurology, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK

RESUMEN.

Para analizar la influencia de la presencia de vértigo sobre la modulación autónoma de la función cardiovascular, se estudiaron las respuestas cardiovascular y respiratoria a los estímulos térmico y rotatorio (en la oscuridad) de sujetos sin enfermedad y la respuesta a pruebas simples de reflejos cardiovasculares de sujetos con neuritis vestibular, en fase aguda. La modulación autónoma se evaluó mediante mediciones de la respiración, de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, así como por la variabilidad de los intervalos entre ondas R consecutivas del electrocardiograma y de la presión arterial.

En un primer estudio, mediante la irrigación del conducto auditivo externo a 30°C, se indujo vértigo a 7 sujetos jóvenes (25 - 34 años de edad), 6 de ellos sin enfermedad vestibular y un paciente con falla vestibular bilateral idiopática. La irrigación se efectuó tanto con respiración espontánea como con respiración guiada por un metrónomo (0.25 Hz). Comparando períodos de 2 minutos antes y después del estímulo, se identificaron los cambios en la frecuencia cardíaca, en la presión arterial, en la frecuencia respiratoria y en las características espectrales de la variabilidad de los intervalos RR y de la presión arterial. En los sujetos sin enfermedad, pero no en el paciente, y sólo durante la respiración espontánea, aumentó la densidad de la potencia espectral de las frecuencias de 0.15 a 0.4 Hz de los intervalos RR ($p < 0.05$) y de 0.04 a 0.4 Hz de la presión arterial media ($p < 0.05$). Cambios que se asociaron a un aumento en la frecuencia respiratoria ($p < 0.05$). Los resultados sugieren influencia de la actividad vestibular en la modulación autónoma cardiovascular mediante modificaciones del patrón respiratorio.

Para corroborar este hallazgo, 15 sujetos adultos (22-57 años), 12 sin enfermedad y 3 con falla vestibular bilateral idiopática, en la oscuridad, fueron expuestos a rotación a velocidad constante a 60°/s de todo el cuerpo, con la cabeza en diferentes posiciones: I. erguida para rotación a través de un eje próximo al vértex; II. inclinada para rotación a través de un eje próximo al eje inter-aural, en dirección hacia el frente y III. misma posición que en II. pero con rotación hacia atrás. Sólo durante la rotación en el plano sagital, en los sujetos sin enfermedad pero no en los pacientes, se observó aumento en la frecuencia respiratoria ($p < 0.05$) por disminución del intervalo entre inspiraciones consecutivas ($p < 0.05$). No se observaron cambios a la detención de la rotación. Los resultados sugieren influencia de la actividad de los conductos semicirculares verticales, aunados a la somato-sensación, sobre el ritmo respiratorio.

La influencia del vértigo espontáneo sobre la función cardiovascular se estudio aplicando en 2 ocasiones, con intervalo de dos semanas, las pruebas de cambio activo de postura e inmersión de una mano en agua fría, con respiración rítmica (0.2 Hz). Participaron 7 pacientes (27 - 52 años de edad) con neuritis vestibular en fase aguda y 7 sujetos sin enfermedad (27 - 49 años). Aunque en un estudio preliminar se identificó que la repetibilidad de ambas pruebas es mayor al 90%, sólo en la evaluación inicial los pacientes mostraron respuestas anormales al ortostatismo y a la inmersión de la mano en agua fría. Dos semanas después, estas respuestas fueron similares a las del grupo control. Los hallazgos sugirieron hipo-reactividad simpática durante la fase aguda de falla vestibular, periférica, súbita y unilateral.

Los resultados de estos estudios señalan que el sistema vestibular participa, con otros sistemas, en el control para mantener la homeostasis durante el movimiento y los cambios de postura.

Palabras clave: *vértigo, función vestibular, función autonoma, reflejos cardiovasculares.*

SUMMARY.

To assess the autonomic modulation of the cardiovascular function during vertigo, respiration and cardiovascular responses of healthy subjects were investigated after caloric stimulation and constant velocity rotation, in the dark; also simple cardiovascular reflex tests were performed on patients with acute, unilateral, vestibular failure. The autonomic modulation was evaluated by changes on heart rate, blood pressure, heart rate variability (HRV) and blood pressure variability (BPV).

The HRV, BPV and respiratory frequency were measured by spectral analysis in 7 young subjects (25 - 34 years old), 6 healthy humans and one labyrinthine defective patient during cold (30°C) stimulation. Irrigation to each ear was delivered under two different breathing conditions: I. spontaneous breathing and II. breathing paced with a metronome (0.25 Hz). In the normal subjects, just during spontaneous breathing, the caloric stimuli induced a significant increase in the absolute magnitude of the power spectrum density at 0.15 to 0.4Hz of HRV and at 0.04 to 0.4. Hz of mean BPV ($p < 0.05$). These responses were related to an increase of the respiration frequency ($p < 0.05$) and were not evident in the patient. The results show that caloric vestibular stimulation can produce changes in the cardiovascular function through modification of the ongoing pattern of respiration.

To further study this finding, respiration, heart rate, arterial blood pressure and skin blood flow were measured in 15 subjects, 12 healthy subjects (22 to 52 years old) and 3 labyrinthine defective patients (38 to 57 years old) during 60°/s velocity steps in the dark, while seated on a motorized rotating chair. Rotation was performed under three conditions: I. head vertical (axis of rotation through the vertex); II. head tilted chin down to the chest by at least 60°, with face rotated laterally so that one ear was down (axis of rotation close to the inter-aural axis), the direction of rotation was face forwards; III. head tilted as in condition II. but with rotation backwards. The respiratory pattern of the healthy subjects showed significant changes related to rotation in the pitch plane, which were not evident in the patients. Healthy subjects showed an increase of the respiratory frequency related to a decrease of the interval between inspirations ($p < 0.05$). Stopping responses were non consistent. These results suggested an influence of angular motion in the pitch plane of the head on the respiratory drive of healthy human beings.

Responses to active change of posture and cold hand test were assessed during metronome-paced breathing, in 7 patients (27-53 years old) during the acute phase of a unilateral peripheral vestibular lesion and in 7 healthy volunteers (27-48 years old). The assessment was repeated at 2 weeks follow up. Patients tested in the acute phase showed, on standing up, a smaller increase in the low/ high frequency ratio of heart rate variability and a decrease in systolic blood pressure ($p < 0.01$ and $p < 0.05$ respectively in comparison to normal controls). During the cold hand test, there was a smaller increase in systolic and diastolic blood pressure in the patients ($p < 0.05$). The differences observed between patients and controls in the acute vestibular phase were not present on follow up. The results showed abnormal cardio-vascular responses to autonomic challenges in patients with an acute vestibular failure.

These results support that the vestibular system participates on the multi-system control of homeostasis during movement and postural changes.

Key words: *vertigo, vestibular function, autonomic function, cardiovascular reflex.*

INTRODUCCIÓN

Relación del sistema vestibular con el sistema nervioso autónomo

Los cambios en la actividad de los receptores vestibulares, en condiciones como la cinetosis, generalmente se asocian a síntomas que se atribuyen al sistema nervioso autónomo (ej. náusea, sudación y alteraciones gastro-intestinales). Estos síntomas también se presentan en situaciones clínicas relacionadas a disfunción vestibular periférica o central, como el vértigo espontáneo por lesión vestibular unilateral de presentación súbita. Estudios anatómicos y fisiológicos han demostrado que existen relaciones entre las vías del sistema vestibular y las vías del sistema nervioso autónomo (Balaban 1998, Yates 1998). También, investigaciones recientes sugieren que la respuesta de receptores vestibulares a la aceleración lineal es importante para el control de la actividad motora tanto somática como autónoma (Balaban 1999).

Desde principios de este siglo, experimentos realizados en animales mostraron que la estimulación del laberinto puede inducir cambios en la presión arterial sistémica (Spiegel 1946). En gatos, se ha observado que el sistema vestibular puede modular la actividad simpática (Yates 1992) e influir en la respuesta vasomotora a los cambios de postura en el plano sagital (Doba & Reis 1974, Jian 1994). En seres humanos, la evidencia sugiere que la información otofónica y de los mecano-receptores del cuello podría ser importante para mantener el flujo sanguíneo de las extremidades durante el ortostatismo (Ray 1997, Shortt 1997, Normand 1997, Yates 1999).

Función vestibular y vértigo

La palabra vértigo (latín *vertere*) se utiliza para identificar la presencia de alucinación de movimiento. El sistema vestibular periférico incluye a los cinco órganos sensoriales del laberinto vestibular y al nervio vestibular de cada oído, con actividad espontánea continua (Gacek 1982). Estos receptores envían su información a estructuras del sistema nervioso central, en donde por un sistema complejo de conexiones se utiliza la información de ambos laberintos para identificar la orientación de la cabeza en el espacio y la aceleración y dirección de sus movimientos. Cuando se presenta una asimetría del índice de descarga de los aparatos vestibulares derecho e izquierdo se produce una sensación de movimiento. Si esta información es incongruente con la que proviene de otros sistemas sensoriales se presenta el vértigo. Ante enfermedad vestibular, el vértigo puede ser espontáneo o ser provocado por situaciones específicas como los cambios de postura.

En sujetos con y sin enfermedad, el vértigo también puede ser inducido por un estímulo vestibular asimétrico. La inducción de vértigo se utiliza regularmente en la práctica clínica de la neuro-otología, con el fin evaluar los reflejos vestibulares y opto-vestibulares, mediante pruebas estandarizadas.

Estímulo vestibular térmico

La presentación de manifestaciones autónomas relacionadas a cambios en el tono vestibular es variable. Durante la evaluación clínica para el diagnóstico de enfermedades neuro-otológicas se utiliza el estímulo vestibular unilateral mediante cambios térmicos del hueso temporal (prueba calórica). Este es un estímulo no fisiológico capaz de inducir vértigo. En algunos sujetos la aplicación de la prueba calórica está limitada por la presencia de manifestaciones autónomas, en tanto que en otros individuos se induce vértigo sin otras molestias. Costa y colaboradores (1995), mediante irrigación del conducto auditivo externo, indujeron manifestaciones vestibulares y autónomas (náusea y vómito) a un grupo de voluntarios. En estos sujetos, las mediciones seriadas de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y de los niveles séricos de nor-epinefrina, durante y después del estímulo, no se modificaron en forma significativa. El monitoreo de la actividad eferente simpática del nervio peroneo tampoco mostró modificaciones. Pero la ausencia de cambios en los marcadores de la función cardiovascular no se consideró como concluyente porque no se estudió la variabilidad de los mismos, indicador de la modulación autónoma sobre la función cardiovascular (Bernston 1997). En otro estudio, Cui y colaboradores (1997), mediante microneurografía, identificaron un aumento de la actividad simpática del nervio tibial de sujetos sin enfermedad vestibular expuestos a irrigación del conducto auditivo externo con agua a 10°C, pero una respuesta similar se presentó en los mismos sujetos con la inmersión de una mano en el agua fría.

Estímulo vestibular rotatorio

La función de los conductos semicirculares también se puede explorar mediante la rotación de la cabeza en diferentes planos (axial, sagital, frontal o combinación de estos). Este es un estímulo bilateral que simula las condiciones naturales que modifican la actividad vestibular. Se efectúa exponiendo al sujeto a rotación alterna (activa o pasiva) o a rotación continua. En 1998, Convertino y colaboradores utilizaron este tipo de estímulo con el propósito de investigar la posible asociación entre cambios en la actividad de los conductos semicirculares horizontales y el baro-reflejo por cambios en los intervalos entre ondas R (RR). Sujetos sin antecedentes de enfermedad fueron expuestos a rotación sinusoidal de todo el cuerpo, en el plano axial, al mismo tiempo que se les aplicaba presión graduada en el cuello, mediante un cojinete cervical.

Los investigadores identificaron cambios en los intervalos RR asociados a la rotación, que interpretaron bajo el supuesto de que la actividad parasimpática aumentaba durante la rotación de la cabeza. Sin embargo, el estudio no mostró evidencia de cambios en dicha actividad.

En otro estudio, Ray y colaboradores (1998) evaluaron a sujetos sin enfermedad vestibular mientras estos efectuaban rotación activa de la cabeza en el plano axial. Los autores no identificaron cambios significativos (inducidos por el movimiento) en la presión arterial, en la frecuencia cardíaca, ni en la actividad simpática del nervio tibial y de la piel. Sin embargo, la metodología que se utilizó en el estudio sólo permitió explorar el efecto de la combinación de aceleración angular y lineal en el plano axial de la cabeza; en tanto que, los estudios en animales han sugerido que la influencia vestibular en la función autónoma se presenta particularmente cuando se efectúan movimientos en el plano sagital.

Estudios clínicos en pacientes con vértigo espontáneo

En la práctica clínica, es frecuente observar síntomas del sistema nervioso autónomo en relación con alteración de la función vestibular, pero la intensidad y persistencia de estas manifestaciones varía. En seres humanos y en animales, la sección de un nervio vestibular produce nistagmus y latero-pulsión, que durante los primeros días en los seres humanos se acompañan de vértigo con náusea y/o vómito hasta en el 80% de los casos y de diaforesis en menos del 25% de los mismos (Silvoniemi 1988, Böhmer 1996). Estas manifestaciones suelen desaparecer o pueden sólo disminuir durante la evolución de la enfermedad. En el caso particular de los pacientes con neuronitis vestibular, alteración que implica una lesión laberíntica, unilateral y aguda, los síntomas sólo persisten una semana en aproximadamente 70% de los pacientes y dos semanas en menos del 5% de los mismos (Silvoniemi 1988).

En un informe publicado en japonés, Kawasaki (1993) refirió que pacientes con vértigo de etiología variada pueden presentar supresión de la respuesta simpática durante la prueba de inclinación pasiva con la cabeza hacia arriba. El autor evaluó la respuesta simpática al reto ortostático mediante los cambios que se presentaron en la variabilidad de la frecuencia de la onda del pulso arterial de un dedo. Pero las conclusiones del estudio no se consideraron como válidas, porque las mediciones de la variabilidad se efectuaron sin seguir las recomendaciones internacionales para el registro, análisis e interpretación de la variabilidad en el dominio de frecuencias (Task Force 1996).

En un segundo estudio publicado en japonés, Seki (1997) evaluó la variabilidad de la presión arterial en un grupo de 90 pacientes con antecedente de padecer vértigo asociado a disfunción autónoma y un grupo control de 25 sujetos sin enfermedad vestibular ni autónoma. Los resultados mostraron actividad simpática más variable en los pacientes que en los sujetos del grupo control. Sin embargo, la fuerza de estos hallazgos se vio deteriorada porque se utilizó como marcador de la función simpática a la razón de la potencia espectral, obtenida con análisis lineal, de las frecuencias bajas y las frecuencias altas de series temporales de menos de dos minutos de duración, período en el que los métodos utilizados no permiten evaluar de forma confiable la potencia espectral de las frecuencias bajas (Task Force 1996).

Sistema nervioso autónomo y sistema cardiovascular

Pruebas de reflejos cardiovasculares

Las pruebas que utilizan los reflejos cardiovasculares como marcadores de la función autónoma han sido ampliamente utilizadas durante las últimas décadas (Greenwood 1997). Las pruebas sencillas evalúan los cambios de la frecuencia cardíaca y/ o de la presión arterial a estímulos como la respiración profunda (Araujo 1992) o la exposición al frío (McCardle 1992). Otras pruebas utilizan estímulos complejos para inducir las respuestas cardiovasculares, como la inclinación pasiva del cuerpo, la aplicación de presión negativa en las extremidades inferiores o la administración de fármacos (Lindqvist 1990, Piha 1991, Low 1992). Los protocolos de evaluación clínica, con una o varias pruebas, constituyen instrumentos útiles para el diagnóstico clínico de dis-autonomía (Piha 1991).

El equilibrio relativo entre el predominio vagal o no vagal de la modulación del sistema cardiovascular, es una característica que permite la adaptación del organismo a situaciones diversas. Cuando se somete a un individuo a estrés, psicológico o físico, se activa al sistema simpático. Este sistema induce un aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. La inmersión de una mano en agua fría es una forma ampliamente usada para estudiar esta respuesta (LeBlanc 1975, McClean 1992, Taverner 1996). En otras situaciones, para mantener la presión arterial se requiere modificar la actividad cardíaca. La modulación autónoma del sistema cardiovascular es un mecanismo importante para amortiguar los posibles cambios debidos a modificaciones de la postura (Cooke 1999), durante los cuales se ha propuesto que intervienen reflejos denominados vestibulo-simpáticos (Normand 1997, Ray 1997, Shortt 1997).

Por este motivo, la inclinación pasiva de todo el cuerpo y el cambio activo de postura del decúbito a la posición sedente y al ortostatismo, constituyen pruebas que evalúan el funcionamiento del sistema nervioso autónomo (Low 1993). La adaptación a la posición erguida se puede estudiar en el tiempo, por cambios que se presentan en la presión arterial y en la frecuencia cardiaca y/ o por la variabilidad de ambas mediciones en el dominio de frecuencias (Jasson 1997, Sloan 1997).

Variabilidad del ciclo cardiaco y de la presión arterial

Actualmente se aceptan como métodos complementarios y no invasivos para estudiar el control que el sistema nervioso autónomo ejerce sobre el sistema cardiovascular, a la medición de la variabilidad de los intervalos RR y de la presión arterial (Omboni 1997). Los intervalos RR y la presión arterial sufren fluctuaciones rítmicas y no rítmicas, como resultado de la interacción entre los estímulos ambientales y los mecanismos para el control cardiovascular. El estudio de estas variaciones puede efectuarse de diferentes maneras (Task Force 1996). El cálculo de promedios y desviación estándar es una medida de variabilidad durante un período de registro. Sin embargo, la descripción de variación sólo en función del tiempo no es completa. Los fenómenos que varían también pueden ser descritos como la suma de componentes oscilatorios, definidos por su amplitud y frecuencia. El estudio de la variabilidad, en el dominio de frecuencias, utiliza técnicas espectrales para analizar los registros del electrocardiograma y/ o de la presión arterial. Mediante el mismo se identifica la potencia relativa de las diferentes frecuencias participantes, en componentes sinusoidales individuales (Bernston 1997).

El análisis espectral de la variabilidad de los intervalos RR y de la presión arterial son marcadores de la modulación parasimpática y simpática de la actividad cardiovascular (Malliani 1991, Grasso 1997). El componente de frecuencia alta de la variabilidad de los intervalos RR, alrededor de 0.25 Hz (de 0.15 a 0.4 Hz), se ha relacionado a la respiración y a la actividad vagal eferente (Grossman 1991, Hayano 1994). El componente de frecuencia baja de los intervalos RR, alrededor de 0.1 Hz (de 0.04 a 0.15 Hz), se considera relacionado a factores neuro-humorales asociados con el reflejo baro-receptor, a influencia parasimpática y a mecanismos de control central (Task Force 1996, Piepoli 1997, Cooley 1998). Este último se ha utilizado como un indicador de las influencias tanto simpática como parasimpática sobre el ritmo cardiaco (Task Force 1996). En tanto que, las oscilaciones de baja frecuencia de la presión arterial sistólica (de 0.04 a 0.15 Hz) se han asociado a los cambios rítmicos de la actividad vasomotora, probablemente mediados por el asa simpática del reflejo baro-receptor (Grasso 1997).

La interpretación fisiológica de las oscilaciones de los intervalos RR de frecuencia muy baja aún no es clara, aunque la evidencia sugiere que estos dependen principalmente de la actividad parasimpática (Taylor 1998).

La variabilidad de los intervalos RR es el resultado de la influencia de muchos factores, tanto individuales como ambientales. Entre los factores fisiológicos destaca la respiración (Al-Ani 1996, Laude 1995, Novak 1993). Entre otros factores se deben considerar a la edad, el sexo (Laitinen 1998, Ryan 1994) y la potencia aeróbica (Kenney 1985).

Las características de la respiración se relacionan a las modificaciones que presentan los intervalos RR (Novak 1993). Para un volumen respiratorio determinado, el intervalo RR aumenta al disminuir la frecuencia respiratoria. La frecuencia cardíaca varía con las fases de la respiración, aumenta con la inspiración y disminuye durante la espiración. Se ha propuesto que los efectos de la respiración en el sistema intra-torácico de baja presión y/ o en el volumen de eyección del corazón podrían producir fluctuaciones en la presión arterial, asociada a cambios subsecuentes en el intervalo RR. Sin embargo, se ha observado que las oscilaciones de alta frecuencia del intervalo RR pueden contribuir a las oscilaciones de alta frecuencia de la presión arterial (Cooley 1998, Taylor 1996). También se conoce que la respiración influye en la modulación vagal y simpática del ritmo cardíaco por disminución del tono vagal durante la inspiración (Novak 1993). Por estos motivos, cuando se estudia la variabilidad de los intervalos RR es importante considerar los cambios simultáneos de la respiración.

La repetibilidad de las mediciones que se analizan en el dominio de frecuencias depende de las características del estudio (Pitzalis 1996), las condiciones iniciales de cada sujeto (Tsuji 1996) y aún de la hora del día a la que se realizan los registros (Furtan 1990). En individuos sanos, en condiciones de reposo, se ha observado que los índices utilizados para el análisis espectral de las variaciones de los intervalos RR son reproducibles en períodos de hasta un mes (Dimier-David 1994). En situaciones de investigación clínica se ha informado de una reproducibilidad satisfactoria de los resultados durante períodos de hasta una semana (Cloarec-Blanchard 1997), pero no hay informes clínicos sobre la reproducibilidad en períodos más prolongados. Además, se ha identificado que la repetibilidad adecuada de las mediciones de la potencia espectral de la banda de frecuencias altas solo se presenta en condiciones de respiración controlada (Pitzalis 1996).

Análisis espectral de los intervalos RR

Cuando se investigan periodos de corta duración es preferible que se efectúe el análisis de la variabilidad de los intervalos RR en el dominio de frecuencia, con métodos lineares o no-lineares (Task Force 1996). Para el análisis mediante métodos lineares, los cálculos se pueden efectuar a partir de la duración de los intervalos RR *versus* el número de latidos progresivos (Tacograma); o a partir de la interpolación de series discretas de eventos (series temporales) para obtener una señal continua en función del tiempo; o bien, mediante la cuenta unitaria de las pulsaciones en función del tiempo, que corresponden a cada complejo QRS reconocido. Para estandarizar el procesamiento de datos se ha sugerido que se utilice el tacograma de los intervalos RR con métodos paramétricos, o la interpolación con muestreo regular de las series temporales con métodos ya sea paramétricos o no-paramétricos. La aplicación de cualquiera de ambas opciones requiere que el registro se efectúe durante un intervalo de al menos 10 veces la longitud de onda de la frecuencia más baja que se desea investigar, sin extender demasiado el período de análisis. Para estudiar la banda de frecuencias altas se requiere de al menos 1 minuto de registro estable, en tanto que para estudiar la banda de frecuencias baja se necesita de aproximadamente 2 minutos de registro (Task Force 1996, Bernston 1997).

El origen de la variabilidad de los intervalos RR incluye fenómenos no lineares, determinados por la interacción compleja de factores humorales, hemodinámicos, electrofisiológicos y reguladores del sistema nervioso autónomo. Este hecho ha motivado interés para el desarrollo de métodos de análisis no-lineal, aún en estudio (Manser 1996). Algunos de estos métodos son:

- El análisis en tiempo y frecuencia, para eliminar la dependencia del supuesto de estabilidad de las señales.
- La aplicación de la geometría fractal, para distinguir los componentes armónico y fractal del espectro.
- El uso de la dinámica no lineal para el estudio del comportamiento caótico.

Vértigo y función autónoma

El sistema vestibular periférico presenta descargas neurales continuas, lo que permite que los cambios en la actividad de los receptores en el laberinto posterior se traduzca en estímulos tanto con disminución de la descarga (estímulo inhibitorio) como con aumento de la descarga (estímulo excitatorio). Esta información se organiza en los primeros relevos de la vía vestibular, donde se determina la coherencia de la información proveniente de cada uno de los laberintos.

Si existe incongruencia de esta información con la que proviene de otros sentidos, entonces se presenta vértigo. La presencia de manifestaciones clínicas del sistema nervioso autónomo asociadas a vértigo es una de las evidencias de que la función de ambos sistemas se encuentra relacionada. Sin embargo, en esta área del conocimiento, son muchas las interrogantes científicas que aún no tienen respuesta. Aunque la evidencia en animales señala que la información vestibular influye sobre la actividad del sistema autónomo, los estudios realizados en seres humanos son pocos y presentan resultados controvertidos. Los hallazgos sugieren la participación de la información otolítica durante la adaptación a los cambios de postura, pero se cuestiona la posible participación de los conductos semicirculares. Para comprender las relaciones entre la función vestibular y la función autónoma, aún es necesario identificar las características de la función autónoma cuando existe lesión o no del aparato vestibular, considerando la posible variabilidad inter-sujeto. En el presente proyecto se evaluaron las características de la modulación autónoma de la función cardiovascular de sujetos sin enfermedad vestibular, durante estimulación vestibular dinámica unilateral y bilateral y de pacientes, durante la fase aguda de una lesión vestibular periférica unilateral.

El estímulo vestibular unilateral se aplicó para inducir vértigo en sujetos sin enfermedad vestibular. Se eligió la irrigación del conducto auditivo externo con agua a 30°C porque constituye una prueba útil y bien aceptada para la evaluación neuro-otológica de cada oído. Esta es la única prueba clínica estandarizada que reproduce las manifestaciones de una lesión vestibular periférica unilateral, con vértigo y manifestaciones vegetativas. Sin embargo, en los pocos informes en los que se ha utilizado este tipo de estímulo en seres humanos, no se ha considerado la importancia de la respiración en la modulación autónoma de la respuesta cardiovascular. Por lo que se realizó un estudio con el **objetivo** de analizar las características de la variabilidad del ciclo cardíaco y de la presión arterial en el dominio de frecuencia, de seres humanos jóvenes, sin antecedentes de enfermedad neuro-otológica y/o cardiovascular, antes y durante la presencia de vértigo inducido mediante la irrigación del conducto auditivo externo (con agua a 30°C), con y sin respiración rítmica.

El estudio con estímulo vestibular térmico mostró diferencia en las respuestas durante la irrigación con respiración espontánea y la irrigación con respiración rítmica. Hallazgo que motivó realizar un segundo estudio para evaluar la respuesta respiratoria al estímulo de los conductos semicirculares de forma más selectiva y fisiológica. En un sillón giratorio, sujetos sin antecedentes de enfermedad y pacientes con falla vestibular bilateral idiopática fueron expuestos a rotación continua de todo el cuerpo, con la cabeza en tres posiciones distintas.

Así se identificaron las respuestas al estímulo tanto de los conductos semicirculares horizontales como de los verticales. El estudio se realizó con el **objetivo** de identificar los cambios en la respiración, en la frecuencia cardíaca, en la presión arterial y en el flujo cutáneo de la mano asociados a la rotación a velocidad constante de 60°/s, en los planos axial y sagital de la cabeza, de seres humanos sin enfermedad.

En la tercera y última parte del proyecto, se investigó la función autónoma durante el vértigo espontáneo que se presenta por lesión vestibular, periférica, unilateral y de inicio súbito. En seres humanos y en animales, la lesión unilateral del sistema vestibular de instalación rápida produce vértigo acompañado de manifestaciones vegetativas que disminuyen durante la primera semana de evolución de la lesión (Silvoniemi 1988). En gatos, la neurectomía vestibular bilateral aumenta la susceptibilidad a la hipotensión postural (Doba 1974). Sin embargo, hasta ahora se desconocía el efecto de una lesión vestibular unilateral y en fase aguda sobre los reflejos cardiovasculares simples del ser humano.

El estudio se realizó con el **objetivo** de analizar las características de la variabilidad de los intervalos RR, durante el reposo, y de la respuesta cardiovascular a las pruebas de cambio activo de postura e inmersión de una mano en agua fría, de sujetos con vértigo asociado a lesión vestibular periférica en fase aguda (primeras 72 horas) y de sujetos sin vértigo ni antecedente de alteración vestibular, en dos ocasiones con dos semanas de diferencia entre las mismas.

Aunque las pruebas clínicas de los reflejos cardiovasculares simples constituyen instrumentos aceptados para el diagnóstico de dis-autonomía, su adecuada interpretación requiere que sean estandarizadas en el ambiente y condiciones clínicas donde se les va a utilizar (Low 1993). Antes de realizar el estudio en pacientes con lesión vestibular, se efectuó un estudio preliminar con el **objetivo** de identificar la repetibilidad, a dos semanas, y el coeficiente de repetibilidad de las mediciones de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y de la variabilidad de los intervalos RR (en el dominio de frecuencia) durante las pruebas de cambio activo de postura e inmersión de una mano en agua fría en sujetos sin enfermedad vestibular, ni antecedentes de enfermedad cardiovascular.

RESUMEN DE MÉTODOS Y RESULTADOS

Estudio I.

Documento en referencia:

- Jáuregui-Renaud K, Bronstein AM, Yarrow K, Gresty MA. *Effects of caloric stimulation on heart rate and blood pressure variability and respiratory frequency. Brain Res Bull* 2000;53:17-23.

Métodos

Participaron en el estudio 7 sujetos, seis voluntarios sin enfermedad vestibular de 25 a 34 años de edad (2 mujeres), y un paciente masculino de 33 años con pérdida bilateral y adquirida de la función vestibular, de etiología desconocida. Todos ellos con antecedente de exposición previa a pruebas térmicas; pero sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, enfermedad neurológica, administración reciente de medicamentos o tabaquismo. Antes del estudio, se les solicitó abstenerse de cafeína y alcohol por al menos 12 horas. La evaluación se efectuó entre las 10 y 14:30 horas, mientras los sujetos descansaban en decúbito supino con la cabeza a 30° de lo horizontal, en un ambiente con luz tenue y a temperatura aproximadamente constante (26°C).

La irrigación con agua a 30°C (Chartre, NCI480 100) se llevó a cabo durante tres períodos: el primero de 40 segundos (s) y los dos siguientes de 20s, con intervalos de 20s entre cada uno de ellos. Se irrigó cada conducto auditivo en dos ocasiones, con períodos de reposo de al menos 10 minutos (min) entre la irrigación de cada oído. Antes de aplicar el estímulo, se instruyó a los sujetos para respirar con frecuencia respiratoria: espontánea o guiados por un metrónomo a 0.25 Hz. El orden de las condiciones de frecuencia respiratoria se asignó de forma alterna.

A un índice de muestreo de 500 Hz, se digitalizaron (Dash 8, Astromed): el electrocardiograma (Collin Co, BP508), la presión arterial del dedo medio de la mano izquierda (Portapres, TNO BM), los movimientos oculares (Electronistagmografo Grass Inst.) y la frecuencia respiratoria (Thermocouple Respiration Transducer, Grass Instruments). Después de verificar la ausencia de artefactos antes (2 min) y después (2 min) de la irrigación, se elaboraron series temporales latido a latido de los intervalos RR, de la presión arterial y de la respiración. Se hizo un muestreo de las series temporales a 10Hz (con interpolación) y sus características espectrales se calcularon mediante transformación rápida de Fourier (MatLab, The Math Works Inc).

Se estimó la potencia espectral de las bandas de frecuencias baja (FB, de 0.04 a 0.15 Hz), alta (FA, de 0.15 a 0.4 Hz) y total (0.04 a 0.4 Hz) en unidades absolutas y normalizadas ($[(FB/(FB+FA))] \times 100$, y $[FA/(FB+FA)] \times 100$), así como la relación de frecuencias bajas/frecuencias altas (FB/FA) (Task Force 1996). La frecuencia respiratoria se estimó calculando la media ponderada de la distribución por frecuencias del espectro de la respiración.

La proporción de la potencia espectral de la presión arterial y de los intervalos RR relacionados linealmente con la respiración se calculó estimando la fracción correspondiente a la potencia coherente entre cada par de espectros y su complemento.

Para identificar la respuesta cardiovascular a los cambios en la profundidad de la respiración, a los 7 sujetos se les efectuó una prueba de respiración profunda (2 min) a frecuencia rítmica (0.25Hz), sin irrigación. En el registro electrocardiográfico, durante la prueba, se identificó el cambio en la frecuencia cardíaca y el valor más alto de la relación Espiración/ Inspiración (E/I) de los intervalos RR de las respiraciones 2 a 7.

El análisis de las cifras absolutas de la potencia espectral se efectuó después de realizar transformación logarítmica, debido a que la distribución de los datos fue significativamente diferente a la distribución normal ($p < 0.05$, Kolmogorov Smirnof). El análisis estadístico de los resultados se efectuó utilizando análisis de varianza, prueba 't' de Student y prueba de rangos con signo de Wilcoxon. Las diferencias se consideraron significativas cuando el valor de p fue menor a 0.05.

Resultados

Tanto en condiciones de respiración espontánea como de respiración rítmica, las mediciones seriadas de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca mostraron cambios variables. El estímulo térmico tampoco indujo cambios específicos en la potencia espectral absoluta de la variabilidad de los intervalos RR de 0.04 a 0.4Hz, ni en las unidades normalizadas, ni en la relación de la potencia espectral de las frecuencias bajas (0.04 A 0.15 Hz) y altas (0.15 a 0.4 Hz), ni en las unidades normalizadas de las frecuencias bajas y altas de la potencia espectral de la variabilidad de la presión arterial. Sin embargo, durante la respiración espontánea y no durante la respiración rítmica, en todos los sujetos sin enfermedad vestibular la irrigación indujo fluctuaciones en la onda de presión arterial que no se presentaron en el paciente; y la densidad absoluta de la potencia espectral de la banda de frecuencias altas de los intervalos RR aumentó en 5 de los 6 sujetos con un mínimo aumento para el paciente.

La frecuencia respiratoria de los sujetos sin enfermedad vestibular también mostró cambios significativos durante la irrigación con respiración espontánea. La mediana de las medias ponderadas del espectro de la respiración mostró un cambio de 0.27 Hz (recorrido de 0.17 a 0.29 Hz) a 0.3 Hz (0.26 Hz a 0.31Hz) con el estímulo ($p < 0.05$), mientras en el paciente las medias ponderadas fueron 0.37 Hz y 0.34 Hz, respectivamente. Sin embargo, la proporción de la variabilidad de los intervalos RR y de la variabilidad de la presión arterial independientes de la respiración no presentó cambios significativos relacionados al estímulo térmico.

La prueba de respiración profunda mostró resultados similares para los sujetos sin enfermedad vestibular y para el paciente. Los sujetos sanos presentaron un incremento medio de la frecuencia cardíaca de 15.7 latidos por minuto (recorrido de 2.8 a 32) con una relación E/I media de 1.18 (recorrido de 1.1 a 1.27). El paciente presentó un aumento de 11 latidos por minuto con una relación E/I de 1.13.

Estudio II.

Documento en referencia:

- Jáuregui-Renaud K, Reynolds R, Bronstein AM, Gresty MA. *Respiratory responses of normal and vestibular defective human subjects to rotation in the yaw and pitch planes. Neurosc Lett* 2001;298:17-20.

Métodos

Aceptaron participar quince sujetos, 12 sin enfermedad vestibular de 22 a 52 años de edad (4 mujeres) y 3 pacientes, de 38 a 57 años de edad (hombres), con pérdida bilateral y adquirida de la función vestibular de etiología desconocida. Todos negaron antecedentes de enfermedad cardiovascular o del sistema nervioso central, así como ser fumadores o haber tenido exposición reciente a medicamentos. Sentados en una silla motorizada, los sujetos fueron expuestos a rotación a velocidad constante de $60^\circ/s$, en la oscuridad, durante un minuto, con diferentes posiciones de la cabeza: I. rotación lateral (en el plano axial), cabeza en posición vertical para rotar alrededor de un eje próximo al vértex; II. rotación al frente (en el plano sagital), cabeza inclinada al menos 60° de lo horizontal con respecto a la tierra, con cada oído hacia abajo, para rotar alrededor de un eje próximo al eje inter-aural y movimiento hacia la cara anterior de la cabeza y III. rotación hacia atrás (en el plano sagital), misma posición de la cabeza que en II. pero con rotación hacia la cara posterior de la cabeza del sujeto. El orden de las condiciones de rotación se asignó mediante el uso de protocolos consecutivos, previamente diseñados, para exponer a los sujetos a las diferentes condiciones en un orden balanceado.

Antes de la rotación (2 min), durante la rotación (1 min) y después de la misma (2 min) se digitalizaron a 500 Hz (Dash 8, Astromed): el electrocardiograma, la presión arterial del dedo medio de la mano derecha (Portapres, TNO), el flujo sanguíneo del dedo medio de la mano izquierda (Plethysmography, Grass Instruments) y los movimientos respiratorios (Respirace, NiMS). Para identificar la posible presencia de malestar o incomodidad durante el movimiento, al término del estudio, cada sujeto dio respuesta a un cuestionario de síntomas de cinetosis (SSQ, Kennedy 1993).

La estimación de los cambios en la duración de los intervalos RR, la presión arterial y el flujo sanguíneo de la mano, se efectuaron comparando los registros de los últimos 30s antes de la rotación *versus* los 10s al inicio de la rotación y los últimos 30s al fin de la rotación *versus* los primeros 10s inmediatamente después de la misma. El cálculo de los cambios en la frecuencia respiratoria, en la duración de la inspiración y en la duración del intervalo entre inspiraciones consecutivas se efectuó en los períodos de 30s, antes de la rotación *versus* al inicio de la misma, así como al fin de la rotación *versus* al término de la misma. Se calcularon los intervalos de confianza del 95% de las mediciones efectuadas durante cada uno de estos períodos así como los intervalos de confianza de las diferencias entre los mismos. Se consideró como diferencia auténtica aquella cuyo intervalo de confianza no incluyó el cero.

Resultados

La rotación y la detención de la rotación indujeron la sensación de movimiento giratorio en todos los sujetos sin enfermedad vestibular, pero en ninguno de los pacientes. Estos últimos refirieron la sensación de ser empujados levemente hacia un lado durante cada una de las condiciones. La presencia de manifestaciones de malestar fue mínima en todos los sujetos con y sin enfermedad vestibular.

Los cambios en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial fueron variables tanto para los sujetos sin enfermedad vestibular como para los pacientes. El flujo cutáneo mostró discreta disminución, de presentación variable en ambos grupos. La frecuencia respiratoria de los sujetos sin enfermedad aumentó significativamente durante la rotación en el plano sagital, debido a un acortamiento de los intervalos entre inspiraciones consecutivas. Estos cambios fueron diferentes a lo observado durante la rotación en el plano axial y a lo observado en los pacientes. La respuesta a la detención de la rotación fue variable en todas las condiciones de prueba.

Estudio III.

Documentos en referencia:

- Jáuregui-Renaud K, Hermosillo G, Márquez M, Ramos Aguilar F, Hernández Goribar M, Cardenas M. *Repeatability of heart rate variability during simple cardiovascular reflex test on healthy subjects. Arch Med Res 2001;32:21-26.*

- Jáuregui-Renaud K, Hermosillo GA, Gómez A, Márquez M, Bronstein AM. *Abnormal cardiovascular response in vertigo due to acute unilateral vestibular failure. En preparación.*

Métodos

I. Estudio de repetibilidad del protocolo de pruebas. Aceptaron participar veinte sujetos de 29.3 ± 2.5 años (15 hombres). Todos negaron tener antecedentes de enfermedad otológica, neurológica o cardiovascular, ser fumadores o haber tenido exposición reciente a medicamentos. Se les efectuó un protocolo de pruebas simples de reflejos cardiovasculares en dos ocasiones, con dos semanas de intervalo. Las pruebas se realizaron siempre entre las 10:00 y 14:00 horas, en la misma habitación y después de haber permanecido en posición de decúbito dorsal durante al menos 10 min. El protocolo de pruebas incluyó:

- 1) instrucción para realizar respiración rítmica, guiada por un metrónomo a 0.2 Hz;
- 2) reposo por 5 minutos, en decúbito dorsal, con respiración espontánea;
- 3) reposo por 5 minutos, en decúbito dorsal, con respiración rítmica;
- 4) cambio activo a sedente sin respaldo por 5 minutos, con respiración rítmica;
- 5) cambio activo a bipedestación por 5 minutos, con respiración rítmica;
- 6) descanso en decúbito dorsal (10 min), con respiración espontánea y sin registro;
- 7) reposo en la misma postura por 3 minutos, con respiración rítmica;
- 8) inmersión de la mano derecha en agua a 5°C (2 min), con respiración rítmica y
- 9) reposo en la misma postura por 3 minutos, con respiración rítmica.

Durante las pruebas se efectuó registro electrocardiográfico continuo con monitor Holter (NewWave, Hewlett Packard) y medición de la presión arterial cada minuto, con esfigmomanómetro de mercurio. El análisis espectral se realizó en períodos de prueba de 5 minutos para el reposo con respiración espontánea y el cambio activo de postura, y de 2 minutos para la exposición al frío. La distribución de la potencia espectral se calculó con el método de auto-regresión (Predictor 3.0, Corazonix). Se estimó la densidad de la potencia espectral de las bandas de frecuencias baja (FB, de 0.04 a 0.15 Hz) y alta (FA, de 0.15 a 0.4 Hz) en unidades normalizadas ($[FB/(FB+FA)] \times 100$, y $[FA/(FB+FA)] \times 100$), así como la relación de frecuencias bajas/frecuencias altas (FB/FA) (Task Force 1996). La repetibilidad de los resultados se evaluó utilizando el método de Bland y Altman (1986).

II. Evaluación de los pacientes con vértigo espontáneo. Aceptaron participar 14 sujetos: siete pacientes de 27 a 53 años de edad (3 mujeres) con lesión vestibular periférica y unilateral, durante las primeras 72 horas desde el inicio del vértigo, y 7 sujetos sin enfermedad vestibular, de edad y sexo similares a los de los pacientes, de 27 a 49 años de edad (3 mujeres). Ambos grupos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular o neurológica, ni exposición reciente a medicamentos. A todos los sujetos se les aplicó el protocolo de estudio y registro de variables descrito en el apartado previo en dos ocasiones, durante su evaluación inicial y dos semanas después.

Las mediciones de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial efectuadas minuto a minuto se consideraron para la descripción de los resultados de todas las pruebas. Las mediciones de la variabilidad de los intervalos RR en el dominio de frecuencia se emplearon para describir las mediciones en reposo con respiración espontánea, el efecto de la respiración rítmica y el cambio activo de postura. Las respuestas de cada grupo se estimaron como la diferencia entre la medición inicial y la medición durante el reto autónomo. Se calcularon los intervalos de confianza del 95% de cada una de las mediciones, así como de las diferencias entre las condiciones inicial y subsiguiente de cada prueba del estudio. Se consideró como diferencia real aquella cuyo intervalo de confianza no incluyó el cero.

Resultados

El estudio de la repetibilidad del protocolo de pruebas simples de reflejos cardiovasculares sustentó su aplicación para el seguimiento de los pacientes con afección vestibular aguda. Se observó repetibilidad mayor al 90% de los casos en todas las respuestas. Sin embargo, se identificaron grandes diferencias individuales en los cambios de la variabilidad de los intervalos RR durante la exposición de una mano al frío. Este último hallazgo sustentó que en el siguiente estudio, la prueba de exposición al frío se evaluara mediante los cambios en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca, sin utilizar la variabilidad de los intervalos RR.

En el estudio del vértigo espontáneo por lesión vestibular periférica, unilateral y de presentación súbita, durante la fase aguda de la enfermedad, todos los pacientes refirieron vértigo rotatorio espontáneo. La exploración física hizo evidente en todos los casos un nistagmus espontáneo presente durante la fijación visual (2^{do} a 3^{er} grado), de características compatibles con lesión vestibular periférica. Las pruebas del reflejo vestibulo-ocular mostraron paresia canalicular siempre unilateral (Jonkees 1964), así como desviación de la percepción visual de lo vertical (media 7.6°, D.E. 2.9°) mayor a lo considerado como normal ($\pm 2^\circ$) (Aranda 1997). Seis de los pacientes manifestaron náusea, que se acompañó de vómito en 3 de los mismos.

Dos semanas después, los pacientes manifestaron discreta sensación de rotación e inestabilidad que se desencadenaba solo al realizar movimientos súbitos de la cabeza, pero todos negaron alucinación de movimiento de presentación espontánea. En la exploración se observó disminución del nistagmus en los 7 pacientes, en ese tiempo de 1^{er} grado. La percepción visual de lo vertical también mostró menor desviación, media de 2.2° (D.E. 1°). En esta ocasión, ningún paciente refirió tener náusea o vómito.

Las respuestas a las pruebas simples de reflejos cardiovasculares fueron anormales solo durante la fase aguda de la lesión vestibular, periférica y unilateral. Durante esta fase se observó que:

- Las mediciones en reposo y las respuestas a la respiración controlada fueron similares en los sujetos con y sin enfermedad vestibular.
- La respuesta al ortostatismo activo (cambio activo de postura) estuvo significativamente deprimida en los pacientes, en comparación con lo observado en los sujetos sin enfermedad vestibular.
- La respuesta a la inmersión de una mano en agua fría fue menor en los pacientes que en el grupo control.

En la segunda evaluación, dos semanas después, se observaron las siguientes respuestas:

- Durante el reposo con respiración espontánea, la frecuencia cardíaca fue mayor y presión arterial diastólica fue menor en los pacientes que en el grupo control.
- Durante la respiración rítmica, la frecuencia cardíaca de los pacientes disminuyó mientras que en los sujetos sin enfermedad vestibular no se modificó.
- En el cambio activo de postura y en la inmersión de una mano en agua fría, las respuestas de los pacientes fueron similares a las observadas en los sujetos sin enfermedad.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La información obtenida de esta serie de estudios señala que, en seres humanos:

- El estímulo del sistema vestibular puede influir en la modulación de la actividad cardiovascular, probablemente a través de la respiración.
- La aceleración angular en el plano sagital de la cabeza de sujetos sin enfermedad vestibular puede modificar su ritmo respiratorio.
- La lesión del aparato vestibular, en etapa aguda, puede asociarse a respuestas anormales de pruebas simples de reflejos cardiovasculares.

Los hallazgos sugieren que el sistema vestibular, además de preparar al sistema músculo-esquelético para el movimiento y los cambios de postura, mediante el reflejo véstibulo-espinal, también contribuye a mantener la homeostasis corporal durante su ejecución. Influencia que efectúa en sincronía con la información proveniente de otros sistemas sensoriales.

Influencia de la actividad vestibular sobre el ritmo respiratorio

Las respuestas al estímulo vestibular dinámico uni y bilateral, en sujetos sin enfermedad vestibular, son muestra de que la actividad de los conductos semicirculares puede modificar el ritmo respiratorio. Estos hallazgos son complementarios a los resultados de estudios recientes, en los que se ha demostrado influencia de la aceleración lineal en el patrón respiratorio de sujetos sin enfermedad (Reynolds 2000). Los resultados tienen particular significado fisiológico, si se considera que los cambios en la respiración repercuten no sólo en la adecuada oxigenación del organismo, sino también en la función cardiovascular, por mecanismos diversos. Observaciones realizadas hace más de dos décadas demostraron que la inspiración es capaz de inhibir reflejos que ocasionan bradicardia, tanto por estímulo de receptores pulmonares como a través del control central de la respiración (BMJ 1978). Estudios más recientes han proporcionado evidencia de la influencia respiratoria sobre la modulación vagal del ritmo cardíaco (Hayano 1994) y de la importancia de los cambios de presión intra-torácica en la función cardiovascular (Saul 1996). Además, se ha informado de un acoplamiento no lineal entre los ritmos respiratorio y cardíaco por mecanismos de control central (Shafer 1998).

Durante el vértigo inducido mediante irrigación del conducto auditivo externo, no se observó influencia del estímulo térmico sobre las cifras absolutas de la frecuencia cardíaca ni de la presión arterial. Este resultado es congruente con estudios previos, en los que no se ha observado alguna tendencia en la influencia del estímulo térmico sobre estas variables (Preber 1958, Costa 1996). Sin embargo, en todos los sujetos sin enfermedad vestibular, la irrigación con respiración espontánea y no con respiración rítmica, indujo un aumento de la variabilidad de la onda de presión arterial y de la banda de frecuencias altas del espectro de los intervalos RR, que no se presentaron en el paciente. Estos cambios se asociaron a un aumento en la frecuencia respiratoria, sin modificación de la proporción de variabilidad de estas mediciones independientes de la respiración. Desafortunadamente, en este estudio no efectuamos medición de los volúmenes respiratorios y no podemos descartar que las fluctuaciones en la presión arterial hayan estado relacionadas a cambios en la profundidad de la respiración. Sin embargo, la diferencia de resultados entre las dos condiciones de respiración y la asociación entre los efectos del estímulo térmico y los cambios de la frecuencia respiratoria, sugieren que este tipo de estímulo puede inducir cambios en la modulación de la actividad cardiovascular mediante su efecto en el ritmo respiratorio.

Es importante considerar que la irrigación del conducto auditivo externo constituye un estímulo complejo. Por este motivo, los resultados del estudio de su efecto sobre la respiración y función cardiovascular constituyen evidencia insuficiente para sustentar la relación entre la activación de los receptores vestibulares a la aceleración angular y el control de la respiración. Hallazgo que requería comprobación, para lo que se efectuó un estudio con estímulo vestibular rotatorio, en diferentes planos de la cabeza. Durante el mismo, los sujetos fueron expuestos a rotación de todo el cuerpo siempre en posición sedente, con cambios en el eje de rotación de la cabeza sin modificar el eje de rotación del cuerpo. Durante la rotación en el plano sagital, se observaron modificaciones del ritmo respiratorio en los sujetos sin enfermedad vestibular que no fueron evidentes en los pacientes con falla vestibular bilateral. Estos cambios estuvieron relacionados a un acortamiento de los intervalos entre inspiraciones consecutivas, pero sin modificación significativa de la duración de la inspiración.

La detección de las rotaciones de la cabeza en el plano sagital se lleva a cabo principalmente por los conductos semicirculares verticales. Los hallazgos del estudio, aunados a este hecho, sugieren que la información que proviene del patrón de estímulo de los conductos semicirculares verticales puede inducir cambios en el patrón respiratorio. La observación de un acortamiento de los intervalos entre inspiraciones sucesivas es congruente con los cambios respiratorios que se presentan durante el movimiento.

En situaciones naturales, en el ser humano, la actividad de los músculos que participan durante la espiración se modifica ante cambios de postura en el plano sagital, como al adoptar el ortostatismo (Davis 1980, De Troyer 1983). En esta postura, el volumen pulmonar al final de la espiración se encuentra determinado activamente y se mantiene por debajo del punto neutral, por la contracción de los músculos abdominales (De Troyer 1983). Evidencia en animales sugiere que la activación de los receptores vestibulares influye sobre la actividad de los músculos respiratorios (Yates 1993) y estudios anatómicos han demostrado relación directa entre los núcleos vestibulares y el grupo respiratorio ventral de neuronas pre-motoras del tallo cerebral (Yates 1998).

Cabe destacar que en este estudio, las modificaciones de la respiración se observaron solo durante la rotación más no a la detención de la misma, situación en la que el estímulo vestibular es selectivo. Sin embargo, con el objetivo de disminuir la información propioceptiva del sujeto durante la rotación en nuestro estudio se utilizó una velocidad de rotación baja ($60^\circ/s$), que produce un estímulo vestibular sub-óptimo. Lo que podría haber influido en los resultados. Pero la ausencia de cambios respiratorios consistentes durante la detención de la rotación, también sugiere que la respuesta observada no sólo depende de la información vestibular, sino que constituye una respuesta a un estímulo multi-sistémico. Situación en la que la congruencia de la información vestibular y la somato-sensación influyó sobre los cambios en la función respiratoria relacionados al movimiento.

Influencia de la falla vestibular súbita en los reflejos cardiovasculares

En el ser humano, la pérdida súbita de la función vestibular unilateral es una de las principales causas de vértigo. En etapa aguda, los pacientes refieren alucinación de movimiento acompañada de náusea y vómito. El deterioro del reflejo vestibulo-espinal produce además tendencia a caer hacia el lado de la lesión, con gran dificultad para mantenerse de pie y para caminar (Bohmer 1996). Estas manifestaciones clínicas suelen remitir en pocas semanas. Sin embargo, en fase aguda, el cuadro clínico de los seres humanos aunado a los estudios en animales con sección de los nervios vestibulares, que presentan hipotensión postural (Doba 1974), sugieren afección autónoma. El estudio que se realizó en pacientes con diagnóstico clínico de neuronitis vestibular y sujetos sin enfermedad vestibular mostró resultados congruentes con la evolución natural de la afección vestibular

Aunque en la primera evaluación, las mediciones durante el reposo con respiración espontánea fueron similares para ambos grupos, dos semanas después se observaron diferencias en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial. Estas diferencias podrían estar relacionadas al reposo relativo que guardan los pacientes durante esta etapa de la enfermedad. Estudios sobre el efecto del decúbito prolongado han mostrado que este se relaciona a un aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la presión arterial y disminución del volumen plasmático, entre otros efectos (Takenaka 1994, Levin 1997). Las diferencias entre grupos del efecto de la respiración rítmica sobre la frecuencia cardíaca, en esta segunda evaluación, podrían estar asociadas a la diferencia observada en el registro inicial con respiración espontánea.

En sujetos sin enfermedad, durante los cambios de postura, son varios los reflejos autónomos que intervienen para mantener la presión arterial. Inmediatamente al ponerse de pie, la presión arterial de la parte superior del cuerpo tiende a disminuir, para prevenirlo la frecuencia cardíaca aumenta por disminución de la influencia vagal y predominio de la influencia simpática con aumento de la actividad neural simpática muscular y aumento de la resistencia vascular periférica (Cooke 1999). La prueba de cambio activo de postura que se utilizó en este protocolo constituye un reto autónomo gradual, que pone a prueba tanto al sistema parasimpático como al sistema simpático. Al realizarse la prueba en dos etapas, de acostado a sentado y de sentado a la bipedestación, constituye una prueba gradual en la que la bipedestación representa un reto autónomo mayor que el estar sentado. En este estudio, no obstante la reorientación de la cabeza, el cambio del decúbito a sedente no permitió diferenciar a los pacientes de los sujetos sin enfermedad vestibular. Pero al ponerse de pie, fue evidente que los pacientes tenían una respuesta deficiente. Las diferencias entre grupos, se observaron tanto en la modulación autónoma de la función cardíaca (por la variabilidad de los intervalos RR), como en la falla para mantener la presión arterial al primer minuto de adoptar la nueva postura.

La activación del sistema simpático se exploró con la prueba de inmersión de la mano en agua fría. En sujetos sin enfermedad, esta prueba suele inducir aumento de la presión arterial. Sin embargo, en la primera evaluación de los pacientes con lesión vestibular su respuesta fue menor a la de los sujetos sin enfermedad vestibular. Resultado que fue congruente con los cambios observados durante el ortostatismo activo. Estos hallazgos sugieren que durante la fase aguda de una lesión vestibular periférica la reactividad simpática puede encontrarse disminuida.

REFERENCIAS

- Al-Ani M, Forkins S, Townend JN, Coote JH. Respiratory sinus arrhythmia and central respiratory drive in humans. *Clin Sci (Colch)* 1996;90:235-41.
- Aranda Moreno C, Jáuregui-Renaud K, Coba Pastrana C. Precisión de la estimación visual de los vertical en sujetos con lesión vestibular. *Rev Fac Med (Méx)* 1997;40:Supl 1:16.
- Araujo CGS, Nobrega ACL, Castro CLB. Heart rate responses to deep breathing and 4 seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. *Clin Auton Res* 1992;2:35-40.
- Balaban CD, Porter JD. Neuroanatomic substrates for vestibulo-Autonomic interactions. *J Ves Res* 1998;8:7-16.
- Balaban CD. Vestibular Autonomic regulation (including motion sickness and the mechanism of vomiting). *Curr Opinion Neurol* 1999;12:29-33.
- Berntson GG, Bigger JT Jr, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, van der Molen MW. Heart rate variability: origin, methods and interpretative caveats. *Psychophysiol* 1997;34:623-48.
- BMJ. Breathing and control of heart rate. *Br Med J* 1978; :1663-4.
- Böhmer A. Acute unilateral peripheral vestibulopathy. In: Disorders of the vestibular system. Baloh RW, Halmagyi MG eds. New York, *Oxford University Press* 1996, p318-27.
- Convertino VA. Interaction of semicircular canal stimulation with carotid baroreceptor reflex control of heart rate. *J Vest Res* 1998;8:43-9.
- Cooke WH, Hoag JB, Crossman AA, Kuusela TA, Tahvanainen KU, Eckberg DL. Human responses to upright tilt: a window on central autonomic integration. *J Physiol* 1999;517:617-28.
- Cooley RL, Montano N, Cogliati C, van de Borne P, Richenbacher W, Oren R, Somers VK. Evidence for a central origin of the low-frequency oscillation in the RR interval variability. *Circulation* 1998;98:556-61.
- Costa F Lavin P, Robertson D, Biaggioni I. Effect of neurovestibular stimulation on Autonomic regulation. *Clin Auton Res* 1995;5:289-93.
- Cui J, Mukai C, Iwase S, Sawasaki N, Kitazawa H, Mano T, Sugiyama Y, Wada Y. Response to vestibular stimulation of sympathetic outflow to muscle in humans. *J Auton Nerv Syst* 1997;66:154-62.
- Davis A, Sant' Ambrogio F, Sant' Ambrogio G. Control of postural changes of end expiratory volume (FRC) by airways slowly adapting mechanoreceptors. *Resp Physiol* 1980 ;41 :211-6.
- De Troyer. Mechanical role of abdominal muscles in relation to posture. *Resp Physiol* 1983;53:341-53.
- Diehl RR, Linden D, Berlit P. Determinants of heart rate variability during deep breathing: basic findings and clinical applications. *Clin Auton Res* 1997;7:131-5.
- Dimier-David L, Billon N, Costagliola D, Jaillon P, Funck-Brentano C. Reproducibility of non-invasive measurement and short-term variability of blood pressure and heart rate in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38:109-15.
- Doba N, Reis DJ. Role of the cerebellum and vestibular apparatus in regulation of orthostatic reflexes in the cat. *Circ Res* 1974;34:9-18.

- Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Continuous 24-hours assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990;36:1066-75.
- Grasso R, Schena F, Gulfi G, Cevese A. Does low frequency variability of heart period reflect a specific parasympathetic mechanism? *J Auton Nerv Sys* 1997;63:30-8.
- Greenwood J, Batin PD, Nolan J. Assessment of cardiac autonomic function. *B J Cardiol* 1997;4:154-7.
- Grossman P, Karemaker J, Wieling W. Prediction of tonic parasympathetic cardiac control using respiratory sinus arrhythmia. The need for respiratory control. *Psychophysiology* 1991;28:201-16.
- Hayano J, Mukai S, Sakakibara M, Okada A, Takata K, Fujinami T. Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate. *Am J Physiol* 1994;267:H33-H40.
- Jasson S, Medigue C, Maison-Blanche P, Montano N, Meyer L, Vermeiren C, Mansier P, Coumel P, Malliani A, Swynghedauw B. Instant power spectrum analysis of heart rate variability during orthostatic tilt using a time/frequency-domain analysis. *Circulation* 1997;96:3521-6.
- Jian BJ, Cotter LA, Patterson KP, Yates BJ. Removal of vestibular inputs produces reduced orthostatic intolerance in awake cats. *Soc Neurosci Abstr* 1997;23:723.
- Jonkees L, Philipsoon A. Electronystagmography. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1964;Suppl 189 :1-55.
- Kawasaki Y. Autonomic nervous function of vertiginous patients-assessment by spectral analysis of heart rate variability. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1993;96:444-56.
- Kennedy RS, Jones Lane EN, Berbaum KS, Lienthal ML. Simulator sickness questionnaire: an enhanced method for quantifying simulator sickness. *Int J Aviat Psych* 1993;3:203-20.
- Kenney WL. Parasympathetic control of resting heart rate:relationship to aerobic power. *Med Sci Sports Exerc* 1985;17:451-4.
- Laitinen T, Hartikainen J, Vanninen E, Niskanen L, Geelen G, Lansimies E. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *J Appl Physiol* 1998;84:576-83.
- Laude D, Weise F, Girard A, Elghozi JL. Spectral analysis of systolic blood pressure and heart rate oscillations related to respiration. *Clin Exp Pharm Physiol* 1995;22:352-7.
- LeBlanc J, Dulac S, Coté J, Girard B. Autonomic nervous system and adaptation to cold in man. *J Appl Physiol* 1975;39:181-6.
- Levin BD, Zucherman JH, Pawalczyk JA. Cardiac atrophy after bed-rest deconditioning, a non neural mechanism for orthostatic tolerance. *Circulation* 1997;96:517-25.
- Lindqvist A. Noninvasive methods to study Autonomic nervous control of circulation. *Acta Physiol Scand Suppl* 1990;588:1-107.
- Low PA. Evaluation of Autonomic function. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1992;5:461-3.
- Low PA, Opfer-Gehrking TL, Zimmerman IR, O'Brien PC. Evaluation of heart rate changes: electrocardiographic versus plethysmographic methods. *Clin Auton Res* 1997;7:65-8.
- Mansier P, Clairambault J, Charlotte N, Medigue C, Vermeiren C, LePape G, Carre F, Gounaropoulou A, Swynghedauw B. Linear and non-linear analysis of heart rate variability: a minireview. *Cardiovasc Res* 1996;31:371-9.

- McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Exercise physiology. Energy, nutrition and human performance. Philadelphia, *Lee & Febiger* 1991, p 441-51.
- McLean JV, Sathasivam P, McNaughton K, Graham TB. Cardiovascular and norepinephrine responses of men and women to two cold pressor tests. *Can J Physiol Pharmacol* 1992;70:36-42.
- Normand H, Etard O, Denise P. Otolithic and tonic neck receptors control of limb blood flow in humans. *J Appl Physiol* 1997;82:1734-8.
- Novak V, Novak P, De Champlain J, Le Blanc R, Martin R, Nadeau R. Influence of respiration on heart rate and blood pressure fluctuations. *J Appl Physiol* 1993;74:617-26.
- Omboni S, Parati G, Di Rienzo M, Wieling W, Mancia G. Blood pressure and heart rate variability in Autonomic disorders: a critical review. *Clin Auton Res* 1996; 6: 171-82.
- Piepoli M, Sleight P, Leuzzi S, Valle F, Spadacini G, Passino C, Johnston J, Bernardi L. Origin of respiratory sinus arrhythmia in conscious humans: an important role for arterial carotid baroreceptors. *Circulation* 1997;95:1813-21.
- Piha S, Seppänen A. Observations based on 10-years' experience of non-invasive cardiovascular reflex testing of autonomic function from a rehabilitation research centre. *Clin Auton Res* 1991;1:289-96.
- Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, Forleo C, Di Maggio M, Passantino A, Colombo R, Di Biase M, Rizzon P. Short and long-term reproducibility of time and frequency domain heart rate variability measurements in normal subjects. *Cardiovasc Res* 1996;32:226-33.
- Ray Ch, Hume K, Shortt T. Skin sympathetic outflow during head-down neck flexion in humans. *Am J Physiol* 1997;273:R1142-6.
- Ray CA, Hume K, Steele SL. Sympathetic nerve activity during natural stimulation of horizontal semicircular canals in humans. *Am J Physiol* 1998;275:R1274-8.
- Reynolds R, Bronstein AM, Gresty MA. Vestibular respiratory drive in man. Abstracts of the XXI Conference of the Barany Society, Uppsala Sweden, 4-7 Junio, 2000:070.
- Ryan SM, Goldberg AL, Pincus SM, Mietus J, Lipsitz LA. Gender and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men? *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1700-7.
- Saul JP. Respiration and blood pressure variability : mechanical and autonomic influences. *Fundam Clin Pharmacol* 1998;12(suppl 1):17s-22s.
- Seki S. Autonomic nervous function in patients with vertigo -evaluation for static function, variation and dynamic range using power spectral analysis of RR intervals. *Nippon Jibiinkoka gakkai Kaiho* 1997;100:457-66.
- Shortt T, Ray Ch. Sympathetic and vascular responses to head-down neck flexion in humans. *Am J Physiol* 1997;272:H1780-4.
- Siegel S, Castellan N. Non-parametric statistics for the behavioral sciences. New York, *McGraw Hill* 1988, p87.
- Silvoniemi P. Vestibular neuronitis: an otoneurological evaluation. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 1988;453:1-72.

- Sloan RP, DeMeersman RE, Shapiro PA, Bagiella E, Chernikhova D, Kuhl JP, Zion AS, Paik M, Myers MM. Blood pressure variability responses to tilt buffered by autonomic control. *Am J Physiol* 1997;273:H1427-31.
- Spiegel EA. Effect of Labyrinthine reflexes on the vegetative nervous system. *Arch Otolaryngol* 1946;44:61-72.
- Takenaka K, Suzuki Y, Kawakubo K, Haruna Y, Yanagibori R, Kashihara H, Igarashi T, Watanabe F, Omata M, Bonde-Petersen F. Cardiovascular effects of 20 days of bedrest in healthy young subjects. *Acta Physiol Scand Suppl* 1994; 616:59-63.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
- Taverner D, Nunan TA, Tonkin AL. Reproducibility of conventional and power spectral measurements of cardiovascular sympathetic activation in normal subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996;23:804-6.
- Taylor JA, Carr DL, Myers CM, Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency RR interval oscillations in humans. *Circulation* 1998;98:547-55.
- Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Determinants of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1539-46.
- Yates BJ. Vestibular influences on the sympathetic nervous system *Brain Res Rev* 1992;17:51-9.
- Yates BJ, Jakus J, Miller AD. Vestibular effects on respiratory outflow in the decerebrate cat. *Brain Res* 1993;629:209-17.
- Yates B. Autonomic reaction to vestibular damage. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:106-12.
- Yates B, Aoki M, Burchill P, Bronstein AM, Gresty MA. Cardiovascular responses elicited by linear acceleration in humans. *Exp Brain Res* 1999;125:476-84.

DOCUMENTOS EN REFERENCIA

Effects of caloric stimulation on respiratory frequency and heart rate and blood pressure variability

Kathrine Jauregui-Renaud,¹ Kielan Yarrow,² Ruth Oliver,² Michael A. Gresty² and Adolfo M. Bronstein^{1*}

¹Centro Médico La Raza, IMSS, Mexico, Mexico D.F.; and ²MRC Human Movement and Balance Unit, Institute of Neurology, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London, UK

[Received 12 December 1999; Accepted 4 January 2000]

ABSTRACT: Heart rate variability (HRV), blood pressure variability (BPV), and respiratory frequency were measured by power spectrum techniques in six normal humans (25–34 years old) and one labyrinthine-defective patient (33 years old) during cold (30°) vestibular caloric stimulation. Caloric stimuli were delivered intermittently for 2 min, under two different breathing conditions: (1) spontaneous breathing and (2) breathing paced with a metronome (0.25 Hz). During the spontaneous breathing condition, in the normal subjects, the caloric stimuli induced a significant increase in the absolute magnitude of the power spectrum density of the high frequency component (0.15–0.40 Hz) of HRV and the total bandwidth (0.04–0.4 Hz) of mean BPV. These responses were related to a shift in the weighted average of the respiration frequency on the respiration spectrum, from a median value of 0.27 Hz (range, 0.17–0.29 Hz) during baseline to 0.31 Hz (0.26–0.31 Hz) following caloric stimulation. This change was not observed in the labyrinthine-defective patient, who had weighted averages of 0.37 Hz and 0.34 Hz, respectively. No significant changes in the normalised units of the low frequency component (0.04–0.15 Hz) or the high frequency component (0.04–0.4 Hz) of HRV and BPV were observed. During the paced breathing condition, no consistent effect on HRV or BPV was evident. For both breathing conditions, the proportions of HRV and BPV power linearly independent from respiration did not show any caloric-induced change. This study shows that caloric vestibular stimulation produces changes in HRV and BPV by modifying the respiratory pattern. © 2000 Elsevier Science Inc.

KEY WORDS: Vestibular system, Autonomic nervous system, Cardiovascular system, Heart rate variability.

INTRODUCTION

Anatomical and physiological studies have identified interactions between vestibular and autonomic pathways, which provide potential substrates for effects of vestibular stimulation on cardiovascular and respiratory function [2,18]. Animal studies suggest that vestibulo-respiratory reflexes may participate in the hemodynamic changes that occur during movement and changes in posture [18]. In healthy humans, autonomic responses induced by vestibular stimuli have been observed during vestibular laboratory testing, vehicular motion and exposure to gravitational stress [3]. Clinical evidence from patients

includes the vegetative symptoms related to acute unilateral vestibular loss [15].

The caloric test has wide acceptance in clinical vestibular testing, but its effects on the autonomic system are unclear. More than 50 years ago, experiments using animals showed that caloric stimulation of the labyrinth can elicit a decrease in blood pressure with small, variable or inconsistent changes in heart rate [16]. However, in humans, results describing the autonomic response to caloric stimuli are few and inconsistent [4,5,11].

Measurements of heart rate variability (HRV) and blood pressure variability (BPV) employ a non-invasive approach based on continuous electrocardiograph (ECG) and blood pressure monitoring, for the assessment of cardiovascular autonomic control. Heart rate (HR) and blood pressure (BP) undergo considerable rhythmic and non-rhythmic fluctuations, reflecting the interaction of mechanisms of cardiovascular control with the respiratory system and external stimuli [8]. These fluctuations in HR and BP may be evaluated using various techniques but, for short-term recordings, frequency domain methods are generally recommended [17]. The high frequency (HF) component of HRV, occurring at around 0.25 Hz, has been linked to respiration and efferent vagal activity, whereas the low frequency (LF) component of the HRV, around 0.1 Hz, is thought to be related to both sympathetic and parasympathetic activity [8,17]. It has also been suggested that the LF component of systolic BPV is related to sympathetic nervous system activity [6].

In this study we assessed the autonomic control of the cardiovascular system in six normal human subjects and a labyrinthine-defective patient during cold caloric irrigation and measured HRV, BPV and respiratory activity. Personal observations by the clinicians amongst the authors that caloric irrigation can affect breathing regularity, and evidence that respiration can override hemodynamic fluctuations [9], indicated that respiratory activity should be controlled for. For this reason we observed autonomic responses to vestibular stimulation under conditions of spontaneous and metronome-paced breathing.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Six healthy subjects, 25–34 years old (two female), and a 33-year-old male patient with profound reduction of vestibular

* Address for correspondence: Dr. Adolfo Bronstein, MRC Human Movement and Balance Unit, Institute of Neurology, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, 8-11 Queen Square, WC1N 3BG London, UK. Fax: +44-0-171-837-7281; E-mail: a.bronstein@ion.ucl.ac.uk

TABLE I
CHANGES IN INDIVIDUAL MEAN HEART RATE (HR) AND
INDIVIDUAL MEAN BLOOD PRESSURE (BP) AFTER CALORIC
STIMULATION, COMPARED TO BASELINE

Measurement	Spontaneous Breathing		Paced Breathing	
	Median	Range	Median	Range
Systolic BP (mmHg)	2.6	-1.5-15.1	5.1	-5.7-15.6
Diastolic BP (mmHg)	7.1	-4.8-13.8	7.0	-6.3-16.0
Mean BP (mmHg)	5.7	1.9-14.1	5.8	-6.0-15.3
HR (bpm)	-0.04	-9.3-2.9	-0.24	-1.9-2.9

bpm, Beats per minute.

function gave informed consent to participate in the study, according to the guidelines of the local ethics committee. The vestibular loss was documented by absent nystagmic responses to conventional caloric irrigation (30° and 44°) and horizontal rotation in the dark at velocity steps of 80°/s. The vestibular lesion was acquired but of unknown origin. Subjects had no history of central nervous system or cardiovascular disorders and all had experienced the caloric test previously. They were non-smokers, were not taking any medication and avoided caffeine and alcohol for at least 12 h before the test. Thus, in this study we tested a homogeneous group of young subjects. Unfortunately this limited our ability to find health- and age-matched labyrinthine-defective patients.

Procedure

Studies were performed between 0930 and 1430 h in a dimly lit room kept at a temperature of 26°. Subjects lay quietly in a supine position with their head comfortably supported at 30° from the earth-horizontal.

Caloric stimuli. Unilateral irrigation of each external ear canal was performed with water at a constant temperature of 30° using a caloric stimulator (NCL 480, LCS Medical Corp., Illinois, USA). In order to prolong the vestibular response, irrigation to each ear was delivered intermittently during 2 min, separated by two irrigation-free intervals of 20 s. The first irrigation lasted 40 s and the other two 20 s each. Caloric stimulation to each ear was performed under two breathing conditions: I. subjects were not asked to modify their breathing pattern ('spontaneous breathing') and II. subjects were asked to inspire-expire in synchrony with two tones from a metronome, at 0.25 Hz (2 s to inspire and 2 s to expire). The initial breathing condition was I. (spontaneous) for four of the subjects and II. (paced) for the remaining subjects. Before each of these conditions a 2-min baseline recording, with the corresponding breathing pattern, was obtained. For each subject, the caloric effect was estimated as the difference between baseline data and caloric data (right and left irrigation averaged).

Deep breathing (hyperventilation) test. Additionally, deep breathing was used as an autonomic challenge [7], without caloric stimulation, at least 10 min after the caloric irrigation was performed. Subjects were asked to breathe as deeply as they could for 2 min, at a respiratory frequency of 0.25 Hz, synchronised with the metronome.

Data Acquisition

HR was monitored by surface three lead ECG (BP508; Colin Corp., Hayashi, Komaki-City). Continuous blood pressure measurements were obtained non-invasively by finger photo-plethysmography with built-in height correction (Portapres; TNO, BMI,

Amsterdam). The built-in calibrator of the Portapres was used in between recordings but was switched off, once measurements were stable, during data collection. Respiration frequency was recorded by a nasal thermistor (Thermocouple Respiration Transducer; Grass, West Warwick, RI, USA). To verify that an effective caloric stimuli was achieved, horizontal eye movements were recorded with bi-temporal electronystagmography. All signals were acquired by a digital recorder (Dash 8; Astro-med, West Warwick, RI, USA) at a sampling rate of 500 Hz. Blood pressure measurements were additionally stored in a flash card at 200 Hz (Portapres; TNO BMI).

Signal Processing and Data Analysis

The analysis was carried out off-line in artefact-free, 2-min periods acquired during the baselines and immediately after completion of the last irrigation (during nystagmus generation). The finger blood pressure wave stored in the flash card was used to estimate the brachial systolic, mean and diastolic arterial blood pressure using commercial software (BeatFast; TNO, BMI). The ECG was visually inspected for ectopic beats. Mean and SD values for HR and BP measurements were calculated over the 2-min intervals.

From the signals stored in the digital recorder, beat to beat interval signals were constructed by identifying negative second derivatives of the R spike on the HR signal. Maximum and minimum values of the BP signal were obtained within each R-R interval, to provide estimates of systolic and diastolic pressures. Mean blood pressure was calculated as: mean BP = diastolic BP + [(systolic BP - diastolic BP)/3]. The respiration signal was digitally low-pass filtered ($f < 0.5$ Hz) and re-sampled at each R wave peak to provide a beat to beat respiration signal.

Time series of the beat to beat changes in R-R interval, mean BP, systolic BP and diastolic BP were obtained. Data were re-sampled at a frequency of 10 Hz with linear interpolation. After signals were zero padded and linearly detrended, the spectral characteristics of the recordings were calculated using a fast-Fourier transform algorithm for discrete time series of 2048 points, with a Hanning window (MatLab; The Math Works Inc., Massachusetts, USA). Cumulative power was integrated over a frequency band from 0.04 to 0.4 Hz and also over two frequency bands defined as LF from 0.04 Hz to 0.15 Hz and HF from 0.15 to 0.4 Hz [17]. Power was expressed as absolute values, (ms)²/Hz and (mmHg)²/Hz, and in normalised units calculated as [LF/(LF+HF)] × 100, and [HF/(LF + HF)] × 100. The LF/HF ratio was also calculated [17].

The power spectrum density estimate for each respiration signal was used to obtain a weighted average, which described the main breathing frequency, by taking the cumulative sum of the product of magnitude and frequency across all frequency bins and dividing it by the cumulative sum of magnitude alone. To evaluate the proportion of the power spectra of BP and HR which were linear functions of respiration, coherences were calculated between each variable and the respiration spectra using seven overlapping averages (0.033-5 Hz, 300 data points). The squared coherence between each pair of measurements was calculated by dividing their cross-spectral density by the product of their individual power spectral densities. Then, 'coherent power' spectra of respiration with HR and BP were calculated as the product of each measurement's power spectrum density function with its respective squared coherence function. To estimate the proportion of power linearly independent of respiration, each variable's coherent power with respiration was subtracted from its power spectrum density; the resulting function was divided by the relevant power spectrum density function to yield a ratio at each frequency bin.

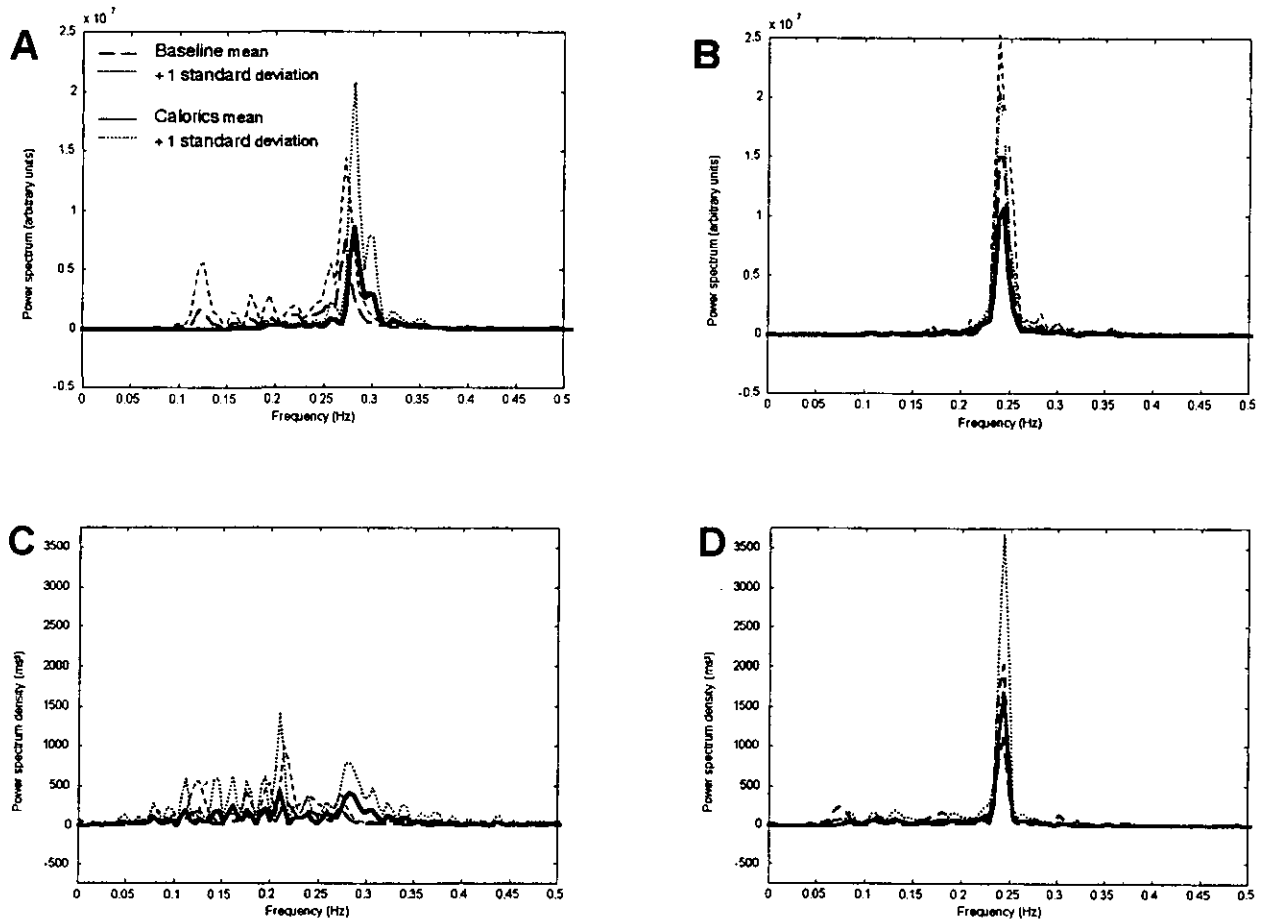


FIG. 1. Average spectra of the respiration frequency and the inter-beat interval of six normal subjects during baseline and during caloric stimuli, under the spontaneous breathing condition (A: respiration, C: heart rate) and the paced breathing condition (B: respiration, D: heart rate). Note large variability in respiration and heart rate during spontaneous breathing.

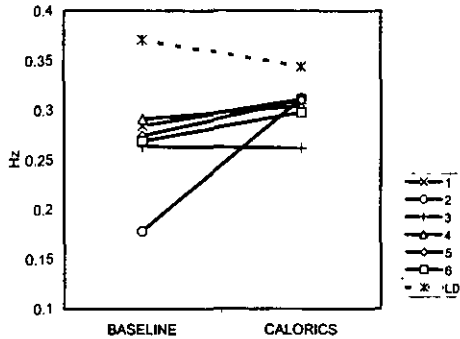


FIG. 2. Weighted averages from the spectra of the respiration frequency (at 0.04–0.4 Hz), from six normal subjects (1–6) and one labyrinthine-defective subject (LD), during baseline and during response to caloric stimuli, under the spontaneous breathing condition.

The deep breathing (hyperventilation) recordings were analysed with conventional techniques calculating the expiration/inspiration (E/I) ratio [1,10]. For each respiratory cycle, the longest R-R interval during expiration was divided by the shortest R-R interval during inspiration. The highest ratio was used to quantify an individual subject's responsiveness to deep breathing.

Statistical Analysis

Differences in individual mean HR and BP between baseline and stimulus, within each subject, were analysed using the Student's *t*-test. Group changes in the absolute power spectrum density were analysed

using Student's *t*-tests after a logarithmic transformation was performed, because the data were not normally distributed. The Wilcoxon signed rank test was used to analyse changes in the normalised units of the power spectrum density and the proportion of variability related to respiration. Statistical significance is reported only when the *p* value was equal or less than 0.05.

RESULTS

Caloric stimuli induced nystagmus in all healthy subjects, but not in the labyrinthine-defective subject. The duration of the nystagmic response, measured from the onset of irrigation, was similar in the spontaneous condition ($236 \text{ s} \pm 50 \text{ s}$) and the paced condition ($248 \text{ s} \pm 31 \text{ s}$). For technical reasons we failed to obtain eye movement recordings in one of the normal subjects but the vertiginous sensation induced and observable nystagmus provoked testified to adequate vestibular stimulation.

Caloric Test

Mean HR and BP. The HR and BP responses to caloric stimuli were variable among subjects (Table 1). During post-caloric response with spontaneous breathing, the individual mean HR showed no significant change for three of the normal subjects and for the labyrinthine-defective patient, while the individual mean BP had a significant increase for five of the six normal subjects ($3.1\text{--}14.1 \text{ mmHg}$) and for the patient (23 mmHg) ($p < 0.05$, paired Student's *t*-test). During the paced breathing condition, subjects gave even more variable responses (see ranges in Table 1).

Respiratory frequency. For the spontaneous breathing condition, inspection of the respiration spectra showed considerable fluctuation in the respiratory frequency within each subject, encompassing both the LF and the HF bands (Fig. 1A). In one case, a subject switched her respiratory peak frequency from the low frequency band (0.12 Hz), during baseline recording, to the high frequency band (0.28 Hz) during response to caloric stimuli. In the normal subjects, the median of the weighted averages of the

TABLE 2
POWER SPECTRUM DENSITY VALUES OF HEART RATE VARIABILITY (HRV) AND BLOOD PRESSURE VARIABILITY (BPV) OF THE SIX NORMAL SUBJECTS DURING SPONTANEOUS AND PACED CONDITIONS

Measurement	Spontaneous Breathing					Paced Breathing						
	Baseline		Caloric		<i>p</i> *	<i>n</i>	Baseline		Caloric			
	Median	Range	Median	Range			Median	Range	Median	Range	<i>p</i> *	<i>n</i>
HR (0.04–0.4 Hz) (ms^2/Hz)	20.40	4.54–58.98	29.97	3.94–98.21	ns	6	21.77	4.78–47.45	24.89	3.09–63.47	ns	6
HR (0.15–0.4 Hz) (ms^2/Hz)	16.78	3.01–51.80	25.65	3.30–77.59	<0.05	6	18.76	3.43–38.96	19.98	1.18–58.89	ns	6
HR (0.04–0.15 Hz) (ms^2/Hz)	4.20	0.35–24.54	3.11	0.64–20.63	ns	6	1.85	0.37–11.81	1.26	0.49–8.61	ns	6
SBP (0.04–0.4 Hz) ($\text{mm Hg}^2/\text{Hz}$)	0.02	0.012–0.05	0.04	0.01–0.07	ns	6	0.03	0.008–0.04	0.028	0.011–0.09	ns	6
SBP (0.04–0.15 Hz) ($\text{mm Hg}^2/\text{Hz}$)	0.006	0.001–0.04	0.01	0.003–0.03	ns	6	0.019	0.0008–0.02	.007	0.003–0.03	ns	6
DBP (0.04–0.4 Hz) ($\text{mm Hg}^2/\text{Hz}$)	0.01	0.003–0.023	0.01	0.004–0.03	ns	6	0.013	0.004–0.04	0.01	0.005–0.035	ns	6
MBP (0.04–0.4 Hz) ($\text{mm Hg}^2/\text{Hz}$)	0.008	0.002–0.017	0.014	0.005–0.023	<0.05	6	0.016	0.001–0.03	0.007	0.001–0.03	ns	6

HR, heart rate; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MBP, mean blood pressure; ns, not significant.
*Statistical significance was estimated using paired Student *t*-test after log transforming the data.

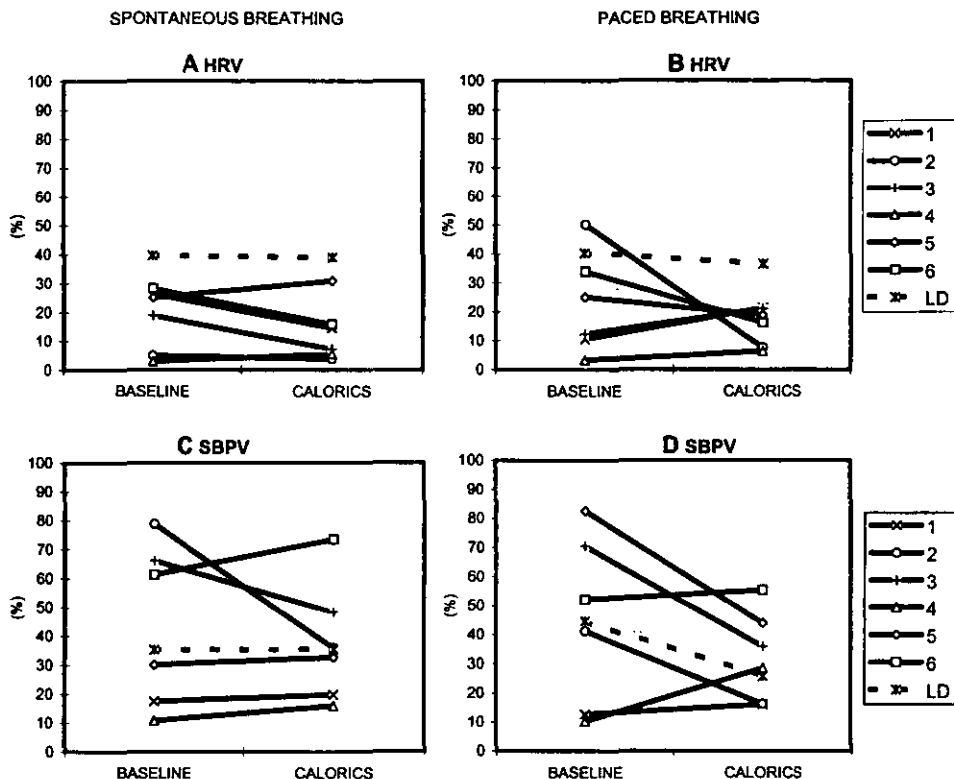


FIG. 3. Normalised units of power spectrum density (at 0.04–0.15 Hz) of heart rate variability (HRV) and systolic blood pressure variability (SBPV), under the spontaneous breathing condition (A, C) and the paced breathing condition (B, D).

respiratory frequency from the power spectra (at 0.04–0.4 Hz) was 0.27 Hz (range, 0.17–0.29 Hz) during baseline and 0.3 Hz (0.26–0.31 Hz) during response to caloric stimuli ($p < 0.05$, Wilcoxon) (Fig. 2). In the labyrinthine-defective subject, the weighted averages were 0.37 Hz and 0.34 Hz, respectively.

During the paced breathing condition, for technical reasons, we failed to obtain respiration recordings in one of the normal subjects, but during the recording period his breathing was synchronous with the metronome. The respiratory frequencies of the remaining five subjects and the labyrinthine-defective subject were 0.23 Hz (range, 0.23–0.24 Hz) during baseline and 0.24 Hz (0.23–0.24 Hz) during caloric stimulation (Fig. 1B).

HR variability. For both breathing conditions, caloric stimuli did not induce consistent changes in the absolute power spectrum density at 0.04–0.4 Hz (Table 2), in the normalised units of the low frequency and high frequency components or in the LF/HF ratio (Fig. 3). However, during the spontaneous condition, the absolute power spectrum density of the high frequency component increased for five of the six normal subjects (Fig. 1C), with a minor increase for the patient (0.96–1.08 ms^2/Hz). This effect was not evident during the paced condition (Fig. 1D).

BP variability. In all normal subjects, caloric stimuli during spontaneous breathing induced fluctuations in the BP wave, which were not observed in the labyrinthine-defective subject (Fig. 4). Spectral analysis showed a significant increase in the absolute power spectrum density of mean BPV at 0.04–0.4 Hz (Table 2). This change was not consistent with significant changes in systolic and diastolic BPV. The labyrinthine-defective subject showed a slight decrease in both systolic BPV (0.019–0.017 mmHg^2/Hz) and diastolic BPV (0.0093–0.0077 mmHg^2/Hz) with a small change in the mean BPV (0.0074–0.0093 mmHg^2/Hz). However, during paced breathing, only two of the normal subjects showed increases in BPV whilst the power decreased for all the other subjects, including the patient. For both breathing conditions, no significant changes in the normalised units of the low and high frequency components of systolic BPV were observed (Fig. 3).

HR and BP variability linearly related to respiration frequency. For both breathing conditions, the proportions of HRV and BPV power linearly not related to respiration were approximately half of total power, and did not show any significant change related to the caloric stimuli (Table 3).

Although no quantitative assessment of the subjective response

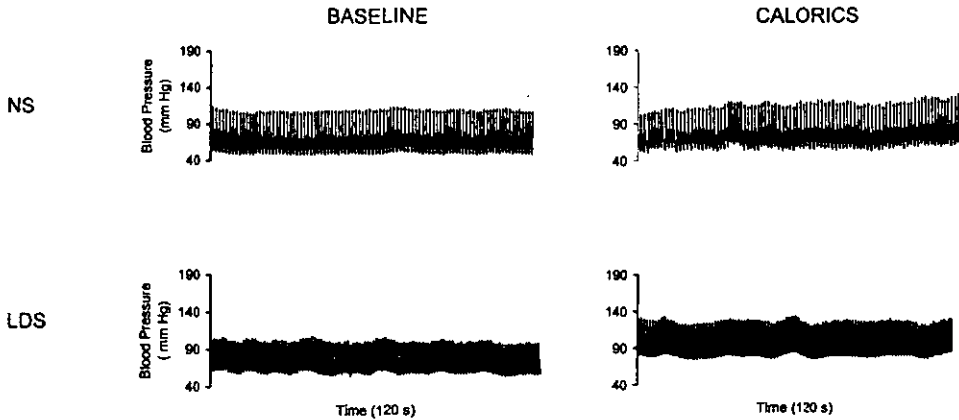


FIG. 4. Blood pressure wave from a normal subject (NS) and a labyrinthine-defective subject (LDS) during baseline and during response to caloric stimulation.

was made, all subjects were interrogated on the sensations and symptoms experienced during the caloric irrigation; all subjects (including the patient) had experienced the caloric test before. All normal subjects reported a turning, vertiginous sensation. In addition, one subject (no. 3) experienced moderate motion sickness-like symptoms and was the only one who reported the sensation as unpleasant; he showed the largest changes in BPV (Fig. 4). The patient did not experience turning sensations or nausea and, accordingly, did not rate the experience as unpleasant.

Deep Breathing Test

During deep breathing, the normal subjects and the age-matched patient showed similar, consistent results. The normal subjects showed a mean increase in HR (above the baseline) of 15.7 beats per minute (bpm) (range, 2.8–32 bpm) and a mean *E/I* ratio of 1.18

(range, 1.1–1.27). The labyrinthine-defective patient showed a similar result, with an increase in the HR of 11 bpm and an *E/I* ratio of 1.13.

DISCUSSION

The main results for discussion are that the caloric stimuli induced variable changes of individual mean HR and BP measurements both in the normal subjects and the labyrinthine-defective patient. During spontaneous breathing, caloric stimuli induced a significant increase in the absolute power spectrum density of the HF component of HRV and the mean BPV. These results were related to a shift of the respiratory frequency. These changes were not observed during paced breathing.

The few available studies investigating the autonomic response to caloric stimuli have reported conflicting results. Preber [11] assessed the HR, BP and skin resistance of 50 young and healthy subjects after

TABLE 3

PROPORTION OF POWER SPECTRUM DENSITY OF HEART RATE (HR) AND BLOOD PRESSURE (BP) NOT ATTRIBUTABLE TO RESPIRATION, FOR NORMAL SUBJECTS

Measurement	Spontaneous Breathing						Paced Breathing					
	Baseline		Caloric		ρ^*	n	Baseline		Caloric		ρ^*	n
	Median	Range	Median	Range			Median	Range	Median	Range		
HR (0.04–0.4 Hz) (ms^2/Hz)	0.46	0.34–0.54	0.50	0.38–0.77	ns	6	0.45	0.41–0.67	0.38	0.34–0.62	ns	5
HR (0.15–0.4 Hz) (ms^2/Hz)	0.38	0.16–0.43	0.40	0.21–0.59	ns	6	0.34	0.28–0.64	0.36	0.23–0.54	ns	5
SBP (0.04–0.4 Hz) ($mm\ Hg^2/Hz$)	0.43	0.26–0.52	0.41	0.29–0.74	ns	6	0.53	0.46–0.76	0.46	0.38–0.59	ns	5
SBP (0.15–0.4 Hz) ($mm\ Hg^2/Hz$)	0.32	0.22–0.41	0.25	0.19–0.73	ns	6	0.39	0.32–0.73	0.38	0.27–0.50	ns	5
DBP (0.04–0.4 Hz) ($mm\ Hg^2/Hz$)	0.61	0.40–0.67	0.58	0.50–0.66	ns	6	0.61	0.46–0.69	0.54	0.48–0.67	ns	5
DBP (0.15–0.4 Hz) ($mm\ Hg^2/Hz$)	0.51	0.29–0.60	0.48	0.39–0.64	ns	6	0.56	0.36–0.63	0.45	0.39–0.60	ns	5
MBP (0.04–0.4 Hz) ($mm\ Hg^2/Hz$)	0.58	0.46–0.76	0.61	0.38–0.74	ns	6	0.66	0.44–0.75	0.58	0.54–0.68	ns	5
MBP (0.15–0.4 Hz) ($mm\ Hg^2/Hz$)	0.48	0.33–0.73	0.54	0.29–0.73	ns	6	0.62	0.31–0.67	0.50	0.47–0.64	ns	5

HR, heart rate; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MBP, mean blood pressure.

* Statistical significance was estimated using Wilcoxon signed rank test.

cold (30°) and hot (44°) caloric stimulation. The results showed variable changes (either increases or decreases) in HR and BP and either decreases or no changes in skin resistance. These results are consistent with the lack of a trend in individual mean HR and BP changes that we observed after caloric stimulation.

Costa et al. [4] assessed autonomic function in normal subjects during and after cold caloric stimuli (30°–16°) without finding significant changes in HR, BP, norepinephrine levels or peroneal muscle sympathetic nerve activity. These results are consistent with the evidence that yaw head rotation does not alter sympathetic nerve activity to either muscle or skin [12]. However, Cui et al. [5] observed an increase in tibial muscle sympathetic nerve activity during caloric stimulation with water at 10° and 44°, and a cold pressor test. In agreement with Costa's results, our study did not show any specific effect of the caloric stimuli on the LF components of the BPV or HRV, which, it has been proposed, may partly reflect sympathetic activity [6,17]. Furthermore, the caloric-induced changes in the absolute values of the power spectrum density of HRV and BPV were only observed during spontaneous breathing, when subjects modified their respiration frequency.

It is unlikely that our results reflect a direct influence of vestibular stimuli over sympathetic or parasympathetic control of the cardiovascular system. However, we observed caloric-induced changes in HRV and BPV related to a shift in respiration frequency, without changes in the proportion of HRV and BPV linearly related to respiratory activity. Thus, the observed caloric-induced changes were partly mediated by changes on the respiratory rhythm. Novak et al. [9] have demonstrated that respiration can pace hemodynamic fluctuations and that both systems are modulated by the same rhythm. Non-linear analysis of the ECG and respiratory flow of normal subjects has shown that a cardio-respiratory synchronization does exist, which could be an expression of a central coupling between cardiovascular and respiratory neuronal activity [14]. However, respiration also affects BP and HR via the relationship between the instantaneous lung volume and systemic arterial and venous circulation within the thorax [13]. Unfortunately, during this study we neither measured nor controlled tidal volumes, and therefore cannot exclude the possibility that the increased BP fluctuations were related to changes in tidal volume.

In clinical practice, there are inter-individual differences in patient's susceptibility to vestibular-induced autonomic symptoms [4,11]. This was reflected in our results during caloric stimulation in that no consistent changes were observed in autonomic control of the cardiovascular system. The observed changes in HRV and BPV were related to the experimental breathing conditions. Comparison of the results from spontaneous versus paced breathing show that a way in which caloric vestibular stimulation induces changes in cardio-vascular parameters is via its effects on the respiratory rhythm.

ACKNOWLEDGEMENTS

K.J.R. was supported by a grant from the "Instituto Mexicano del Seguro Social". We thank Prof. M. Malik for scientific advice in the preliminary stages of this project.

REFERENCES

1. Araujo, C. G. S.; Nobrega, A. C. L.; Castro, C. L. B. Heart rate responses to deep breathing and 4 seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. *Clin. Autonom. Res.* 2:35–40; 1992.
2. Balaban, C. D.; Porter, J. D. Neuroanatomic substrates for vestibulo-autonomic interactions. *J. Vestib. Res.* 8:7–16; 1998.
3. Biaggioni, I.; Costa, F.; Kaufmann, H. Vestibular influences on autonomic cardiovascular control in humans. *J. Vestib. Res.* 8:35–41; 1998.
4. Costa, F.; Lavin, P.; Robertson, D.; Biaggioni, I. Effect of neuro-vestibular stimulation on autonomic regulation. *Clin. Autonom. Res.* 5:289–293; 1995.
5. Cui, J.; Mukai, C.; Iwase, S.; Sawasaki, N.; Kitazawa, H.; Mano, T.; Sugiyama, Y.; Wada, Y. Response to vestibular stimulation of sympathetic outflow to muscle in humans. *J. Auton. Nerv. Syst.* 66:154–162; 1997.
6. Grasso, R.; Schena, F.; Gulli, G.; Cevese, A. Does low frequency variability of heart period reflect a specific parasympathetic mechanism? *J. Autonom. Nerv. Syst.* 63:30–38; 1997.
7. Low, P. Autonomic nervous system function. *J. Clin. Neurophysiol.* 10:14–27; 1993.
8. Malliani, A.; Pagani, M.; Lombardi, F.; Cerruti, S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 84:482–492; 1991.
9. Novak, V.; Novak, P.; De Champlain, J.; Le Blanc, R.; Martin, R.; Nadeau, R. Influence of respiration on heart rate and blood pressure fluctuations. *J. Appl. Physiol.* 74:617–626; 1993.
10. Piha, S.; Seppanen, A. Observations based on ten years' experience of non-invasive cardiovascular reflex testing of autonomic function from a rehabilitation research centre. *Clin. Autonom. Res.* 1:289–296; 1991.
11. Preber, L. Vegetative reactions in caloric and rotatory tests. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 144(suppl.):1–114; 1958.
12. Ray, C. A.; Hume, K. M.; Steele, S. L. Sympathetic nerve activity during natural stimulation of horizontal semicircular canals in humans. *Am. J. Physiol.* 275:R1274–R1278; 1998.
13. Saul, J. P. Respiration and blood pressure variability, mechanical and autonomic influences. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 12(suppl. 1):175–225; 1998.
14. Shafer, C.; Rosenblum, G.; Kurths, J. Heartbeat synchronized with ventilation. *Nature* 392:239–240; 1998.
15. Silvoniemi, P. Vestibular neuronitis: An otoneurological evaluation. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 453(suppl.):1–72; 1988.
16. Spiegel, E. A. Effect of labyrinthine reflexes on the vegetative nervous system. *Arch. Otolaryngol.* 44:61–72; 1946.
17. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93:1043–65; 1996.
18. Yates, B. J.; Miller, A. D. Physiological evidence that the vestibular system participates in autonomic and respiratory control. *J. Vestib. Res.* 8:17–25; 1998.

Respiratory responses of normal and vestibular defective human subjects to rotation in the yaw and pitch planes

Kathrine Jáuregui-Renaud^a, Michael A. Gresty^{b,*},
Raymond Reynolds^b, Adolfo M. Bronstein^b

^aUnidad de Investigación Clínica CMN 'La Raza', Instituto Mexicano del Seguro Social, Mexico

^bMRC Human Movement and Balance Unit, Section of Neuro-Otology, Institute of Neurology, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, 8–11 Queen Square Box 109, WC1N 3BG London, UK

• Received 30 August 2000; received in revised form 20 November 2000; accepted 20 November 2000

Abstract

We evaluated the contribution of the semicircular canals to autonomic responses to rotation in 12 normal subjects and three labyrinthine defective patients. Respiration, heart rate, arterial blood pressure and blood flow in the finger were recorded during 60°/s steps of constant velocity rotation. Rotation was performed in the dark about a vertical axis: (I) with head upright for yaw stimulation of horizontal canals; (II) head tilted chin down and rotated laterally to stimulate the vertical canals in both face-forwards and backwards directions. In normal subjects, rotation in the pitch plane elicited an increase in respiratory frequency due to a shortening of the time for expiration, whilst patients had inconsistent responses. We conclude that vertical semicircular canal activity exerts a regulatory drive on respiration in human subjects. © 2001 Published by Elsevier Science Ireland Ltd.

Keywords: Vestibular system; Semicircular canals; Respiration; Autonomic reflexes

Changes of posture and spatial reorientations of the body evoke a pattern of autonomic reflexes to maintain appropriate blood-volume distribution together with concurrent adjustments of respiration [2], which mechanically reinforce the torso in addition to maintaining blood oxygenation. A component of the adjustment in respiratory muscle activity during movement and postural changes results from activation of vestibular receptors [10]. In animals, movements in the pitch plane but not in the yaw plane can modify nerve activity to the respiratory muscles [9], suggesting that otolith receptors contribute to adjust muscle activity not only for antigravity purposes but also to maintain an appropriate respiratory activity. In human subjects, irrigation of the external ear canal with cold water ('caloric' stimulation) can induce changes in respiratory frequency [3]. However, these changes are non-specific, as the caloric stimulus is multi-sensory. In this study we attempted to demonstrate that vertical semicircular canal activity without reorientation of the body is sufficient to produce changes in respiratory activity in normal subjects.

Twelve normal subjects, 22–52 years old (mean 32.7, SD 9.9; four female), and three patients with profound bilateral reduction of vestibular function, 35, 56 and 57 years old (three men) consented to participate in the study. In all cases the vestibular loss was idiopathic [8] and was demonstrated by absent nystagmic responses to both caloric irrigation at 30 and 44°C and horizontal rotation in the dark using velocity steps of 80°/s. Neither normal subjects nor patients had history of central nervous system or cardiovascular disease, nor were they receiving any medication.

Subjects were seated on a motorized rotating chair. The rotational stimuli comprised: an initial 2 min baseline at rest; acceleration in <1 s to a constant rotational velocity of 60°/s about a vertical axis, sustained for 1 min; deceleration to rest with observations taken for a further 2 min. The trials were in darkness and subjects were instructed to close their eyes and relax. Rotational stimuli were dispensed under three different conditions. (I) Head vertical, axis of rotation through the vertex (rotation in the yaw plane of the head). (II) Head tilted chin down to the chest by at least 60° with face rotated laterally so that one ear was down and the axis of rotation approximated the inter-aural axis (rotation in the pitch plane of the head). The direction of rotation was face forwards. (III) Head tilted as in condition II but with

* Corresponding author. Tel.: +44-20-7837-3611, ext. 4112; fax: +44-20-7837-7281.

E-mail address: m.gresty@ion.ucl.ac.uk (M.A. Gresty).

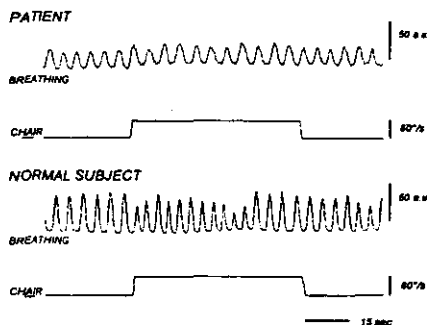


Fig. 1. Breathing records of one patient and one normal subject before, during and after constant velocity rotation ($60^\circ/\text{s}$) in the dark, head tilted, direction forwards.

rotation head-backwards. Groups of four healthy subjects and one patient were exposed to one of the three conditions at first. Then, a following condition was chosen for each group according to a balanced design.

Recordings were taken of respiration as movements of the thorax-abdomen (Basic Inductotrace, A.M.S., NY), blood pressure in the finger (Portapres, T.N.O., Amsterdam), electrocardiogram and blood flow in the finger (Plethysmograph, Grass Instruments, Quincy). Signals were acquired at 500 Hz. Additionally, at the end of the study, to assess symptoms and discomfort provoked by the test subjects completed a sickness questionnaire which include subscales for gastrointestinal distress, eyestrain, disorientation and postural discomfort (SSQ) [4]. From the electrocardiogram (ECG) the R-R interval was calculated using a first-derivative algorithm, and blood pressure and skin blood flow were calculated on a beat by beat basis. Systolic and diastolic blood pressure were calculated as the maximum

and minimum peaks on the blood pressure wave between each two consecutive R waves. The blood flow in the finger was calculated as the difference between the maximum and minimum peaks on the plethysmograph wave between each two consecutive R waves. Signals from the thorax and abdomen were linearly combined and analyzed over 30 s periods. Inspiration and expiration peaks were identified by inspection and used to calculate the respiratory frequency, inspiration time and time between consecutive inspirations. Responses were assessed as the differences between baseline (last 30 s) vs. start of rotation, first 10 s for the cardiovascular variables and first 30 s for respiration, and end of rotation (last 30 s) vs. stopping from rotation, first 10 s for cardiovascular variables and first 30 s for respiration. For each condition, responses to right and left rotations were averaged. Statistical analysis was performed using 95% confidence intervals (95% CI) and analysis of variance. Statistical significance is reported only when the *p* value was equal or less than 0.05.

Rotation and stopping stimuli evoked a perception of self-rotation in all normal subjects but not in patients, who reported a brief sensation of being pulled briefly to one side by the rotational acceleration. Symptoms of sickness assessed by the questionnaire were minimal for all subjects who scored between zero and five points out of a maximum of 48 (normal) and 0–3 (patients). Subjects reported slight postural discomfort, 1–5 points out of 12 for normal subjects and 0–2 points for patients.

The respiration of the normal subjects underwent significant changes related to rotation in the pitch plane (Fig. 1). During conditions II and III, rotation elicited a significant increase of the respiratory frequency for all the healthy subjects, while the patients showed variable changes (Fig. 2). In agreement with the semicircular canal response to a velocity step, changes of the respiratory pattern were more evident during the first 30 s of rotation (Fig. 1). These changes were not evident after rotation. In healthy subjects

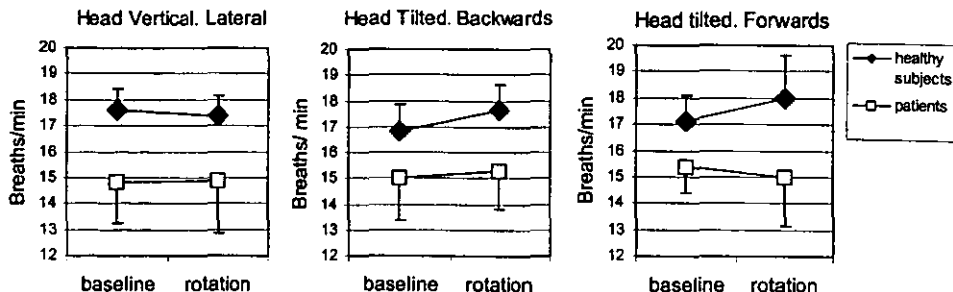


Fig. 2. Mean and SEM of the respiratory frequency of 12 normal subjects and three labyrinthine defective patients before and during constant velocity rotation ($60^\circ/\text{s}$) in the dark. The low baseline breathing rate of the patients was biased by one who had a low breathing rate (11 breaths/min). Despite the elevation of ventilatory responsiveness to physical stress in elderly subjects in comparison to young subjects [6], we observed that rotation evoked smaller and more variable responses in the mature patients than in the younger normal subjects.

Table 1

Difference between the last 30 s of baseline and the first 30 s of rotation of the time for inspiration and the interval between consecutive inspirations of 12 normal subjects and three labyrinthine defective patients^a

Condition	Time for inspiration (ms)				Time between inspirations (ms)			
	Normal subjects		Patients		Normal subjects		Patients	
	Mean ±SD	95% CI	Mean ±SD	95% CI	Mean ±SD	95% CI	Mean ±SD	95% CI
Head vertical	44 ± 120	-31 to 120	0.0 ± 104	-259 to 9	-39 ± 283	-219 to 140	93 ± 238	-499 to 686
Head tilted forwards	-24 ± 112	-96 to 47	103 ± 179	-341 to 547	-134 ± 218	-273 to 4	100 ± 191	-375 to 575
Head tilted backwards	-54 ± 95	-115 to 6.6	6.6 ± 85	-204 to 217	-193 ± 243	-348 to -38	-136 ± 75	-324 to 51

^a SD = standard deviation, 95% CI = 95% confidence interval.

only rotation with head tilted induced significant changes in respiration. Rotation face-forwards provoked an increase in breathing rate of 0.86 breaths/min (95% CI 0.35–1.3), similar to the increase observed during rotation backwards (mean 0.84 breaths/min, 95% CI 0.16–1.51) whereas there was little change in rate (mean -0.17 breaths/min, 95% CI -1.22–0.86) with yaw rotation. The changes of the respiratory frequency, during rotation in the pitch plane were related to a shortening of the interval between consecutive inspirations, with no significant change in duration of inspiration (Table 1). In the patients, the changes of the respiratory frequency and the interval between inspirations were small and variable (Fig. 2). In this group, the difference between responses to rotation in the pitch plane vs. the yaw plane was not evident.

In both normal subjects and patients, rotation induced small and variable changes of the inter-beat interval, the systolic and the diastolic blood pressure and of the skin blood flow (Table 2). For the inter-beat interval and the arterial blood pressure no trend on the responses could be identified. However, the blood flow in the finger usually showed a slight decrease, similar for both normal subjects and patients.

We believe that this is the first study showing a contribution of the vertical semicircular canals to respiratory drive in humans. During movement in the pitch plane, consistent changes of the respiratory frequency of normal subjects unrelated to motion sickness were observed. In this group, the main effect of rotation in the pitch plane was an increase of the respiratory frequency, due to a shortening of the interval between inspirations. This is consistent with the

finding that, in cats, the expiratory neurons of the ventral respiratory group participate in vestibulo-respiratory reflexes [7]. The observed change of the respiratory pattern can be explained if we consider that, quotidian, challenging pitching movements of the head occur when a subject stands up. In this manoeuvre the end-expiratory lung volume is actively determined and maintained below the neutral position of the respiratory system by abdominal contraction [2]. Our results suggest that, in normal man, the activity of the vertical semicircular canals contributes to the recruitment of these abdominal muscles.

The apparent lack of change of the cardiovascular variables is in agreement with previous findings on vestibular caloric stimulation [1,3,5]. However, absence of changes in the absolute values of heart rate and blood pressure do not exclude contribution from arterial baroreceptors which could work defend against changes in blood pressure. The contribution of baroreceptors in controlling heart rate and blood pressure are amenable to analysis via their variability but our interventional experimental design would preclude this analysis which requires prolonged stationary epochs. Therefore we cannot exclude the possibility that our negative finding was due to compensatory mechanisms, however, we have observed that caloric stimuli can only induce changes in the power spectra of heart rate and blood pressure variability through changing respiratory frequency [3].

Although stopping rotation evokes a vestibular signal (exponentially decaying activation) similar to that of starting, the accompanying responses we observed were weak. This is possibly because actual rotation elicits a coherent

Table 2

Mean and standard deviation of the mean of the inter-beat interval, blood pressure and skin blood flow changes from baseline during the first 10 s of constant velocity rotation (60°/s) in the dark^a

Variable	Head vertical, lateral		Head tilted forwards		Head tilted backwards	
	Healthy subjects	Patients	Healthy subjects	Patients	Healthy subjects	Patients
R-R interval (ms)	9.8 ± 21	16 ± 15	12 ± 22	24 ± 2.9	7.6 ± 28	20.6 ± 15
Systolic BP (mm Hg)	3 ± 2	6.3 ± 5	2.4 ± 3.6	4.6 ± 4	3.4 ± 3.8	6.8 ± 4.2
Diastolic BP (mm Hg)	0.9 ± 1.2	2.4 ± 3.5	0.7 ± 2.1	1.5 ± 2.1	1.6 ± 2.6	2.5 ± 3
Blood flow (%)	-6.2 ± 10	-9.5 ± 18	-2.7 ± 15	-6.8 ± 11	-3.2 ± 6.9	-11 ± 20

^a BP, blood pressure.

multi-system response, including an appropriate cognitive interpretation of what is happening, which, in total, exerts a decisive influence on homeostasis. In a stopping response the vestibular signal is not corroborated by other systems which detracts from and its influence is thus weakened.

Our study demonstrates that vertical semi-circular canal activity modulates respiratory pattern in normal human beings. This function may thus contribute to the multi-system control of homeostasis during movements; particularly those in which the head rotates in tilt, to and from the vertical, thereby causing strong vertical canal activation.

KJR was supported by a Grant from Instituto Mexicano del Seguro Social and CONACYT.

- [1] Costa, F., Lavin, P., Robertson, D. and Biaggioni, I., Effect of neuro-vestibular stimulation on autonomic regulation, *Clin. Auton. Res.*, 5 (1995) 289-293.
- [2] de Troyer, A., Mechanical role of the abdominal muscles in relation to posture, *Respir. Physiol.*, 53 (1983) 341-353.
- [3] Jáuregui-Renaud, K., Yarrow, K., Oliver, R., Gresty, M. and Bronstein, A.M., Effects of caloric stimulation on respiratory frequency and heart rate and blood pressure variability, *Brain Res. Bull.*, 53 (2000) 17-23.
- [4] Kennedy, R.S., Lane, N.E., Berbaum, K.S. and Lilienthal, M.L., Simulator sickness questionnaire: an enhanced method for quantifying simulator sickness, *Int. J. Aviat. Psychol.*, 3 (1993) 203-220.
- [5] Preber, L., Vegetative reactions in caloric and rotatory tests, *Acta Otolaryngol. (Stockholm)*, 144 (1958) 1-114.
- [6] Prioux, J., Ramonatxo, M., Hayot, M., Mucci, P. and Prefaut, C., Effect of ageing on the ventilatory response and lactate kinetics during incremental exercise in man, *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 81 (2000) 100-107.
- [7] Shiba, K., Siniara, M.S. and Miller, A.D., Role of ventral respiratory group bulbospinal expiratory neurons in vestibular respiratory reflexes, *J. Neurophysiol.*, 76 (1996) 2271-2279.
- [8] Rinne, T., Bronstein, A.M., Rudge, P., Gresty, M. and Luxon, L.M., Bilateral loss of vestibular function: clinical findings in 53 patients, *J. Neurol.*, 245 (1998) 314-321.
- [9] Rossiter, C.D., Hayden, N.L., Stocker, S., Stocker, D. and Yates, B.J., Changes in outflow to respiratory pump muscles produced by natural vestibular stimulation, *J. Neurophysiol.*, 76 (1996) 3274-3284.
- [10] Yates, B.J. and Miller, A.D., Physiological evidence that the vestibular system participates in autonomic and respiratory control, *J. Vestib. Res.*, 8 (1998) 17-25.

ORIGINAL ARTICLE

Repeatability of Heart Rate Variability During Simple Cardiovascular Reflex Tests on Healthy Subjects

Kathrine Jáuregui-Renaud,* Antonio G. Hermosillo,** Manlio F. Márquez,** Fernando Ramos-Aguilar,** Mariano Hernández-Goribar* and Manuel Cárdenas***

*Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Mexico City, Mexico

Departamento de Electrofisiología, *Departamento de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City, Mexico

Received for publication April 17, 2000; accepted September 6, 2000 (00062).

Background. Our purpose was to determine the repeatability, after 2 weeks, of frequency domain measures of heart rate variability (HRV) during simple cardiovascular reflex tests.

Methods. Twenty healthy volunteers aged 29.3 ± 2.5 years were assessed twice (at weeks 0 and 2). Continuous electrocardiogram and minute-to-minute blood pressure were recorded during spontaneous and metronome-paced breathing (0.2 Hz). Under paced breathing, two tests were performed: 1) active change of posture: 5 min supine position, 5 min seated upright, and 5 min standing up, and 2) cold pressor test: the right hand was immersed in cold water (5°C) for 2 min.

Results. Paced breathing elicited a significant increase of the high-frequency (HF) component of HRV. This effect was repeatable on 95% of the subjects. Active change of posture induced a significant increase of the heart rate with an increase of the low-frequency/high-frequency ratio of HRV. Although repeatability was better for the response to being seated upright than for the response to being standing up, it was always higher than 90%. The cold pressor test induced a significant increase of the heart rate and blood pressure, but with variable changes on the HRV measurements (either a decrease or an increase). Repeatability of responses was evident for 95–100% of the subjects. Although repeatability of HRV measurements in the same subject during the tests was higher than 95%, coefficients of repeatability reflected large differences among the subjects.

Conclusions. The results suggest that it is not advisable to use isolated HRV changes to interpret the response to simple cardiovascular reflex tests in groups of healthy subjects. © 2001 IMSS. Published by Elsevier Science Inc.

Key Words: Heart rate variability, Autonomic function, Cardiovascular, Repeatability.

Introduction

Cardiovascular reflex tests are considered to be safe and useful for the diagnosis of autonomic disorders (1,2). Simple tests measure the immediate heart rate and blood pressure changes to stimuli such as deep breathing or cold water. More complex tests use additional tools such as tilt tables or pharmacologic stimulation. Autonomic function tests are strongly indicated when the following are suspected (2): 1) general-

ized autonomic failure; 2) benign autonomic disorders that mimic life-threatening disorders; 3) distal small fiber neuropathy; 4) autonomic neuropathy; 5) sympathetically mediated pain, and 6) orthostatic intolerance syndrome. However, protocols for cardiovascular reflex testing may have variable methodologies and interpretations. Therefore, the clinically relevant tests should be standardized before they are used in the clinical setting, and their repeatability should be assessed. If the results of a test show considerable variation in repeated measurements on the same subject (poor repeatability), the test would not be useful in patient follow-up.

Heart rate variability (HRV) is a method for the study of physiologic mechanisms responsible for the control of heart rate fluctuations, in which the autonomic nervous system ap-

Address reprint requests to: Kathrine Jáuregui-Renaud, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica HG-GGG, Centro Médico Nacional La Raza, Av. Jacarandas y Vallejo, Col. La Raza, 02990 México, D.F., México. Tel.: (+525) 724-5900; FAX: (+525) 535-6232; E-mail: kjaure@data.net.mx

pears to play a primary role (3,4). Measures of HRV are increasingly being employed in applications ranging from basic investigations of central regulation of autonomic function to studies of clinical risk (5,6). These measures are dependent on the analyzed condition (7), but when conditions are stable they can provide information of the degree of autonomic modulation of the heart. Periodic components of HRV aggregate within different frequency bands. The most noticeable is at the respiratory frequency, which is considered to range from ca. 0.15–0.4 Hz (6). This frequency band, the high-frequency (HF) component of HRV, provides information concerning vagal tone (3), and is reproducible only during controlled respiration (8). The present report is intended to determine the repeatability (after 2 weeks) of frequency domain measures of heart rate variability during simple cardiovascular reflex tests.

Materials and Methods

Subjects. Twenty healthy volunteers aged 29.3 ± 2.5 years (15 males) accepted to participate in the study. They had no history of cardiovascular or neurologic disease, were non-smokers, and were not receiving any medication. They were included in the study after having a normal response to head-up tilt test and to deep breathing test.

Procedures. A battery of short tests was incorporated into an investigation protocol that was performed twice, in sessions separated by 2 weeks. During each session, a continuous electrocardiogram (ECG) was recorded digitally using a Holter system (NewWave, Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA) and blood pressure was measured minute-to-minute using a mercury sphygmomanometer. After each blood pressure measurement, the heart rate from the ECG signal was also recorded. Subjects were studied between 9:00 a.m. and 2:00 p.m. after fasting for at least 4 h and abstaining from caffeine and alcohol intake for a minimum of 12 h. The tests were always performed in the same order, under paced breathing, and in the same room. The protocol consisted of the following tests:

Paced breathing. Before the first investigation, the subjects were trained to perform paced respiration (at 0.2 Hz) guided by a metronome, which was recorded on a magnetic tape. To evaluate the effect of paced breathing while in supine position, subjects were asked to perform 5 min of spontaneous respiration followed by 5 min of paced breathing.

Active change of posture. After 10 min of undisturbed supine rest, subjects were instructed to change their position to back-unsupported seating as quickly as possible. After 5 min in this position, they were instructed to stand and to remain standing unsupported for 5 min.

Cold pressor test. After 10 min of undisturbed supine rest while subjects were still in supine position, a 2-min

baseline was recorded, followed by a 2-min immersion of the right hand into cold water at a temperature of 5°C.

Data analysis. After each session, the ECG signal was stored digitally on a hard disk and processed using commercial software (Predicor 3.0, Corazonix Co., Oklahoma City, OK, USA). Autoregressive spectral analysis was performed in periods of 5 min to study the effect of controlled respiration and of the postural change, and in periods of 2 min to study the cold pressor test. Cumulative power was estimated over a frequency band from 0.04–0.4 Hz (total power) and also over two frequency bands defined as low frequency (LF) from 0.04 Hz–0.15 Hz and high frequency (HF) from 0.15–0.4 Hz (6). Power was expressed in normalized units calculated as $[\text{LF}/(\text{LF}+\text{HF})] \times 100$, and $[\text{HF}/(\text{LF}+\text{HF})] \times 100$. The LF/HF ratio was also calculated (6). Because the normalized units of the LF and HF components complement each other, results are given solely for the normalized units of the HF component and for the LF/HF ratio (9).

Minute-to-minute blood pressure and heart rate were described using standard statistical descriptors for each 5-min and 2-min period. Data distribution was compared to normal distribution using the Kolmogorov Smirnov test. Repeatability of changes on heart rate, blood pressure, normalized units of HRV, and the LF/HF ratio of HRV was analyzed using Bland & Altman method (10). We calculated the mean difference and the standard deviation (SD) of the differences between individual responses to the first and to the second studies. We expected 95% of differences to be less than two SDs (repeatability coefficient). Differences between conditions were analyzed using either ANOVA and paired *t* test or Kruskal Wallis and Wilcoxon signed rank test. Statistical significance is reported when the *p* value was equal to or less than 0.05.

Results

Paced breathing. Paced breathing induced no significant changes on min-to-min heart rate (mean change 0.1, SD 2.8 beats/min), systolic blood pressure (mean change 0.3, SD 3.2 mmHg), and diastolic blood pressure (mean change 0.6, SD 2.1 mmHg). These responses were repeatable in 100, 95, and 95% of the cases, respectively. Controlled respiration elicited a significant increase of normalized units ($p < 0.05$) of the HF component of HRV (mean 17, SD 13.8), with a decrease of the LF/HF ratio (mean 0.99, SD 1.18). The HRV changes were repeatable in 95% of the cases for both the normalized units of the HF component and the LF/HF ratio. Absolute values of the changes of the power spectrum density are shown in Table 1, while coefficients of repeatability are shown in Table 2.

Active change of posture. Change of posture from supine to seated upright and from seated to standing induced an increase in heart rate, with variable changes in systolic and diastolic blood pressure (Figure 1). Heart rate increased sig-

Table 1. Changes of the power spectrum density values of heart rate variability (ms²/Hz) during paced breathing, active change of posture, and cold pressor test

Measurement	Study 1 (week 0)					Study 2 (week 2)				
	Paced breathing	Cold test	Seated upright	Standing	Paced breathing	Cold test	Seated upright	Standing		
Low frequency (0.04-0.15 Hz)	Median 37,332	37,332	247,172	-53,617	-114,677	-144	167,538	-64,143		
	Range -2,432,891-311,727	-882,488-404,591	-301,677-1,398,312	-167,357-728,993	-1,228,270-630,656	-447,770-953,926	-1,557,357-2,660,000	-2,749,981-770,000		
High frequency (0.15-0.4 Hz)	Median 123,044	49,932	-41,057	-141,395	87,492	-12,100	-104,864	-117,311		
	Range -432,863-610,000	-2,973,038-326,662	-667,653-720,000	-7,190,000-10,343	-695,581-7,610,000	-633,299-4,628,666	-2,370,000-333,015	-5,500,000-41,059		
Total power (0.04-0.4 Hz)	Median 95,467	73,421	-210,500	-274,537	50,248	5,625	3,445	-164,755		
	Range -1,374,260-6,753,799	-2,108,047-598,371	-2,018,512-1,732,682	-8,887,577-722,880	-1,923,831-7,440,000	-1,081,069-4,582,592	-2,211,667-2,048,897	-8,249,581-690,074		

nificantly in the first minute of postural change (Figure 1). These effects showed a repeatability of 95% for the three variables during the change from supine rest to seated upright, and for the heart rate during the change from seated upright to standing, but a repeatability of 90% for blood pressure changes during standing. Coefficients of repeatability and mean changes are shown in Table 2. The normalized units of the HF component of HRV showed a significant decrease during both seating upright and standing; this decrease was accompanied by an increase of the LF/HF ratio (Figure 2). Absolute values of the changes of the power spectrum density are shown in Table 1. The responses to seated upright were repeatable in 100% of cases for the normalized units of the HF component and in 95% of cases for the LF/HF ratio. Responses to standing, measured by both the HF component and the LF/HF ratio, were repeatable in 95% of the cases (Table 2). Statistical analysis showed no significant difference between the results of the first and second studies ($p > 0.05$) for any of the measurements.

Cold pressor test. Immersion of the right hand into cold water induced a significant increase of the heart rate (mean 8, SD 6.7 beats/min), systolic blood pressure (mean 11.4, SD 3.33 mmHg), and diastolic blood pressure (mean 16.2, SD 5.2 mmHg) (Figure 3). Repeatability of these responses was 95% for heart rate changes and diastolic blood pressure changes and 100% for systolic blood pressure changes (Table 2). Absolute values of the changes of the power spectrum density are shown in Table 1. The normalized units of the HF component of HRV showed variable changes, i.e., either a decrease (eight subjects) or an increase (12 subjects). However, this response was repeatable in 100% of the cases. Also, the LF/HF ratio changes were variable but repeatable in 95% of the cases (Table 2). Statistical analysis showed no significant difference between the results of the first and second studies ($p > 0.05$) for any of the measurements.

Discussion

Paced breathing. The effect of paced breathing was noticeable only in the HRV measures. The minute-to-minute heart rate and blood pressure showed no significant changes, but the HF component of HRV showed a significant increase. This response can be explained by the influence of the respiratory rhythm on heart rate.

Respiratory sinus arrhythmia appears to be associated with several parasympathetic parameters, including central vagal outflow to the heart, cardiac vagal tone, baro-reflex activity, and the phasic respiratory modulation of vagal activity (11-14). This is an important issue because healthy individuals do not breathe uniformly and testing conditions may substantially alter respiratory parameters. These respiratory changes may introduce complex difficulties in the interpretation of the HF component of HRV. However, heart rate fluctuations during spontaneous breathing appear to be within the 95% confi-

Table 2. Repeatability of the changes of heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), HF (high frequency) component, and LF/HF ratio of HRV during paced breathing, active change of posture, and cold pressor test

Test	Measurement	Change from previous condition	Difference of response after 2 weeks	Coefficient of 95% repeatability	Repeatability within 95% interval
		Mean, SD	Mean, SD	Coefficient	Percentage of cases
Paced respiration	HR (beats/min)	-0.1, 2.8	0, 3.2	6.33	100
	SBP (mmHg)	-0.3, 3.2	0.55, 5.6	11.07	95
	DBP (mmHg)	-0.67, 2.1	1.3, 5.8	11.3	95
	HF (normalized units)	17.1, 13.8	0.8, 20.4	40.8	95
	LF/HF ratio	-0.99, 1.18	-0.17, 1.83	3.59	95
Supine to seated	HR (beats/min)	8.5, 5.5	2.8, 6.1	12.1	95
	SBP (mmHg)	2.3, 4.8	3.1, 6.7	13.1	95
	DBP (mmHg)	1.9, 3.3	-1, 8.4	16.4	95
	HF (normalized units)	-16.6, 10.9	-2.1, 12.1	23.6	100
	LF/HF ratio	1.03, 0.88	0.5, 0.82	1.63	95
Seated to standing	HR (beats/min)	7.5, 4.1	0.77, 6.4	12.5	95
	SBP (mmHg)	0.1, 3.8	2.1, 7.7	15.1	90
	DBP (mmHg)	3.7, 3.2	0.38, 6.5	12.8	95
	HF (normalized units)	-10.1, 10	2.9, 14.6	28.6	90
	LF/HF ratio	1.52, 1.57	0.6, 2.6	5.1	95
Cold pressor test	HR (beats/min)	7.9, 6.7	-0.25, 8.7	17.1	95
	SBP (mmHg)	11.4, 3.3	0.5, 11.7	22.9	100
	DBP (mmHg)	16.2, 5.2	0.6, 14.5	28.4	95
	HF (normalized units)	5.0, 13.5	3.8, 19.4	37.9	100
	LF/HF ratio	-0.08, 0.69	0.11, 1.46	2.87	95

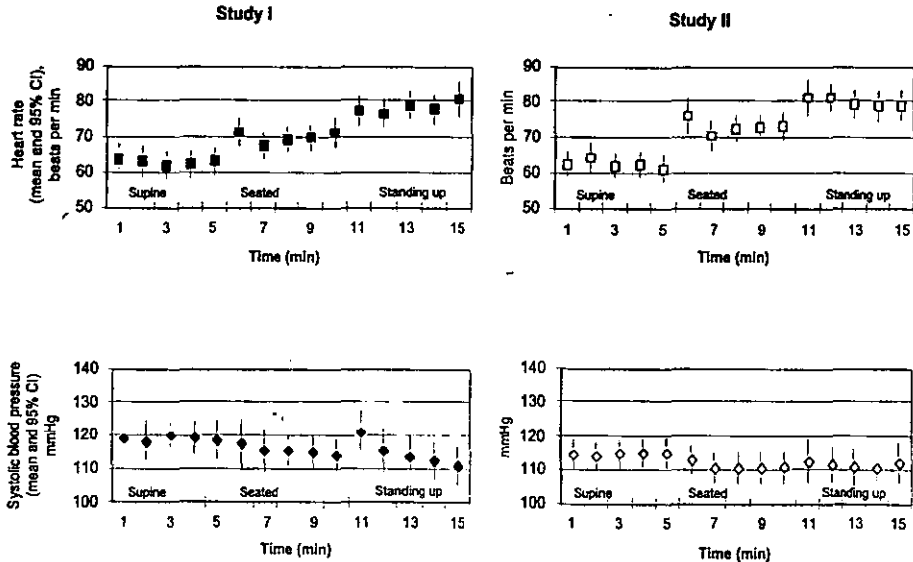


Figure 1. Active change of posture. Mean values in 20 healthy subjects and a 95% confidence interval (CI) of the mean (95% CI) of min-to-min heart rate and systolic blood pressure.

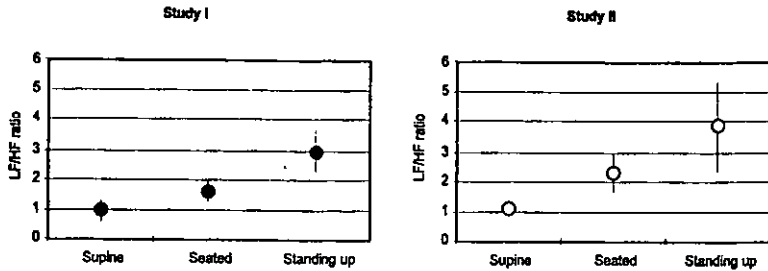


Figure 2. Active change of posture. Mean values in 20 healthy subjects and a 95% CI of the mean (95% CI) of low frequency/high frequency ratio (LF/HF ratio) of heart rate variability.

dence limits of those measured during controlled breathing (15,16). In view of these considerations, subjects performed the tests under paced breathing during this study.

The repeatability of the effect of paced breathing was evident in 95–100% of the cases. However, the coefficients of repeatability showed that some measurements were more variable among some subjects than others. For the paced breathing condition, the HF component of the HRV showed a variable increase, with a coefficient of repeatability of 41 normalized units. During the respiratory cycle, the heart rate increases in inspiration and decreases in expiration, and this variation is dependent on cardiac parasympathetic activity (11). However, there are interindividual differences in respiratory parameters

and respiratory-vagal coupling (4). In our study, although HRV changes induced by paced breathing were variable among subjects, additional analysis of the results showed that changes of the absolute values of the HF component were related to the baseline measure of each subject (Pearson's $r^2 = 0.82$ during study 1 and $r = 0.7$ during study 2, $p < 0.001$).

Active change of posture. Active change of posture induced significant changes in heart rate and HRV that were not noticeable in the blood pressure measurements. Absence of arterial pressure changes does not exclude contribution from arterial baro-receptors to the autonomic adjustments that occur while standing. During postural changes, several autonomic

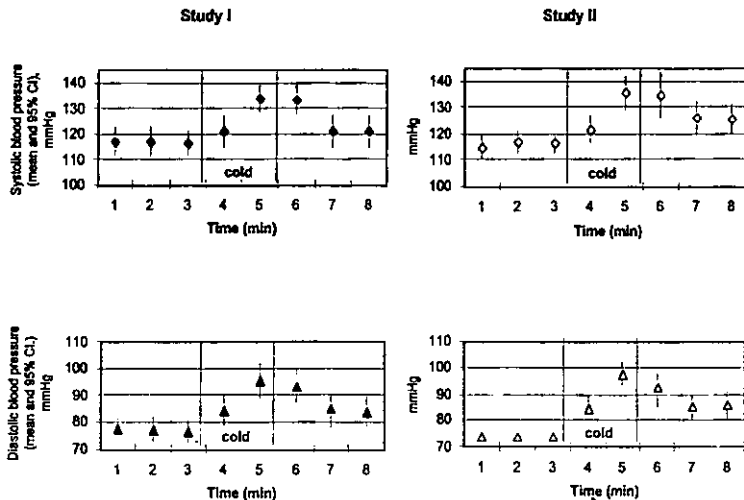


Figure 3. Cold pressor test. Min-to-min systolic and diastolic blood pressure before, during, and after immersion of the right hand into cold water. Mean values in 20 healthy subjects and a 95% CI of the mean (95% CI).

reflexes are important for controlling heart rate and blood pressure. One important function of these reflexes is their capability to maintain blood pressure. Immediately on standing, the arterial pressure in the head and upper part of the body tends to decrease; to prevent that decrease right and left ventricular stroke volumes decline, heart rate increases secondary to vagal withdrawal and sympathetic stimulation, and muscle sympathetic nerve activity and forearm vascular resistance increase (17). Also, during head-up tilt, increases of sympathetic stimulation overwhelm respiratory influences and vagal gating is reduced (17). In agreement with these physiologic changes, normal subjects in this study showed a significant increase of heart rate, which was accompanied by a decrease of the normalized units of the HF component of HRV and an increase of the LF/HF ratio.

Repeatability of the tests was invariably higher than 90%. The lowest variability of the changes was observed for heart rate and the normalized units of the HF component of HRV. During this test, subjects showed a graded response that increased from the supine position to seated upright to standing. However, repeatability was higher for the change from supine rest to seated upright than from seated upright to standing. These findings almost certainly mean that the maintenance of a back-unsupported seated position is less demanding than the maintenance of a free-standing position.

Cold pressor test. Immersion of the right hand into cold water elicited a significant increase of heart rate and blood pressure, evidence of activation of the sympathetic nervous system (18,19). Repeatability of responses was evident in 95 to 100% of the cases. However, HRV changes demonstrated variable alterations among subjects with large coefficients of repeatability. The large coefficients of repeatability could be related to interindividual differences. In an adult cohort study of normotensive twins, Busjahn et al. showed that a significant genetic variation exists that is specific to the cold-pressor stress condition (20). Also, HRV is a composite of several influences, including the respiratory responses. To actually account for the impact of respiration processes on HRV, respiration must be recorded simultaneously with the ECG signal. Because it was outside the scope of the present study to investigate the physiologic mechanisms that underlie changes in heart rate and HRV, we did not measure tidal volumes and therefore cannot exclude the possibility that subjects had variable tidal volume changes during the test. This result suggests that it is not advisable to use isolated HRV changes to interpret the response to cold pressor test.

In conclusion, although repeatability of HRV measurements during a simple cardiovascular reflex test can be high (>95%), the coefficients of repeatability reflected great differences between the subjects in this study. The results suggest that it is not advisable to use isolated HRV changes to interpret the response to cardiovascular reflex tests in groups of healthy subjects.

Acknowledgments

KJR was supported by grants from the Instituto Mexicano del Seguro Social and CONACYT (Mexico).

References

- Piha SJ, Seppanen A. Observation based on 10-years' experience of non-invasive cardiovascular reflex testing of autonomic function from a rehabilitation centre. *Clin Auton Res* 1991;1:289.
- Low PA. Autonomic nervous system function. *J Clin Neurophysiol* 1993;10:14.
- Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K, et al. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991;67:199.
- Berntson GG, Bigger T, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, van der Molen MW. Heart rate variability: origins, methods and interpretative caveats. *Psychophysiology* 1997;34:623.
- Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90:878.
- Task Force Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043.
- Taverner D, Nunan TA, Tonkin AL. Reproducibility of conventional spectral measurements of cardiovascular sympathetic activation in normal subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996;23:804.
- Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, Totero P, Scrutinio D, Rizzoni P. Short and long-term reproducibility of time and frequency domain heart rate variability measurements in normal subjects. *Cardiovasc Res* 1996;32:226.
- Hojgaard MV, Holstein-Rathlou NH, Agner E, Kanteris JK. Dynamics of spectral components of heart rate variability during changes in autonomic balance. *Am J Physiol* 1998;275:H213-9.
- Bland J, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1(8476):307.
- Eckberg D, Nerhed C, Wallin BG. Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man. *J Physiol* 1985;365:181.
- Novak V, Novak P, De Champlain J, Le Blanc AR, Martin R, Nadeau R. Influence of respiration on heart rate and blood pressure fluctuations. *J Appl Physiol* 1993;74:617.
- Saul JP. Respiration and blood pressure variability: mechanical and autonomic influences. *Fundam Clin Pharmacol* 1998;12(Suppl 1):17a.
- Shafer C, Rosenblum G, Kurths J. Heartbeat synchronized with ventilation. *Nature* 1998;392:239.
- Grossman P, Karemaker J, Wieling W. Prediction of tonic parasympathetic cardiac control using respiratory sinus arrhythmia. The need for respiratory control. *Psychophysiology* 1991;28:201.
- Hayano J, Mukai S, Sakakibara M, Okada A, Takata K, Fujinami T. Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate. *Am J Physiol* 1994;267:H33.
- Cooke WH, Hoag JB, Grossman AA, Kuusela TA, Tahvanainen KU, Eckberg DL. Human responses to upright tilt: a window on central autonomic integration. *J Physiol* 1999;512:617.
- LeBlanc J, Dulac S, Cote J, Girard B. Autonomic nervous system and adaptation to cold in man. *J Appl Physiol* 1975;39:181.
- Althaus M, Mulder LJ, Mulder G, van Roon AM, Minderaa RB. Influence of respiratory activity on the cardiac response pattern to mental effort. *Psychophysiology* 1998;35:420.
- Busjahn A, Faulhaber HD, Vilken RJ, Rose RJ, Luft FC. Genetic influences on blood pressure with the cold-pressor test: a twin study. *J Hypertens* 1996;14:1125.

ABNORMAL CARDIOVASCULAR RESPONSE IN ACUTE UNILATERAL
VESTIBULAR FAILURE

Kathrine Jáuregui-Renaud MD*, Antonio Hermosillo G MD ^, Angélica Gómez MD*,
Manlio F Márquez MD^, Manuel Cardenas MD ^, Adolfo M Bronstein MD PhD*.

*Unidad de Investigación Médica, HG Centro Médico Nacional "La Raza" Instituto
Mexicano del Seguro Social, México D.F.

^Departamento de Electrofisiología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio
Chávez, México D.F.

*Medical Research Council, Human Movement and Balance Unit, National Hospital,
London UK.

ADRESS FOR CORRESPONDENCE:

Dr Kathrine Jáuregui-Renaud

Unidad de Investigación Médica, Hospital General "Gaudencio González Garza"

Centro Medico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social.

Av Vallejo y Jacarandas, Colonia La Raza. CP 02990. México D.F. México

Phone: (+52) 5254 7261. Fax: (+52) 5535 6232

E-mail: kjauren@data.net.mx

RUNNING TITLE: Abnormal cardiovascular response in vestibular failure

Number of references: 13. Number of figures: 1. Number of tables: 1.

Word Count: Title 8 words (72 characters); Abstract 94 words (611characters);

Text 1171 (7675 characters).

Abstract

Cardiovascular responses to active change of posture and immersion of the hand in cold water were assessed during the acute phase of vestibular neuritis and at 2 weeks follow up. Seven patients and 7 normal control subjects were tested. During the acute phase, the patients showed abnormal heart rate variability response on standing up and decreased blood pressure response to cold hand test. At two weeks follow up, these responses were similar for both patients and control subjects. Acute vestibular lesions may disrupt vestibulo-autonomic reflexes which, in turn, may contribute to the patients' malaise.

Key Words: Vestibular neuritis, autonomic function, heart rate variability, vertigo.

Introduction

In order to maintain homeostasis, autonomic reflexes modulate heart rate, blood pressure and other internal bodily functions. Animal studies suggest that the vestibular system participates in these reflexes during body movement and postural changes. In cats, section of the VIII cranial nerve modifies pressor responses to nose up movements¹, increasing the susceptibility to postural hypotension². In man, recent experiments have demonstrated a fast-acting vestibulo-cardiac reflex, capable of increasing heart rate within one heart beat after head acceleration³. Patients suffering from sudden vertigo usually show impaired vestibulo-spinal/ocular reflexes along with autonomic symptoms. However, it is not known if, in man, vestibular lesions induce abnormal responses to autonomic function tests.

Methods

Subjects

We investigated 7 patients (27-53 years old, 3 women) with unilateral peripheral vestibular failure within the first 72 hours of the onset of vertigo due to vestibular neuritis (acute phase) and at 2 weeks (follow up). All patients had 2nd or 3rd degree spontaneous nystagmus, tilt of the visual vertical (mean 7.6°, S:D: 2.9°) and unilateral canal paresis. Seven age/sex matched healthy volunteers (27- 49 years old) served as controls. No patient or normal control had a history of cardiovascular or neurological disease nor were they receiving any medication. All subjects gave informed consent to participate in the study and the local ethics committee approved the study protocol.

Procedures

Patients and controls were evaluated twice, during the acute phase of vestibular neuritis and at two weeks follow up. Continuous electrocardiogram (Holter monitoring, NewWave, Hewlett Packard, USA) and minute to minute standard blood pressure readings of the left arm were recorded: I) Resting supine during spontaneous breathing (5 min). This was followed by recordings under metronome-paced breathing at 0.2 Hz: II) Active change of posture: 5 min supine rest, 5 min seated upright and 5 min standing up and III) Cold pressor test: after 10 min supine rest, the right hand was immersed in cold water (5°C) for 2 min.

In order to ensure reproducibility of the results, all investigations were performed under standardized conditions; all subjects were investigated during morning hours, after fasting for at least 4 hours and abstaining from caffeine and alcohol intake for at least 12 hours. Repeatability of the study protocol was confirmed in a preliminary study on 20 healthy subjects.⁴

Analysis

To analyze heart rate variability, the electrocardiogram signals were visually inspected for ectopic beats and processed using commercial software (Predictor 3.0, Corazonix Co., USA). Autoregressive spectral analysis was performed and the cumulative power over two frequency bands, 0.04 -0.15 Hz (low frequency, LF) and 0.15-0.4 Hz (high frequency, HF), was measured. Then the LF/HF ratio was calculated⁵ as a measure of heart rate variability useful to discriminate orthostatic intolerance.⁶

Responses were considered as the absolute difference between baseline and test condition. Ninety five percent confidence intervals (95% C.I.) of the difference between group means were calculated. Comparisons between groups were evaluated using analysis of variance, with a significance level of 5% (CSS, Statsoft, USA).

Results

In the acute phase, whilst resting with spontaneous breathing, there were no differences between groups in heart rate, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and the LF/HF ratio of heart rate variability. Responses to sitting upright were also similar in the two groups. Responses whilst standing up, however, differed between the groups (Table I); in contrast to normal subjects, patients showed no increase of the LF/HF ratio of heart rate variability (Figure 1) (mean difference with respect to control subjects: -0.85, 95% C.I. -1.57 to -0.13) ($p = 0.024$). Additionally, in the first minute after standing up, a small decrease in systolic blood pressure of patients was noted (mean difference with respect to control subjects: -11 mmHg, 95% C.I. -16 to -6 mm Hg) ($p = 0.0005$). Immersion of the hand in cold water elicited a smaller increase of systolic blood pressure in patients compared to controls (mean difference -7 mmHg, 95% C.I. -13 to -1 mm Hg) ($p = 0.026$) (Figure 1).

The main finding at 2 weeks follow up was that, in spite of a significant lower diastolic blood pressure and higher heart rate baseline values in patients (mean differences - 8.6 mm Hg, 95% C.I. -15.6 to -1.5 and 10.5 beats per min, 95% C.I. 1.6 to 19.4), the heart rate variability response to standing up was no longer different between groups (Table I). In the first minute after standing up, the systolic blood pressure response of

the patients was more variable than during the acute phase, but still different than the systolic blood pressure response of the control subjects (mean difference with respect to control subjects: - 6.6 , 95% C.I. -13 to - 0.7) ($p = 0.047$). The cold hand test elicited a similar increase of systolic blood pressure for both patients and controls ($p = 0.105$) with a lower increase of diastolic blood pressure in the patients (mean difference -7, 95% C.I. -13 to -0.9) ($p = 0.028$).

Discussion

We believe this is the first report documenting abnormal cardiovascular responses during the acute phase of a vestibular lesion in man. The recovery in the responses at two weeks, notably the normalization in orthostatic heart rate variability, is in agreement with the subjective improvement in both vertiginous and autonomic symptoms observed in patients with vestibular neuritis⁷. The baseline heart rate increase and diastolic blood pressure decrease shown by the patients during supine rest, at two weeks follow up, are consistent with the results of previous studies screening the effects of prolonged bed rest.^{8,9}

The study protocol was designed to consider the malaise that could be evoked by reorientation of the head in patients with vertigo. In order to evaluate separately the possible effect of head reorientation (vestibular) and the orthostatic challenge, the active change of posture was performed in two stages, from supine to sitting upright and then to unsupported standing. Interestingly, differences between responses of patients and controls were not observed during the main reorientation of the head but during standing up, when subjects were exposed to a greater autonomic challenge.

On assuming the upright posture there is blood displacement towards the lower segments of the body. This is accompanied by haemodynamic and autonomic adjustments which tend to maintain or even increase blood pressure,¹⁰ including an increase of sympathetic nerve activity and a decrease of the respiratory influence on heart rate. In this study, the degree of autonomic modulation of the heart rate was measured using heart rate variability.^{11,12} During the acute vestibular phase, patients showed an abnormal response to the active change of posture, with a lack of increase of the LF/HF ratio of heart rate variability and a small but consistent decrease of the systolic blood pressure. The poor response to the cold pressor test indicates low sympathetic responsiveness. Overall, these findings could be related to abnormal vestibulo-sympathetic reflexes.^{1,3,13}

The results suggest that vestibular lesions, at least in the acute stage, can interfere with homeostatic cardiovascular control during postural changes. Thus, patients with acute vertigo can be susceptible to orthostatic intolerance. This may have to be taken into account, particularly in patients receiving vasoactive medication.

References

1. Yates BJ. Autonomic reaction to vestibular damage. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:106-12.
2. Doba N, Reis DJ. Role of the cerebellum and vestibular apparatus in regulation of orthostatic reflexes in the cat. *Circ Res* 1974;34:9-18.
3. Radke A, Popov K, Bronstein AM, Gresty MA. Evidence for a vestibulo-cardiac reflex in man. *Lancet* 2000;356:736-7.
4. Jáuregui-Renaud K, Hermosillo GA, Marquez M, et al. Repeatability of heart rate variability during simple cardiovascular reflex test in healthy subjects. *Arch Med Res* 2001;32(1):in press.
5. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
6. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Yee R. Time and frequency domain analyses of heart rate variability during orthostatic stress in patients with neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1994;74:1258-62.
7. Silvonieminen P. Vestibular neuronitis: an otoneurological evaluation. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1988;suppl 453:1-72.
8. Takenaka K, Suzuki Y, Kawakubo K, et al. Cardiovascular effects of 20 days bed rest in healthy young subjects. *Acta Physiol Scand Suppl* 1994;616:59-63.
9. Levin BD, Zuckerman JH, Pawalczyk JA. Cardioatrophy after bed-rest deconditioning, a non neural mechanism for orthostatic intolerance. *Circulation* 1997;96:517-25.
10. Cooke WH, Hoag JB, Crossman AA, et al. Human responses to upright tilt: a window o central autonomic integration. *J Physiol* 1999;517.2:617-28.

11. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, et al. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991;67:199-204.
12. Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, et al. Heart rate variability: origins, methods and interpretative caveats. *Psychophysiology* 1997;34:623-48
13. Biaggoni I, Kaufmann H, Diedrich A, et al. Otolith-sympathetic reflex: a feed-forward mechanism arising from vestibular graviceptors to maintain upright blood pressure. *Circulation* 2000;102(Suppl II):3383.

Table I

Heart rate variability response to active change of posture in 7 patients with vestibular neuritis and 7 healthy controls, at day 1 and at two weeks follow up.

CONDITION	DAY 1				WEEK 2			
	Patients		Controls		Patients		Controls	
	mean	95% C.I.	mean	95% C.I.	mean	95% C.I.	mean	95% C.I.
Seated minus supine								
<i>LF/HF ratio</i>	0.43	-0.3-1.2	0.67	-0.3-1.6	0.29	-0.25-0.8	0.85	-0.4-2.15
<i>HF normalized units</i>	-13.4	-28.3-1.3	-14.9	-30.2-0.2	13	-12-38	-13.6	-27.8-0.5
Standing minus seated								
<i>LF/HF ratio</i>	-0.1	-0.4-0.3	0.78	0.05-1.5	0.88	-0.34-2.1	1.14	0.46-1.8
<i>HF normalized units</i>	-1	-8.9-7.1	-8.5	-18.2-1.1	-31.8	-51- -12	-11.9	-23.3- -0.7

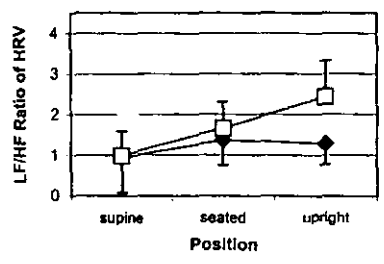
LF/HF = Low Frequency / High Frequency
HF = High Frequency component

Figure legend

Figure 1

Day 1, mean and 95% Confidence Interval of the mean of (A) low frequency/high frequency (LF/HF) ratio of Heart rate variability during active change of posture and (B) systolic blood pressure during cold hand test in 7 patients with vestibular neuritis and 7 healthy volunteers.

Change of posture



Cold-hand test

