

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové

**Multifrekvenční vyšetření
rovnovážných funkcí**

Maja Stříteská

**Disertační práce formou souboru komentovaných
publikací**

Doktorský studijní program: Neurologie

Hradec Králové

2024

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Neurologie na klinice Neurologie a klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové. S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

Prohlášení autora

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat. Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové, 2024

MUDr. Maja Stříteská

Poděkování

Za vytrvalou pomoc, psychickou podporu a mentorské vedení děkuji prof. Ing. Janu Kremláčkovi, PhD. Za podporu při vstoupení do akademického světa a pomoc během studia děkuji prof. MUDr. Martinu Vališovi, PhD, FEAN. Za podporu a pomoc v posledních ročnících a při vypracování mé disertační práce děkuji mému školiteli doc. Zbyšku Pavelkovi, PhD. I want to thank my friend and mentor, prof. Dr. rer. biol. hum. Erich Schneider, who helped me to start the bVHIT research.

Mou motivací je pro mě moje rodina – dcery Leona a Sofie a manžel David.

1 OBSAH

Obsah	5
Souhrn	6
Úvod	6
Aktuálnost tématu	6
Cíle disertační práce	6
Metody DP	7
Summary	8
Introduction	8
Relevance of the topic	8
Objectives of the dissertation	8
Methods	9
Results	10
Seznam použitých zkratek	12
1 Úvod	13
1.1 Anatomie a fyziologie vestibulárního systému	13
1.1.1 Evoluce	13
1.1.2 Anatomie	13
1.1.3 Fyziologie	14
1.1.4 Vestibulární reflexy	17
1.1.5 Vyšetřovací metody	18
1.1.6 Vestibulo-okulární reflex (VOR)	18
1.1.7 Projekce anatomie do funkce VOR	19
1.2. Testování VOR.....	20
1.2.1 Frekvence	21
1.2.2 Frekvence pohybu hlavou	21
1.2.3 Videookulografie (VOG), Spontánní nystagmus	22
1.2.4 Kalorický test	23
1.2.5 Rotační testování	25
1.2.6 Head-shaking test	25
1.2.7 Video head impulse test	26

1.2.8 Vestibulární asymetrie	27
1.2.9 Multifrekvenční testování – kochleární (audiogram) a vestibulární (vestibulogram) analogie	28
2 Cíle disertační práce	30
3 Komentované publikace	31
3.1 EVEST: Estimated Vestibulogram	31
3.2 Head-shaking-induced nystagmus reflects dynamic vestibular compensation: A 2-year follow-up study	52
3.3 Binocular video head impulse test: Normative data study	65
3.4 Vestibular asymmetry in caloric test and video head impulse test: Do we interpret it correctly?	80
4 Závěr	103
5 Použitá literatura	107

Souhrn

Úvod

Vestibulologie je multioborová specializace zabývající se rovnovážným systémem, jak jeho anatomí, fyziologií a patofyziologií, tak i diagnostikou a terapií poruch rovnováhy. Základy znalostí rovnovážného systému leží v oborech otorinolaryngologie a neurologie, souhrnně otoneurologie. Otologie, v rámci specializace otorinolaryngologie, zahrnuje znalosti anatomie a fyziologie periferního vestibulárního ústrojí. Znalosti centrálního rovnovážného systému s centrálními vestibulárními jádry, drahami, reflexy a propojení s ostatními nervovými systémy jsou zase v dikci neurologie. Do oboru svými znalostmi nemalou měrou přispívá i oftalmologie a oftalmoneurologie a interní obory.

Aktuálnost tématu

Zvolené téma disertační práce je aktuální. V současné době dochází k rozvoji znalostí fyziologie a patofyziologie rovnovážného systému díky implementaci nových diagnostických metod a zdokonalování stávajících vyšetřovacích přístrojů. Společně se zkvalitněním a navýšením počtu diagnostických testů, jsou na lékaře kladeny vyšší nároky na zpracování vyššího objemu dat a zároveň se rozšiřují diferenciálně-diagnostická schémata centrálních a periferních, akutních, chronických i paroxyzmálních rovnovážných onemocnění.

Cíle disertační práce

- 1 Navržení a prověření přínosnosti nově vytvořeného vestibulogramu – inovativní vizualizace rozdílných testů vestibulookulárního reflexu (VOR).
- 2 Prověření potenciálu head-shaking testu reflektovat časovou osu kompenzace ztráty vestibulárních funkcí.
- 3 Vytvoření normativních dat pro inovativní binokulární variantu video head impulse testu a zavedení normy pro dyskonjugované oční pohyby.
- 4 Matematické testování vhodnosti Jongkeesovy formule pro výpočet vestibulární asymetrie vestibulookulárního reflexu.

Komentované publikace

Pro vypracování disertační práce byly použity výsledky čtyř originálních publikací autora.

1 **Estimated Vestibulogram (EVEST) for Effective Vestibular Assessment:** byl vyvinut graf EVEST pro přehlednou analýzu výsledků několika vestibulárních testů a diagnostiku různých typů periferních vestibulárních lézí.

2 **Head-shaking-induced nystagmus reflects dynamic vestibular compensation: A 2-year follow-up study:** testování hypotézy nové interpretace pozitivity HSN. HSN je zároveň jednou z vyšetřovacích metod v EVEST grafu. Studie prokázala potenciál HSN rozlišovat mezi dostatečnou a nedostatečnou kompenzací vestibulární léze.

3 **Binocular Video Head Impulse Test: Normative Data Study:** byly stanoveny normativní hodnoty pro inovativní binokulární verzi video impulzního testu hlavy (bvHIT). Poprvé byly také stanoveny normativní hodnoty pro konjugovaný oční pohyb během impulzování.

4 **Vestibular asymmetry in caloric test and video head impulse test: Do we interpret it correctly?:** kvantifikace vestibulární asymetrie je ve středu zájmu klinických lékařů pro správnou interpretaci funkčního stavu pacienta. Studie prokázala teoretickými a matematickými důkazy neintuitivnost, nelinearitu a nevhodnost současného výpočtu asymetrie vestibulárních funkcí (především pro kalorický a video impulzní test). Studie navrhla řešení současného stavu.

Metody

Pro vypracování DP byly použity výsledky čtyř originálních publikací autora, které spolu úzce souvisejí a navzájem rozvíjejí hlavní téma DP.

První publikace představuje vývoj EVEST grafu. Ve studii jsou zpracována data 148 účastníků, z toho 49 zdravých dobrovolníků a 99 pacientů postižených různým stupněm periferního vestibulárního deficitu. K vytvoření EVEST grafu byly použity výsledky čtyř instrumentálních diagnostických testů.

V další práci navazuje autor na studii EVEST formou vizualizace dat pacientů a zdravých kontrol s cílem prokázat možnosti head-shaking testu reflektovat kompenzaci vestibulárního deficitu.

Třetí práce založila normativní data rovnovážných funkcí u zdravých jedinců během testování inovativní binokulární variantou video head impulse testu (binokulární video head impulse test, bvHIT). Studie poprvé zavedla normativní data pro konjugované oční pohyby během bvHIT vyšetření. Test vHIT je součástí EVEST grafu.

Poslední z komentovaných prací je teoretická práce zabývající se výpočtem asymetrie mezi párovými orgány, jakým jsou dvě periferní vestibulární ústrojí.

Summary

Title: „Balance Multifrequency Examination“

Introduction

Vestibulology focuses on diagnosing balance disorders and requires a multidisciplinary approach. It is also known as otoneurology. Vestibulology requires knowledge of the peripheral vestibular system within the field of otology, which falls under the specialization of otorhinolaryngology. Additionally, expertise in the central balance system, including the central vestibular nuclei, pathways, reflexes, and connections with other nervous systems within the field of neurology, is necessary. Knowledge of ophthalmology, ophthalmoneurology, and internal medicine is also essential.

Relevance of the topic

The chosen topic of the dissertation is actual and relevant. Currently, there is significant progress in understanding the physiology and pathophysiology of balance disorders and other conditions that affect balance. This progress is due to the implementation and improvement of new diagnostic devices. As a result, there is an increasing amount of data available for the differential diagnosis of central and peripheral, acute and chronic balance disorders.

Objectives of the dissertation

1 Design and validation of a newly developed vestibulogram - an innovative visualization of different vestibuloocular reflex (VOR) tests.

2 To examine the potential of the head-shaking test to reflect the compensation for vestibular function loss.

3 To create normative data for an innovative binocular variant of the video head impulse test and establish the normative values for disconjugate eye movements.

4 Mathematical testing of the suitability of Jongkees' formula for calculating vestibuloocular reflex asymmetry.

Annotated publications

The results of four original publications by the author were annotated. These are closely related and mutually develop the main theme.

1 **EVEST:** The author developed an EVEST graph to analyse the vestibular test results and calculate estimated multifrequency vestibular function asymmetry (VFA) in healthy individuals and individuals with different diagnoses. The VFA with a cutoff value of 6.5% was more sensitive (91%) and specific (98%) for identifying any vestibular deficit, compared to individual tests. The study demonstrated that EVEST is a valuable graphical tool for rapid multifrequency comparison and diagnosis of different types of peripheral vestibular deficits.

2 **Head-shaking nystagmus:** the second study has the potential to fill a gap in our understanding of what HSN actually reflects in patients with peripheral vestibular loss. HSN values tended to decrease to those of the control group once vestibular compensation was sufficient for the patient's daily life. The persistence of HSN in patients with inadequate compensation and poor clinical recovery confirmed the potential of HSN to reflect and discriminate between adequate and inadequate dynamic compensation.

3 In the third paper, normative data for innovative binocular video head impulse test (bvHIT) were established.

4 and fourth paper demonstrated by theoretical and mathematical proofs the nonlinearity, non-intuitiveness and inappropriate use of the current calculation of vestibular function asymmetry, which has been widely used for the last six decades.

Methods

To develop the dissertation, four original publications were used by the author, which are interrelated to the main theme of the DP.

The first paper presents the EVEST chart. The study processed data from 148 participants, 49 of whom were healthy volunteers and 99 patients affected by different degrees of peripheral vestibular deficit. The EVEST chart was created using the results of four instrumental diagnostic tests.

In the following paper, the author builds on the EVEST study by visualizing data from patients and healthy controls to demonstrate the potential of the head-shaking test to reflect compensation for vestibular deficit.

The third paper established normative data of balance functions in healthy subjects during testing with an innovative binocular variant of the video head impulse test (binocular video head impulse test, bvHIT). It also established for the first time the normative data for conjugate eye movements during bvHIT testing.

The last of the commented papers is a theoretical work dealing with the calculation of asymmetry between paired organs such as the two peripheral vestibular systems.

Results

1) EVEST: We have used EVEST graph to analyze the vestibular test results and calculate vestibular function asymmetry (VFA) in both healthy individuals and individuals with different diagnoses. We then compared the sensitivity and specificity of VFA using the receiver operating characteristic (ROC) curve with that of individual tests to determine the feasibility of using EVEST to describe vestibular function deficits. We determined the cutoff value for each test as the point with the highest sensitivity and specificity. The results showed that the VFA with a cutoff value of 6.5% was more sensitive (91%) and specific (98%) for identifying any vestibular deficit, compared to individual tests. The study demonstrated that EVEST is a valuable graphical tool for rapid multifrequency comparison and diagnosis of different types of peripheral vestibular deficits.

2) Head-shaking test: the second study showed that after unilateral peripheral vestibular loss, the intensity of head-shaking nystagmus (HSN) decreased exponentially over time, reflecting improvements in dynamic abilities and self-perception of deficit. HSN values tended to decrease to those of the control group once vestibular compensation was satisfactory and sufficient for the patient's daily life. The persistence of HSN in patients with inadequate compensation and poor

clinical recovery confirmed the potential of HSN to reflect and discriminate between adequate and inadequate dynamic compensation. The HSN may serve as an objective marker of stable unilateral vestibular loss and its compensation.

3) In the third paper, normative data were established for binocular video head impulse test (bvHIT), which has been tested predominantly monocularly to date. The study demonstrated the directional bias of monocular vHIT. The adducting eye always had a significantly higher vestibuloocular vHIT gain than the abducting eye in the same canal test. One result of the study was the recommendation to compare VOR pulses from the same duction eye movements to minimize monocular directional bias (e.g., for adduction: camera over right eye for right-sided impulse compared to camera over left eye for left-sided impulse).

Another output of the study was the establishment of normative values for conjugate eye movements during impulsive testing.

4) The last annotated paper demonstrated by theoretical and mathematical proofs the nonlinearity, non-intuitiveness and inappropriate use of the current calculation of vestibular function asymmetry, which has been widely used for last sixty years.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

bvHIT Binokulární Video Head Impulse Test

INO Internukleární Oftalmoplegie

PVS Periferní Vestibulární Syndrom

PVU Periferní Vestibulární Ústrojí

VCR Vestibulokolický Reflex (Vestibulokolární Reflex)

vHIT Video Head Impulse Test

VOR Vestibulookulární Reflex

VSR Vestibulospinální Refle

1 ÚVOD

1.1 Anatomie a fyziologie

1.1.1 Evoluce

Rovnovážná část vnitřního ucha se během evoluce změnila z jednoduchého torusu s odlišnými smyslovými epitely na labyrint sestávající se ze tří kanálků a dvou otolitových orgánů [1, 2]. Tyto periferní senzory se spojují s mozkovým kmenem prostřednictvím sensorických aferentních drah, které končí na dvou typech neuronálních cílů, extraokulárních motoneuronech a premotorických vestibulárních projekčních neuronech. Mezivrstva interneuronů umožňuje integraci signálů kódujících změny polohy hlavy/těla v gravitačním poli se signály souvisejícími s úhlovým či lineárním zrychlením s propriocepcí, což navíc vytváří schopnost adaptivní plasticity vizuo-vestibulárních signálů na měnící se ekofyziologické souvislosti.

1.1.2 Anatomie

Periferní vestibulární ústrojí (PVU) se nachází v zadní a střední části membranózního labyrintu vnitřního ucha. Tvoří ho tři polokruhovitě kanálky (dva vertikální a jeden horizontální) a dva otolitové orgány (utríkulus a sakulus). PVU je párový sensorický orgán, tzv. mechanoelektrotransduktor, který snímá informace o pohybu a poloze hlavy a gravicepci na základě fyzikálních principů hydromechaniky a transformuje je do formy elektrického akčního potenciálu nervových drah. Pohyb hlavy je snímán prostřednictvím pohybu endolymfy polokruhovitých kanálků, gravicepce pomocí gravitačního vektoru krystalů uhličitanu vápenatého (otolitů) otolitových makul.

Pohyb endolymfy obou labyrintů (pravé a levé strany) je v obou uších indukován současně a stejnosměrně, ale vzhledem k zrcadlové orientaci sensorických buněk pravé a levé strany, je pohyb endolymfy vztažen k sensorickým buňkám snímán z pravé a levé strany vždy v opačném směru (viz dále fyziologie a inhibiční saturace).

Pohyb endolymfy ohýbá vlásky (cílie) sensorických buněk PVU nakupených v oblasti kupul polokruhovitých kanálků a makul otolitových orgánů. Gravicepce je

snímána prostřednictvím krystalků (otolitů), které ohýbají cíle sensorických buněk otolitových makul ve směru gravitačního vektoru.

Kupuly i makuly obsahují dva typy buněk s důležitými anatomickými a funkčními rozdíly. Podobně jsou diferencované i na ně napojené první bipolární neurony reflexních drah.

Receptorové buňky jsou 1) amforovité buňky typu I (fázické neboli receptory s nepravidelným výbojem, irregular afferents, kinetic or phasic afferents) uložené především v centrálních částech kupul na ampulárních krystkách a v centrálních-striolárních zónách otolitových makul; 2) a soudkovité buňky typu II (tonické neboli receptory s pravidelným výbojem, regular afferents, tonic afferents) uložené především v periferní zóně kryst a v extrastriolární zóně otolitových makul [3-6].

Na tyto buňky se napojují bipolární primární neurony, vedoucí buď převážně fázickou-kinetickou informací (typ spojení s receptorovou buňkou typu I je kalichová synapse) nebo tonickou informací (typ spojení s receptorovou buňkou typu II je synaptický knoflík („bouton“)). Pravidelnost aferentních výbojů (discharge regularity) a obnova excitability po spiku určují citlivost na další depolarizující vstupy. Citlivost je malá u aferentace s pravidelnými výboji (regular discharge) a velká u aferentace s nepravidelnými výboji (irregular discharge). Většina sekundárních vestibulárních neuronů dostává už smíšený vstup z obou druhů sensorických buněk.

U některých onemocnění s izolovaným poškozením jednoho typu receptorů, může docházet k typickým klinickým projevům. Mezi testy zaměřené na diagnostiku patologie aferentace spíše z regulárních tonických buněk typu II, patří kalorický test, spíše na oba druhy receptorů se zaměřují rotační testy a nepravidelnou fázickou aferentaci buněk typu I testuje video head impulse test [7].

1.1.3 Fyziologie PVU

Hlavními fyziologickými principy rovnovážného vjemu, jsou:

1) *Klidový akční potenciál (resting neuronal discharge)* umožňuje aferentním neuronům reagovat na zrychlení ve dvou (opačných) směrech. Průměrná hodnota klidového akčního potenciálu byla při experimentech na zvířatech 90 spikes/sec [8]. Hodnoty se pohybovaly od několika málo až po 200 spikes/sec. Dle regularity

klidové aktivity rozdělujeme neurony na ty s pravidelným klidovým výbojem, které vykazují trvalé (tonické) odpovědi na trvalý podnět, zatímco neurony s nepravidelným klidovým výbojem vykazují přechodné (kinetické nebo fázické) odpovědi na stejný podnět.

2) *Modulace klidového akčního potenciálu na excitační* (zvýšení neuronální aktivity) a *inhibiční* (pokles neuronální aktivity). Dle Ewaldových zákonů je excitace silnější signál než inhibice [9], což limituje dynamickou vestibulární kompenzaci (viz dále kapitola asymetrie) tzv. inhibiční saturací (viz níže).

3) „*Push-pull*“ princip ipsilaterální excitace (silnější stimul, viz předchozí bod) se současnou kontralaterální inhibicí (slabší stimul) během každého pohybu hlavou, odpovídající opačnému směru pohybu kupul obou stran, které jsou k sobě navzájem zrcadlově orientovány.

4) *Symetrie-asymetrie*. Za normálních okolností mají polokruhovitě kanálky za úkol detekovat úhlový pohyb hlavou. Rozpoznání takového úhlového pohybu závisí na vzniku fyziologické asymetrie na úrovni periferních sensorů [9, 10], excitace-inhibice, push-pull mechanismu. Patologická asymetrie může vznikat v důsledku různých patologických stavů PVU, některé mohou způsobovat patologickou inhibici – hyporeflexii až areflexii – jednoho nebo obou PVU, jiné zase patologickou excitaci. Výsledkem je patologická asymetrie na úrovni PVU, která je chybně interpretována centrálním vestibulárním systémem jako stav úhlového pohybu hlavou, což se následně projevuje v klidu (bez pohybu hlavou) tonickými příznaky anebo kinetickými symptomy. Tonickými příznaky jsou spontánní nystagmus, úchyly a pády těla bez pohybu hlavou, vše často doprovázené vegetativní reakcí. Kinetické symptomy jsou příznaky horšící se nebo vznikající při pohybu hlavou – více rozostřené vidění pro zhoršení nystagmu, nestabilita chůze a stoje při pohybu hlavou. Příznaky tonické se v akutní fázi deficitu PVU výrazně zhoršují při pohybu hlavou. O patologické asymetrii dále pojednává kapitola č. 5.1.16.

Inhibiční saturace

Inhibiční saturace je jedním ze stěžejních kompenzačních mechanismů deficitů PVU vznikající přímo na úrovni periferie se zpracováním v centrálních částech

vestibulárních drah. Mechanismus vychází z výše popsaných fyziologických principů.

Při pohybu hlavou dochází k identickému pohybu endolymfy v obou labyrintech, ale vzhledem k zrcadlové anatomii (ampuly s kupulami PVU jsou v kanálcích orientovány zrcadlově vepředu), při stejně indukovaném pohybu endolymfy obou uší se jedna kupula kanálku ohne v excitačním směru, zatímco druhostranná ve stejné chvíli v inhibičním směru. PVU detekuje excitační signál při pohybu hlavou ipsilaterálně a zároveň inhibici kontralaterálně [9, 11]. Při výpadku funkce jednoho PVU a při úhlové rotaci hlavy směrem na nemocnou stranu (excitace deficitní strany) dochází ve stejný moment díky indukovanému oboustrannému toku endolymfy k inhibici strany zdravé. V řeči neuronálního přenosu je klidový akční potenciál zdravé strany modulován – snižován – dle rychlosti pohybu hlavy, z cca 90 spikes/sec až k minimální hodnotě 0 spikes/sec., aktivita nejde do záporných hodnot, plná saturace je rovna nulové aferentaci. To také určuje její limitaci.

Excitace totiž na rozdíl od inhibice může několikrát převýšit hodnotu klidového akčního potenciálu, může se dostat dle výše akcelerace až na více jak 300 spikes/sec (regulární jednotky cca 300 spikes/sec, irregulární až 500 spikes/sec) [12], což odpovídá Ewaldovým zákonům silnější excitace a slabší inhibice [9, 11]. Proto kompenzační mechanismus inhibiční saturace může kompenzovat deficit jen do jisté míry úhlové akcelerace a rychlosti pohybu hlavou a dále již musí nastoupit centrální kompenzační mechanismy.

Příklad: V případě areflexie levého laterálního kanálku, nedochází k detekci úhlového pohybu hlavou levým kanálkem při pohybu hlavy doleva. Ve stejný moment ale detekuje pohyb endolymfy kontralaterální zdravá (pravá) strana, pohyb endolymfy tam ale indukuje inhibiční signál – snížení klidového akčního potenciálu z hodnoty cca 90 spikes/sec do nižších hodnot, maximálně však k 0 spikes/sec. Inhibiční saturace má tak maximální rozmezí modulace 90 spikes/sec.

Oproti tomu excitační signál může dosáhnout hodnot až 300-500 spikes/sec, tedy rozmezí modulace až 400 spikes/sec. Ačkoliv má PVU možnost zástupné informace při výpadku jedné strany, inhibiční saturace má své limity a PVU samo o sobě nedokáže plně zastoupit tento výpadek. Subjektivně uspokojivá kompenzace

jednostranného výpadku PVU je tak dána především interakcí inhibiční saturace z periferie s centrálními mechanismy jako je pacemakerová aktivita vestibulárních jader mozkového kmene a přenastavení referenčních hodnot systému velocity storage [13].

1.1.4 Vestibulární reflexy

Informace vznikající v PVU (excitace/ inhibice/ klidový akční potenciál) jsou použity pro další zpracování v CNS, mozkovém kmeni a vedeny k provedení do efektorových orgánů, s cílem stabilizovat zrak a pohyb hlavy a těla vůči gravitačnímu vektoru během lokomoce. Informace z PVU jsou zpracovávány ve třech hlavních reflexních obloucích.

Reflexní vestibulární oblouk se obecně skládá z periferního senzoru s aferentním nervstvem, z jader a drah v mozkovém kmeni a z efektorového orgánu jako motorického výstupu (oko / kývač hlavy / antigravitační svalstvo těla).

Vestibulookulární reflex (VOR) stabilizuje retinální obraz pohybem očí v opačném směru, než je indukující pohyb hlavou. Latence reflexního oblouku je zanedbatelná (cca 7-9 ms), rychlost a akcelerace očí je v ideálním případě stejná jako u indukujícího pohybu hlavou (zisk VOR je ideálně 100 %).

Vestibulokolický reflex (VCR) udržující vzpřímený postoj hlavy vůči tělu a gravitačnímu vektoru pohybem krčních svalů, pracuje v koordinaci s vestibulospinálním reflexem (VSR).

Vestibulospinální reflex (VSR) udržuje vertikální postoj těla vůči gravitačnímu vektoru, zajišťuje stabilitu jakéhokoliv pohybu těla, ať už zamýšleného nebo náhodného.

Obecně se dá shrnout, že VOR stabilizuje zrak, VCR a VSR zajišťují vzpřímený postoj a vertikalizaci hlavy vůči tělu, rovnovážnou stabilizaci pohybů těla, prevenci pádů a úchylek těla. Na exekuci vestibulárních reflexů se podílí podkorová centra a dráhy, není nutná spoluúčast kortexu, ale volní korový komand má přednost v exekuci a přednostně moduluje provedení reflexního pohybu [14].

1.1.5 Vyšetřovací metody

Nejčastěji testovaným reflexem je VOR. K evaluaci a kvantifikaci VOR funkce existuje nejvíce vyšetřovacích metod, které jsou jak klinické, tak instrumentální. Pro zhodnocení reaktivity PVU cestou aktivace VCR se využívá elektrofyziologická metoda, vestibulárně evokované myogenní potenciály, u kterých se ale nepoužívá vestibulární stimul (tzn. nedochází k indukci pohybu endolymfy jako u všech VOR dynamických testů), ale je použit akustický stimul. Pro zhodnocení funkce VSR lze využít statickou nebo dynamickou stabilometrii, která se nevyužívá primárně v diagnostice ale v rehabilitaci a při objektivizaci terapeutického efektu.

DP se dále zabývá pouze diagnostickými metodami pouze v rámci VOR.

1.1.6 Vestibulookulární reflex (VOR)

Vestibulookulární reflex (VOR) je třineuronový reflexní oblouk zahrnující:

- 1) bipolární aferentní neuron ggl. Scarpaee vestibulárního nervu s napojením na sensorické buňky labyrintu typu I a II,
- 2) centrální vestibulární neurony mozkového kmene (CN VIII)
- 3) okohybné motoneurony, interneurony (CN III, IV, VI), viz Obr.1.

Pro stabilní vizuální vjem během lokomoce, je nutné přesné ovládání binokulárních očních pohybů pro nasměrování fovey každého oka na objekt v zorném poli. Během lokomoce vyžadují koordinované oční pohyby spolupráci mezi reflexy stabilizujícími pohled (gaze-stabilizing reflexes, jedním z nich je VOR) a pohyby očí, které mění směr pohledu (gaze-shifting eye movements, jako jsou např. sakády a vergenční pohyby očí), aby byl zajištěn ostrý zrakový vjem a jeho hloubka. Selhání jednoho nebo obou okohybných systémů má za následek rozmazané vidění, nebo diplopii či ztrátu hloubkové zrakové ostrosti [15, 16].

VOR stabilizuje pohled na cíl, například během lokomoce, tím, že stáčí oči v opačném směru, než je indukující pohyb hlavou. Požadovaným výsledkem tak je, že oko zůstává během pohybu hlavy v klidu vzhledem k okolnímu 3dimenzionálnímu prostoru, což umožňuje zachování zrakové ostrosti. V závislosti

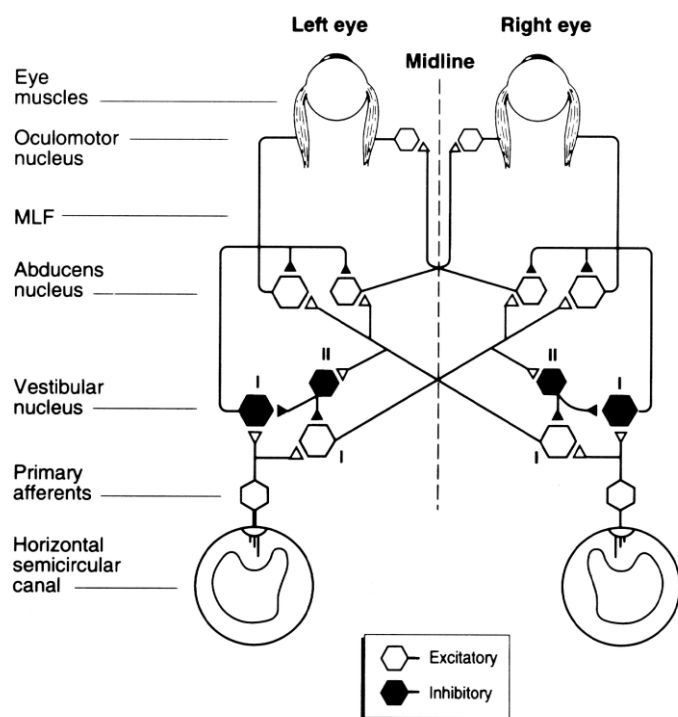
na vzdálenosti a excentricitě zrakového cíle při pohybech očí vyvolaných VOR by měly být linie pohledu obou očí při sledování vzdálených objektů téměř rovnoběžné (konjugovaný pohled) nebo se protínající (konvergující) v místě blízkého cíle. Zisk VOR (poměr pohybu hlavy k opačnému pohybu očí) se zvyšuje s tím, jak se fixovaný cíl přibližuje k pozorovateli [17-19], což odráží interakci mezi systémemvergence a verze během exekuce VOR.

(Pozn: Pohyb jednoho oka se označuje jako dukce, pohyb obou očí ve stejném směru jako verze a pohyb obou očí v navzájem vůči sobě v protisměru se nazývávergence.)

1.1.7 Projekce anatomie do funkce VOR

Stimulace jednoho SCC vede prostřednictvím VOR k pomalým fázovým očním pohybům, které otáčejí oko v rovině rovnoběžné s rovinou stimulovaného kanálku [20]. Experimentální studie identifikovaly VOR projekce kanálků na oční svaly: laterálního kanálku na ipsilaterální mediální a kontralaterální laterální přímý sval oční, horního kanálku na ipsilaterální horní přímý a kontralaterální dolní šikmý , dolního kanálku na ipsilaterální horní šikmý a kontralaterální dolní přímý [21].

Znalost geometrického uspořádání labyrintu a centrálních drah, a projekce na jednotlivé okohybné svaly, umožňuje lokalizovat a interpretovat určité typy nystagmu. Nystagmus je mimovolní, rytmický pohyb očí s alespoň jednou pomalou fází, způsobený a) patologií v periferní vestibulární nebo centrální kontrole očních pohybů, b) fyziologický při optokinetické stimulaci nebo při testování rotačními testy či kalorickým stimulem. Barányho společnost vytvořila konsenzus týkající se různých typů nystagmu [22]. Britská audiologická společnost (2015) doporučuje interpretovat SPN bez zrakové fixace vždy s ohledem na výsledky vyšetření a anamnézu pacienta.



Obrázek 1. Vestibulookulární reflex. Na obrázku jsou schematicky znázorněna hlavní přímá spojení ("tři neurony"), které jsou zodpovědná za generování horizontálních pomalých očních pohybů v reakci na úhlové zrychlení. Ganglion Scarpae odpovídá na obrázku „Primary afferents“, vestibulární jádra „Vestibular nucleus“, okoohybná jádra : „Abducens nucleus“, „Oculomotor nucleus“. Se souhlasem autora, I. Curthoys [23].

1.2 Testování VOR

V posledních třech dekádách došlo k rozvoji a nárůstu dostupnosti nových vyšetřovacích vestibulárních metod. Elektrofyziologické záznamy pohybu očí typu elektronystagmografie (ENG) byly postupně nahrazeny videookulografií (VOG), která zaznamenává klidový stav nebo indukovaný pohyb očí. VOG se používá nejen pro záznam spontánního nystagmu, ale hlavně pro záznam indukovaného nystagmu kalorickou, rotační, vibrační, headshaking, optokinetickou stimulací. Nově do baterie vestibulárních testů během první dekády 21. století přibyly video head impulse test (vHIT) a vestibulárně evokované myogenní potenciály (VEMP).

Pro hodnocení vestibulárních funkcí lze použít různé testovací podněty: mechanické indukující fyziologický pohyb endolymfy (rotační testy, head shaking test, vHIT), tepelné (kalorický test), akustické nebo mechanické vibrační (okulární nebo cervikální VEMP, test vibrací indukovaného nystagmu). Reakce na podněty,

kteřé vyvolávají (mechanicky nebo tepelně) endolymfatickou akceleraci v oblasti labyrintu, lze mezi sebou porovnávat.

V další kapitole následuje vysvětlení souvislosti mezi rychlostí a akcelerací indukujícího pohybu hlavou a testovanou frekvencí VOR.

1.2.1 Frekvence

Na labyrint je třeba pohlížet jako na orgán, který reaguje frekvenčně, podobně jako kochlea. Zatímco kochlea reaguje topicky v závislosti na frekvenci zvuku, PVU reaguje na různé frekvence pohybu hlavou. V takto složitém systému je obtížné, aby jediná zkouška poskytla všechny informace potřebné k posouzení funkčního stavu PVU jako celku. Nejčastěji testovanou oblastí labyrintu je horizontální kanálek, a proto se dále budeme věnovat především testování horizontálního VOR (hVOR).

Existují tři široce používané diagnostické testy hVOR; kalorický test, rotační testy a video head impulse test (vHIT). Všechny tři testy jsou považovány za dynamické testy funkce hVOR, protože kupula (v níž se nachází sensorické buňky) je stimulována (vychylována) pohybem endolymfy. V případě kalorického testování se tohoto vychýlení dosáhne pomocí teplotního gradientu působícího na endolymfu (ačkoli je pravděpodobné, že existují i jiné mechanismy). V případě rotačního křesla a vHIT pohyb hlavou poskytuje zrychlení potřebné ke stimulaci kupuly. Panuje shoda v tom, že každý z těchto tří testů poskytuje doplňující pohled na funkci hVOR. Každý z testů má dobře zdokumentované silné a slabé stránky a ve většině případů jsou omezení jednoho z nich řešena silnými stránkami jednoho nebo obou zbývajících testů.

1.2.2 Frekvence pohybu hlavou

Termín "frekvence" znamená účinnost dynamického podnětu, potřebného k aktivaci VOR. Existuje frekvenční rozsah, ve kterém je hVOR optimálně stimulován (1-10 Hz), hVOR je ale ve skutečnosti aktivován zrychlením, akcelerací. Avšak spíše než přímo na akceleraci, se stalo běžným odkazovat se na rotační frekvence.

Rozlišujeme různá frekvenční pásma stimulace vestibulárního labyrintu: velmi nízké frekvence (0,001-0,01 Hz), nízké frekvence (0,01-0,1 Hz), střední frekvence (0,1-1 Hz), vysoké frekvence (1-10 Hz) a velmi vysoké frekvence (10-100 Hz). Tonické

receptory (typ II) se aktivují při velmi nízkých a středních frekvencích, zatímco fázické receptory (typ I) se aktivují při vysokých a velmi vysokých frekvencích. Pásmo přirozených pohybů hlavy se nachází mezi 0,05 Hz a 5 Hz.

Představme si, že provádíme následující souvislý pohyb hlavou: začínáme z přímé polohy hlavy vůči tělu, pak ji otočíme doprava směrem k rameni, otočíme doleva a pak se zastavíme ve výchozí poloze. Výchozí a cílový bod jsou stejné. Jedná se tedy o sinusový pohyb, u něhož se doba potřebná k dokončení celého cyklu nazývá perioda (T), která se měří v sekundách. Frekvence je převrácenou hodnotou periody a měří se v Hz ($f = 1 / T$). Obecně lze říci, že frekvence osciluje sinusově a bude při ní docházet k všudypřítomnému zrychlení. Proto lze předpokládat, že čím vyšší je frekvence, tím vyšší je zrychlení. Přesný způsob, jakým se frekvence a zrychlení vzájemně souvisí, se v každém z testů liší.

Kalorický test je považován za nízkofrekvenční hVOR test, rotační křeslo a HST jako test hVOR na středních frekvencích a vHIT jako test s vysokou frekvencí. Pro objasnění vztahu mezi zrychlením a frekvencí se budeme věnovat každému testu zvlášť.

1.2.3 Videookulografie, Spontánní nystagmus

Nystagmus je mimovolní, rychlý a oscilační pohyb očí s alespoň jednou pomalou fází [22], která je následovaná opačně zaměřeným rychlým pohybem očí (rychlá fáze – sakáda). Nystagmus jako mimovolní pohyb očí znemožňuje uspokojivou zrakovou fixaci.

Jednu z prvních klasifikací nystagmu periferního původu stanovil v roce 1912 Gustav Alexander (Alexanderovy zákony)[24]. Barányho společnost popsala různé vzorce nystagmu a zhodnocení směru a intenzity nystagmu je součástí evaluace akutního i chronického pacienta [22, 25-27]. V poslední době se stará kritéria používaná pro ENG v současnosti modifikovala pro VOG [28]. Patologické formy nystagmu mají mnoho příčin, ale obvykle jsou důsledkem onemocnění postihujících periferní vestibulární aparát, mozkový kmen nebo mozeček a méně často přední zrakové dráhy nebo mozkové hemisféry [22].

Během videookulografie se pořizuje grafický a video záznam pohybu obou očí. Anatomické a fyziologické znalosti projekce jednotlivých částí PVU na okohybné

svaly můžou pomoci při lokalizaci postižené části labyrintu. Záznam spontánního nystagmu se provádí v klidu, bez pohybu hlavy testovaného. Nejedná se tedy o dynamický test, ale statický, jeho testovaná frekvence je nula, stejně jako rychlost pohybu či akcelerace.

Metoda záznamu

Pacient sedí ve vzpřímené poloze se zapřenou zrakovou fixací. Zaznamenává se sledování po dobu 40 sekund (poloha vsedě s nehybnou hlavou, nasazený okluzor brýlí). Pokud se objeví nystagmus, software VOG změří jeho pomalou fázovou složku (slow phase velocity, SPV v jednotkách %/sec).

1.2.4 Kalorický test

Kalorický test slouží k posouzení integrity vestibulárního systému a používá se již přibližně sto let; Bárányho výzkum na Vídeňské klinice vedl k udělení Nobelovy ceny v roce 1914. Jedná se o relativně jednoduchý ale časově náročný test (cca 30 minut), při kterém se stimuluje každá strana periferního vestibulárního systému zvlášť. Hodnotí především nízkofrekvenční aspekty obou horizontálních polokruhových kanálků. V klasické verzi testu se každé ucho stimuluje teplou (W) a studenou (C) vodou (44/30 °C) nebo vzduchem (50/24 °C) ve čtyřech samostatných irigacích, což umožňuje testovat levé i pravé ucho s oběma směry indukovaného nystagmu.

Primárním klinickým výsledkem kalorického testu je jednostranná slabost (unilateral weakness, UW), která je také známá jako paréza kanálu (canal paresis) nebo snížená vestibulární odpověď. Tato slabost se určuje porovnáním reakcí obou uší na termální stimul a vyjadřuje se v procentech UW slabšího ucha. Čtyři samostatné irigace kalorického testu poskytují čtyři intenzity indukovaného nystagmu, které se používají jako vstupní proměnné k výpočtu UW [29, 30].

Rotační frekvence kalorického testu se obvykle uvádí kolem 0,003-0,004 Hz [31]. To znamená, že teplotní gradient poskytuje podnět, který je ekvivalentní horizontálnímu pohybu hlavou o oscilaci přibližně 0,004 Hz. Protože podnět není fyziologický (je jednostranný) a není kalibrovaný (přesná akcelerační síla působící na kupoli není známa kvůli variabilitě kondukce a konvekce mezi subjekty), rotační

síla působící na kupoli je neznámá. Lze ji pouze odhadnout. Odhad je založen na časovém profilu kalorické reakce.

Výpočet testované frekvence pro kalorický test

V případě kalorického testu se akcelerace endolymfy a s tím spojené vychýlení kupuly L-SCC dosahuje pomocí teplotního gradientu. Jednu kalorickou reakci (jedno ucho, teplý nebo studený stimul) lze považovat za polovinu cyklu sinusového kmitání (plný kmit by opakoval proces v opačném směru). Ačkoli se tedy odhady liší, typická doba trvání kalorizací evokovaného nystagmu je u zdravých jedinců 120-180 sekund. Proto by perioda plné oscilace byla 240 (resp. 360) sekund, jejíž reciproká hodnota je 0,004 (0,003) Hz. Kalorický test je proto považován za nízkofrekvenční test PVU.

Průměrné zrychlení se vypočítá jako změna rychlosti v časovém úseku.

$$\alpha = \Delta \omega / \Delta t$$

kde akcelerace je (α), úhlová rychlost (ω), čas (t).

Indukovaná rychlost endolymfatické tekutiny není známa při žádném kalorickém testu, ale teoreticky a v ideálním případě ji lze odvodit z výstupní rychlosti (pomalá fáze kaloricky evokovaného nystagmu), protože obě by se měly shodovat (pokud hVOR pracuje efektivně). Při sinusové rotaci je maximální rychlost pomalé fáze oka dosažena po cca $\frac{1}{4}$ celého oscilačního cyklu; což je cca po 60 sekund u standardního vodního kalorického testu a 80 sekund u studeného kalorického testu. Pro standardní vodní kalorizace lze tedy zrychlení odhadnout jako

$$25^\circ/\text{sec}/60\text{ s} = 0,42^\circ/\text{sec}^2$$

Pro studenou vodní kalorizaci lze zrychlení odhadnout jako

$$60^\circ/\text{sec}/80\text{ s} = 0,75^\circ/\text{sec}^2.$$

V naší laboratoři používáme vzdušný bitermální kalorický test (24/50 °C). V naší skupině zdravých jedinců byla průměrná časová odezva 150 s, tedy 0,003 Hz, s průměrnou vrcholovou rychlostí pomalé fáze evokovaného nystagmu 20-30°/sec, s dosažením vrcholu reakce na 60-70 s, takže průměrné zrychlení pro teplý

vzduchový kalorický test bylo $0,42^{\circ}/\text{sec}^2$, pro studený vzduch $0,35^{\circ}/\text{sec}^2$, průměrně $0,38^{\circ}/\text{sec}^2$.

Shrneme-li kalorický podnět, použijeme-li vyšší teplotní gradient a je lepší teplotní vodivost tkání pacienta (kondukce), získáme vyšší zrychlení endolymfatické tekutiny (vyšší vrcholová rychlost), také ale delší kalorickou odezvu, a tak paradoxně nižší frekvenci kalorického testu.

Metoda provedení

Používáme teplou (50°C) a studenou (24°C) vzduchovou irigaci do každého ucha po dobu 60 sekund, záznam indukovaného nystagmu provádíme po dobu 120 sekund.

1.2.5 Rotační testy

V případě rotačního křesla poskytuje rotace celého těla společně s hlavou zrychlení potřebné ke stimulaci kupuly. Zrychlení se zvyšuje s rostoucí sinusovou frekvencí, takže frekvenci podnětu lze použít jako synonymum pro zrychlení (nebo sílu podnětu).

1.2.6 Head-shaking test (HST)

Head-shaking nystagmus (HSN) je nystagmus vyvolaný cyklickým pohybem hlavy, který poprvé popsal v roce 1907 Robert Bárány, první oficiální popis postupu podal později, v roce 1929, Vogel. Indukovaný nystagmus je abnormální, dobře nastavený vestibulární systém by neměl vyvolávat HSN, alespoň ne po dobu delší než přibližně jednu sekundu, protože odráží jednosměrný výstup pro sinusový vstup. To je abnormální a znamená to, že vestibulárně-okulární motorický systém buď vstup usměrňuje (ořezává jej v jednom směru), nebo že je systém vstupem rušen. Hlavní klinická užitečnost HSN dosud spočívala v identifikaci osob s jednostrannou periferní vestibulární lézí [32]. U normálních osob nebo osob se symetrickou vestibulární ztrátou (např. oboustrannou vestibulární ztrátou) se neočekává žádný indukovaný nystagmus. U osob s vestibulární asymetrií začne zpravidla po ukončení cyklického pohybu hlavou nystagmus, u osob s přítomným nystagmem před začátkem HST zpravidla dochází k zesílení jeho intenzity [33]. Obvykle bije

směrem k "lepšímu" uchu (paretický typ nystagmu), někdy následován obrácením směru, a vytrácí se přibližně do 30 sekund [28, 32, 34].

V případě HST známe frekvenci testu z frekvence testovaných opakovaných cyklů pohybů hlavou, tedy cca 2 Hz, dva cykly za 1 s, pokud děláme 20 cyklů, za 10 s. Jeden sinusový cyklus trvá 0,5 s, amplituda pohybu hlavy je 20–30° a maximální rychlost pohybu hlavy na jednu stranu 120-150°/s, takže zrychlení je přibližně 1000-1200°/s².

Metoda provedení

Jedná se o pasivní pohyb hlavou pacienta. Lékař uchopí hlavu pacienta a provede zpravidla 20 cyklických pohybů v horizontální rovině.

Pacient sedí vzpřímeně, vizuální fixace je zamezena přiložením krytu VOG infračervených brýlí, pasivními pohyby hlavy (lékař drží hlavu pacienta hýbe s ní) se dosáhne frekvence asi 2 Hz, amplituda pohybu hlavy 20°, 20 cyklů a poté se náhle zastaví a nahrává se indukovaný nystagmus po dobu 2 minut, který se dále analyzuje.

1.2.7 Video head impulse test (vHIT)

Během impulzního testování hlavou (head impulse test, HIT) u zdravého jedince kompenzuje pohyb obou očí úhlovou rotaci hlavy s cílem vizuálně fixovat požadovaný fixační bod. Tato odezva vestibulo-okulárního reflexu (VOR) se obvykle hodnotí na základě jejího zisku. Zisk představuje poměr výstupu a vstupu jakéhokoli dynamického systému. Pro výpočet zisku VOR se měří rychlost nebo poloha očí a porovnává se s rychlostí, resp. polohou hlavy.

Video impulzní test (vHIT) je moderní vestibulární test, který překonává některá omezení kalorického testu a poskytuje důležité doplňující informace. Hodnotí především vysokofrekvenční aspekty nejen dvou postranních polokruhových kanálků, ale také čtyř vertikálních polokruhových kanálků. Na rozdíl od kalorického testu poskytuje vHIT absolutní posouzení vestibulární funkce, protože se při výpočtu zisku opírá o absolutní referenční hodnotu, rychlost pohybu hlavou. To umožňuje stanovit dobře definované klinické limity a definovat ideální zisk VOR 1, který odráží shodné pohyby očí a hlavy.

Při VHIT provádíme prudkou pasivní rotaci hlavy s amplitudou cca 15°, s požadovanou rychlostí vyšší nebo rovnou 150°/sec, které dosáhneme během cca 70–90 ms. Testovaná frekvence pohybu hlavou je tedy cca 2–5 Hz.

Metoda provedení

Pacient sedí vzpřímeně, s vizuální fixací místa vzdáleného přibližně 125 cm, nepředvídatelné a pasivní pohyby hlavou (lékař hýbe hlavou pacienta), maximální rychlost pohybu hlavy je mezi 150° až 250° /s a amplituda pohybu hlavy 10° -20°.

1.2.8 Vestibulární asymetrie

Patologická vestibulární asymetrie je hlavním zdrojem vestibulárních symptomů v akutní fázi deficitu [35, 36]. V dalším průběhu deficitního stavu je tíže symptomů dána schopností patologickou asymetrii kompenzovat [23, 37].

Statickou asymetrii vestibulárních jader dokáže systém kompenzovat poměrně rychle a efektivně (řádově dny až týdny) díky obnovení neuronální aktivity v oblasti vestibulárních jader mozkového kmene [37]. Dynamická kompenzace je však limitována inhibiční saturací (viz kapitola 5.1.3) zdravé strany.

Zjednodušeně lze říci, že zatímco symptomy statické asymetrie odeznívají rychle, tak dynamická asymetrie nemůže být zcela a plně kompenzována vzhledem k inhibiční saturaci zdravé strany. Z výsledků druhé komentované studie je však zřejmé, že ačkoliv funkční asymetrie přetrvává, lze dynamickou asymetrii detekovat řádově roky, přičemž ale rovnovážný stav pacientů je uspokojivý dříve.

V akutním stadiu jsou přítomny symptomy jak statické (v klidu, bez pohybu hlavou), tak dynamické asymetrie (při pohybu hlavou)[10]. Náhlá jednostranná porucha, která rychle naruší tonickou aferentní aktivitu jednoho z periferních vestibulárních ústrojí, způsobí nerovnováhu mezi pravou a levou vestibulární aferencí, která vede k symptomům prudkých rotačních závratí. Pacient má intenzivní pocit rotace, který se zhoršuje při pohybu hlavou a při změnou polohy hlavy. Je obtížné stát a chodit a je tendence k pádům na postiženou stranu. Téměř vždy jsou přítomny autonomní příznaky včetně malátnosti, bledosti, pocení, nevolnosti a zvracení. V dalším průběhu onemocnění dochází postupně ke statické i dynamické kompenzaci. Nejprve dojde ke snížení až úplnému vymizení symptomů statické

asymetrie (spontánní nystagmus v neutrální poloze hlavy, bez indukovaného endolymfatického toku ve vnitřním uchu) a následně dochází i k postupnému snížení až subjektivnímu vymizení symptomů z dynamické asymetrie (symptomů nestability a rozostřeného vidění vázaných na pohyb hlavy).

Vymizení symptomů nemusí znamenat vymizení asymetrie (deficitu). Pokud je deficit a s tím spojená asymetrie trvalým stavem, v dlouhodobém horizontu se nemusí projevovat symptomatologií díky uspokojivé kompenzaci [33]. Naproti tomu, u některých pacientů mohou příznaky vestibulární asymetrie přetrvávat trvale nebo delší dobu, vzhledem k neuspokojivým kompenzačním mechanismům. Dle různých zdrojů dochází k návratu funkce PVU kolem 50 -70 % na základě kalorického testu, studie se však významně liší v metodice [38].

Oboustranné vestibulární poruchy, způsobené například ototoxicitou, obvykle nevyvolávají prudkou rotační závrať, protože dochází k minimální nerovnováze tonické aktivity. V takovém případě si pacienti stěžují na oscilopsie a instabilitu chůze a stoje.

Pomalu se rozvíjející jednostranný proces, jako je pomalu rostoucí vestibulární schwannom, obvykle nevyvolává akutní rotační závrať, protože asymetrie vestibulárních aferentace vzniká postupně a je průběžně kompenzována centrálním nervovým systémem.

1.2.9 Multifrekvenční testování – kochleární (audiogram) a vestibulární (vestibulogram) analogie

Vestibulární labyrint je zadní částí vnitřního ucha. Jeho přední část tvoří kochlea, smyslové ústrojí pro sluch. Obě porce vnitřního ucha jsou spolu anatomicky propojené, smyslové buňky obou sdílejí stejný endolymfatický prostor s nejužším místem mezi kochleou a vestibulem v ductus Reuniens. Endolymfatický prostor je obklopen i sdíleným perilymfatickým prostorem, který má pro funkci větší význam u kochleární porce, u vestibulární se uplatňuje spíše u patologických stavů tzv. třetích okének labyrintu. Kochleární sluchový systém má svou frekvenční tonotopiku s rozdílnou citlivostí k percepci tónů frekvenčního spektra dle lokalizace smyslových buněk (v bazálním závitě percepcie vysokofrekvenčních tónů, směrem k helikotremě percepcie hlubších tónů). I vestibulární systém vykazuje jistou analogii k frekvenční

tonotopii kochleárního systému a stejně jako u kochleárních frekvenčně specifických onemocnění, postihují některé vestibulární léze typicky určité testované frekvence [39-41]. O vestibulárních frekvencích pojednávala kapitola 5.1.9. Analogicky k frekvenčnímu testování kochley existuje pro vestibulární systém spektrum vyšetření, která jej testují v rozdílných frekvencích pohybu hlavou/endolymfy. Možnostmi frekvenčního testování vestibulárního systému se věnuje přehledně první komentovaná publikace, další komentované publikace toto téma cíleně rozvíjejí.

Může jeden test nahradit druhý?

Kalorický test je uznávanou metodou hodnocení periferní vestibulární funkce s bezmála stoletou tradicí. Po objevení se nových metod vyšetření vestibulárního systému na konci dvacátého století [42-44], se otoneurologové zabývali otázkou zaměnitelnosti jednotlivých testů. Především objev impulzního testu (HIT) vnesl do rovnovážného testování otázku, zda by bylo možné nahradit technicky i časově náročnější kalorický test novým jednoduchým testem impulzu hlavou. Během téměř tří dekád od objevu HIT již existuje evidence, že tyto dva testy nejsou zaměnitelné, ale komplementární [45-47]. Každý z vestibulárních testů vyšetřuje vestibulární systém jiným mechanismem a v jiné frekvenci. Kalorický test testuje při nízkých frekvencích pohybů endolymfy cca 0.003 Hz, HIT při vyšších kolem 3-5 Hz, záznam spontánního nystagmu monitoruje 0 Hz, rotační testy na Barányho křesle cca 1 Hz, headshaking test 2 Hz. Vzhledem k tomu, že tyto testy hodnotí různé frekvence a atributy polokruhových kanálků, jsou pro komplexní vestibulární hodnocení nezbytné všechny [26, 45-51]. Lze je považovat za testy, které popisují tonotopii (analogie se sluchovou tonotopíí) crista ampullaris kanálků v závislosti na frekvenci stimulace. Kalorizace je citlivější při identifikaci chronické léze [41], výtěžnost vHITu se zase plně uplatní u akutních závratí [48], kde je spolu s evaluací SPN a skew deviace očí součástí HINTS protokolu [26] pro diferenciaci centrálního a periferního akutního vertiga, headshaking je citlivou monitorací kompenzace [33].

Opět zde vidíme analogii ke kochleárnímu testování, testování pouze jedné frekvence rovnovážných funkcí by stejně jako testování jedné frekvence sluchu neumožnilo diagnostiku různých stavů a onemocnění.

2 CÍLE

Cílem disertační práce je inovace v multifrekvenční diagnostice rovnovážných onemocnění.

Práce je založena na navržení a testování přínosnosti inovativní vizualizace několika testů vestibulookulárního reflexu (VOR), na zvýšení diagnostické výtěžnosti některých z testů VOR a návrhu nového výpočtu asymetrie vestibulárních funkcí.

- 1 Navržení a prověření přínosnosti nově vytvořeného vestibulogramu – inovativní vizualizace rozdílných testů vestibulookulárního reflexu (VOR), zakládající se na znalostech rozdílné senzitivity periferního rovnovážného ústrojí (PVU) v širokém spektru frekvencí pohybů hlavou. Zvolenou metodou vizualizace výsledků různých metod je vytvoření přehledného grafu, který by zvýšil diagnostickou výtěžnost vybraných vyšetřovacích metod.
- 2 Prověření potenciálu head-shaking testu reflektovat časovou osu kompenzace ztráty vestibulárních funkcí.
- 3 Vytvoření normativních dat pro inovativní binokulární variantu video head impulse testu a zavedení normy pro dyskonjugované oční pohyby.
- 4 Matematické testování vhodnosti Jongkeesovy formule pro výpočet vestibulární asymetrie vestibulookulárního reflexu.

3 KOMENTOVANÉ PUBLIKACE

3.1 EVEST: Estimated Vestibulogram

Úvod

První komentovaná publikace se zaměřuje na problematiku komplexní vestibulární diagnostiky a na možnosti vizualizace funkčního deficitu a vestibulární asymetrie při různých onemocněních rovnovážného systému. Pro pochopení vestibulární symptomatologie je podstatné pochopit zdroj, patofyziologii a míru patologické asymetrie a její kompenzace, protože podobné klinické obrazy (vertigo, nestabilita) mohou být přítomny za zcela odlišných patofyziologických stavů.

Grafické znázornění v otologii

Periferní vestibulární ústrojí (PVU) je senzorem pohybu hlavy a gravicepce. PVU je uloženo ve vnitřním uchu, spolu se senzory orgánem pro sluch. Stejně jako kochlea, která u různých onemocnění může být různě frekvenčně poškozena, tak i PVU může být u různých typů onemocnění různě frekvenčně poškozeno. Proto bylo hlavní myšlenkou autora vizualizovat funkci PVU na různých frekvencích stimulu (různé frekvence pohybů hlavou).

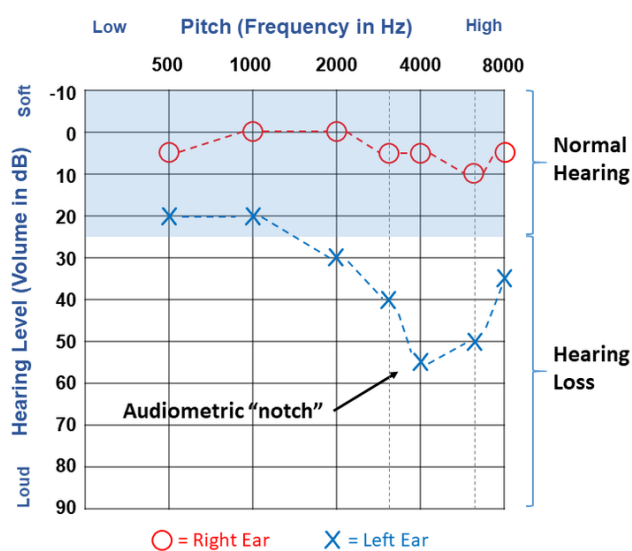
Čerpání principů z audiometrie

Myšlenka vytvoření vestibulogramu předcházelo studium vývoje audiogramu. Složitá a několik dekád trvající cesta k nyní uznávané formě audiogramu vedla autora DP k implementaci již známých principů audiogramu do nového grafického nástroje – odhadovaného vestibulogramu.

Audiogram prošel složitým, bezmála 60letým, vývojem. První audiogram vytvořil v roce 1885 Arthur Hartmann [52], který do tzv. "sluchového grafu" zakreslil odezvu levé a pravé ladičky a vypočítané procento slyšení. Zajímavé je, že byl první, kdo ve svém grafu poprvé navrhl obrácenou vizualizaci hodnot na ose Y, od které se dočasně upustilo a opět se k ní specialisté vrátili až o čtyři dekády později. Poprvé byly prahy slyšení popsány frekvenčně v roce 1903 na "křivce citlivosti" Maxe Weina. V roce 1922 Fletcher a Wegel [53] umístili frekvence stimulu na ose X a zavedli logaritmickou stupnici pro vykreslení prahových hodnot sluchu a prahové intenzity stimulu na ose Y. Na první pohled je audiogram (stejně tak i vestibulogram) obrácený vzhůru nohama; hodnoty na svislé ose se při pohybu od dolní části grafu

k horní spíše zmenšují, než zvětšují, což není v souladu s vědeckou tradicí. Princip sestupné vizualizace sluchové ztráty (později nazvané pouze jako práh sluchu) vztažené k průměrnému prahu sluchu (odpovídající na každé frekvenci jiné intenzitě stimulu), byl zaveden postupně během dalších dekád (až do 50.let 20. století) spoluprací více autorů [54]. Návrh se tak opticky vrací k prvnímu návrhu A.Hartmanna. Popisně se dá princip popsát jako „padání“ sluchové funkce směrem dolů na ose Y (ke slyšení je potřeba větší intenzita stimulu, která stoupá směrem dolů – směrem dolů se zvyšuje hodnota výbavného sluchového prahu v dB). Stejný princip sestupné vizualizace rovnovážné ztráty na ose Y použil autor této DP pro vestibulogram – pro intuitivnost již zažitého formátu mezi ORL lékaři.

Pro porovnání vizualizace audiogramu s vestibulogramem slouží Obr. 2 a Obr. 3.



Obrázek 2. Audiogram. Na ose X jsou řazené jednotlivé frekvence, na ose Y „obrácený“ směr intenzit stimulu od 0 dB v horní části osy Y audiogramu; do 90 dB v dolní části osy Y. Každé ucho má svou barvu a tvar piktogramů, pravé ucho – červené kolečko, levé ucho - modrý křížek. Zdroj obrázku: Wikipedie.

Zpět k vestibulogramu – frekvence stimulu různých testů

Námi navržený EVEST graf je nový nástroj pro vizualizaci výsledků několika vestibulárních testů a kvantifikaci vestibulární asymetrie (vestibular functional asymmetry, VFA). Testy zahrnuté v EVEST grafu mezi sebou úzce souvisejí:

a) testují stejnou anatomickou strukturu – horizontální chodbičku (laterální semicirkulární kanálek, LSCC), což je nejčastěji postižená a v současnosti i nejčastěji testovaná část PVU;

b) mechanismem testování – všechny testy vyšetřují vestibulookulární reflex a pracují s rychlostí a akcelerací toku endolymfy testovaného kanálku. Proto se dají srovnat na ose X dle testované frekvence pohybu hlavou/endolymfy.

Graf EVEST kombinuje výsledky čtyř (*pěti*) vestibulárních testů vestibulookulárního reflexu:

- Statický test VOR
 - Spontánní nystagmus (SPN)
- Dynamické testy VOR
 - Kalorický test
 - *Barányho křeslo (t.č. není součástí naší studie)*
 - Head-shaking test (HST)
 - Video head impulse test (vHIT)

Ačkoliv se všechny zmíněné testy grafu EVEST zaměřují na vyšetření funkce LSCC, každý z testů operuje v jiné testovací rychlosti a zrychlení pohybu endolymfy LSCC a potažmo tak frekvenci (frekvence vysvětlena výše v kapitole 5.1.10.).

Analogie s audiogramem

Pro rychlejší orientaci především ORL lékařů jsme pro EVEST graf zvolili stejné piktogramy jako pro audiogram (pravá strana červené kolečko, levá strana modrý křížek) a i směr deficitu je zakreslen na ose Y stejně v sestupné funkční formě (norma je v grafu nahoře a funkce „klesá“ v grafu po ose Y směrem dolů, přičemž deficit se prohlubuje – jeho hodnota ale stoupá směrem dolů).

Osa X

K určitým testovaným frekvencím pohybu hlavou/endolymfy je přiřazený vestibulární test, jako analogie testovaných frekvencí v audiogramu.

Osa Y

Vestibulogram od audiogramu adoptoval pro osu Y směr vizualizace deficitu směrem „upside down“, kdy nejnižší hodnoty deficitu jsou v grafu nahoře a míra deficitu se zvyšuje směrem dolů na ose Y (hodnoty osy Y mají „opačný směr“ – procenta VFA vzrůstají směrem dolů). Dál už ale podobnost s audiogramem končí. U audiogramu na ose Y směrem dolů stoupá intenzita prahového stimulu, a tím směrem dolů narůstá deficit. U vestibulogramu sice směrem dolů také narůstá deficit, ten ale není hlavním atributem osy Y. Tím je v procentech vztažená vestibulární funkční asymetrie (VFA). VFA sama o sobě není přímým výsledkem jednotlivých testů, které jsou k ní jednotlivě vztaženy podle metodiky popsané níže. VFA se vypočítá pro každou stranu zvlášť. Výsledkem osy Y je celková vestibulární funkční asymetrie (VFA), která se vypočítá jako rozdíl dílčích VFA mezi oběma stranami a udává se v procentech.

Metodika

Pro sestavení a testování vlastností EVEST grafu byly použity údaje od 148 účastníků, 49 zdravých dobrovolníků (28 žen, 21 mužů, průměrný věk 40,8, SD 10,4), 49 osob postižených vestibulární neuritidou (30 žen, 19 mužů, průměrný věk 49, SD 13) a 50 pacientů s vestibulárním schwannomem (28 žen, 22 mužů, průměrný věk 54, SD 15).

Výsledky a diskuze

Spontánní nystagmus, SPN

První z testů, spontánní nystagmus (SPN), odpovídá frekvenci pohybu hlavou 0 Hz, jelikož při jeho záznamu je hlava v klidu. Výsledkem záznamu SPN je úhlová rychlost pomalé fáze nystagmu, která je udána v úhlových stupních za sekundu ($^{\circ}/s$ aSPV, average slow phase velocity).

V době publikování EVEST studie nebyl stanoven konsenzus normativních hodnot všech vestibulárních testů v rámci EVEST grafu, v té době bylo uznávanými autory

v rámci Barányho společnosti (M.Strupp) doporučeno, aby si každá laboratoř vytvořila vlastní normativní data [55]. EVEST graf byl ale vytvořen jako flexibilní nástroj, který je schopný inkorporovat jakákoliv normativní data.

V našich, po sobě jdoucích publikacích, dosahovali zdraví jedinci SPN průměrně 0 %s aSPV s maximem 1.7 %s aSPV [7, 33, 56]. Původní EVEST studie zaznamenala nulový SPN u zdravých jedinců, ale další studie, již hodnoty SPN odlišné od nuly naměřily. Sami sobě tak můžeme klást otázku ohledně normativních hodnot SPN z našich dat. Ve všech našich studiích však mean i medián udržely hodnotu 0, i když došlo ke změně SD nebo kvartilů vzhledem k maximálně naměřeným 1,7 %s aSPV ve třetí opublikované studii [56]. V původní EVEST studii jsme problém normativní hodnoty rovné nule (při SD 0) vyřešili určením abnormální hranice rovné 1 %s aSPV tak, aby se obě – jak referenční, tak abnormální hodnota – nerovnaly stejně nule. Další studie toto rozhodnutí svými výsledky potvrdily jako správné. Pokud ale jiná laboratoř nebo konsenzus odborníků v oboru zavedou jinou hranici normativity SPN, EVEST bude s touto hranicí přenastaven v rámci VFA vztažených hodnot SPN.

Oproti zdravým, měli pacienti v akutní fázi deficitu PVS (první dva dny) hodnoty SPN v průměru 14 %s aSPV a v maximu 31 %s aSPV, v další studii (ve které byli měřeni o něco později v průběhu prvního týdne deficitu) měli hodnoty o něco nižší 9-10 %s aSPV s maximy 15 %s aSPV [33].

Pro vztažení výsledku SPN (%s aSPV) k vertikální stupnici VFA (%), jsme použili tři kritické body SPN: 1) první kritický bod odpovídá nulové VFA (%) a je roven nulové hodnotě SPN (%s aSPV), 2) druhý kritický bod je průměrná hodnota SPN u našich pacientů s PVS deficitem 14 %s aSPV, kterému jsme přiřadili 50% hranici VFA; a 3) pro 100% VFA jsme vytvořili „pool“ tedy jistou „rezervu“ aSPV do možného maxima SPN 50 %s aSPV (v naší skupině bylo maximum 31 %s aSPV, ale nemůžeme vyloučit, že některé laboratoře naměří i vyšší hodnotu, především u perakutních stavů).

Z našich dat, stejně jako z dat následujících studií vyplývá, že většina stavů bude ovlivňovat a bude se pohybovat především v nižších hodnotách SPN. Maxima SPN dosahují pacienti jen krátce v perakutní fázi, již v průběhu několika hodin začínají

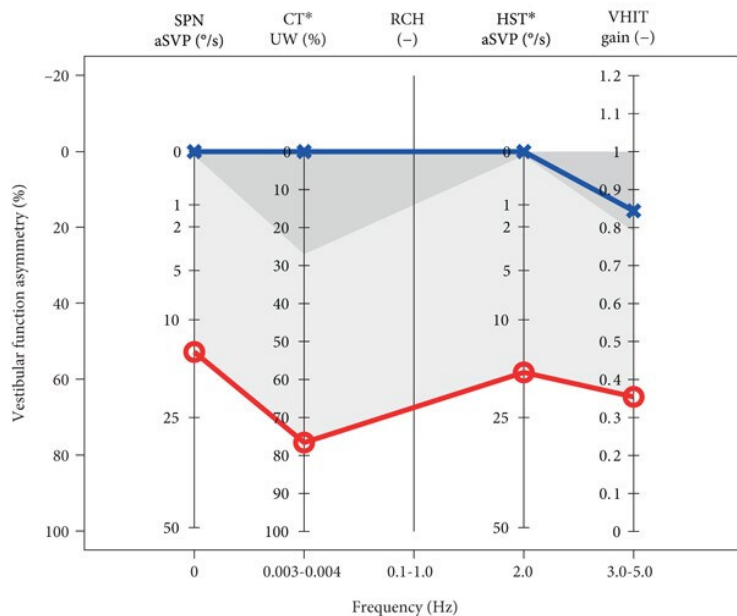
hodnoty klesat. A v dlouhodobém sledování dosahují rychle nízkých a postupně normativních hodnot i při přetrvávání deficitu. Abychom dosáhli mapování SPN se zdůrazněním změn SPN především v oblasti nižších hodnot, kde snížení nemusí znamenat úzdravu, ale trvalý deficit, přizpůsobili jsme tři kritické body VFA mocninné funkci. Následující analytický tvar splňoval naše požadavky nelineárního zobrazení rychlosti pomalé fáze nystagmu s akcentem na nižší hodnoty SPN do druhého kritického bodu (0-50 % VFA, odpovídající hodnotě od nuly až po průměrnou hodnotu SPN v naší skupině 0–14 °/s aSPV): $VFA [\%] = 14 \times aSPV^{1/2} [^\circ/s]$, kde nižší změny SPN, řádově v jednotkách °/s aSPV, odpovídají vyšším hodnotám změny VFA (%), než v oblasti mezi druhým (50 % VFA) a třetím (100% VFA) kritickým bodem.

V závislosti na jednotlivých laboratořích lze maximální hodnotu VFA měnit. Z našeho pohledu je otázka, zda maximální kritickou hodnotu 100 % VFA = 50 °/s aSPV nesnížit, protože ve všech našich dalších studiích nebyla překročena maximální hranice 31 °/s aSPV u žádného z pacientů s deficitem. Upravením této hranice by došlo k navýšení vztažené hodnoty VFA v procentech k dané hodnotě SPN v jednotkách °/s aSPV.

Metoda záznamu SPN

V případě jakéhokoliv záznamu SPN odlišného od nuly, platí pravidlo záznamu: nystagmus vždy bije k „silnější straně“, proto tuto stranu označíme jako zdravou, silnější či referenční; na grafu ji vyznačíme hodnotou 0 °/s aSPV.

Hodnotu nystagmu naměřenou vidookulografií [°/s aSPV] přiřadíme ke druhé straně, od které nystagmus směřuje pryč. Barevně se odliší pravá a levá strana, dle již vžitého konsenzu pro audiogram, tedy pravá strana červeně, levá strana modře. Vzniká tak mezi stranami na ose Y rozdíl, v tomto případě identický s naměřenou hodnotou SPN v jednotkách °/s aSPV a vztažený k VFA dle tří kritických bodů (viz Obr. 3).



SPN		Caloric test		HST		VHIT	
UBN	%/s aSVP	DP	% L/R	UBN	%/s aSPV	VHIT differ.	%
DBN	%/s aSVP	TR	%/s	DBN	%/s aSPV	Overt saccades	Y/N
		MWST	% L/R			Covert saccades	Y/N
		Hyperreflexy	%/s L/R W/C				

Obrázek 3. Vestibulogram. Průměrné hodnoty skupiny s vestibulární neuritidou. Na ose Y je použita u SPN a HST mocinná funkce lépe mapující nižší hodnoty nystagmu mezi prvním (0 %) a druhým (50 %) kritickým bodem VFA. Vztažené hodnoty VFA k SPN jsou námi odhadovány v rámci výsledků skupin. Mohou se však měnit dle konsenzu. Červeně pravá strana, modře levá. Deficit pravé strany. Příklad záznamu SPN: naměřený nystagmus směřoval doleva a měl hodnotu 14 %/s aSPV. Levá strana je tedy stranou zdravou/silnější/referenční a je vytyčena hodnotou 0 %/s aSPV, pravá strana získala deficitní hodnotu 14 %/s aSPV, která se na ose y vztahuje t.č. k hodnotě 50 % VFA. Popisně můžeme říci, že je mezi stranami cca 50% asymetrie v neprospěch pravé strany.

Kalorický test

Kalorický test odpovídá testované frekvenci 0.003-0.004 pohybu endolymfy. Pohyb endolymfy je pro vestibulární systém indukován nefyziologicky (ne pohybem hlavy), je indukován tepelným gradientem a fyzikálními principy termální kondukce a konvekce. Během testu měříme rychlost pomalé fáze indukovaného nystagmu, ale hlavním výsledkem kalorizace je relativní hodnota - „unilateral weakness“ (UW) (přeloženo jako „jednostranná slabost“) - udávaná již přímo v procentech. Tato hodnota reflektuje EVEST graf – porovnání reflexie (reakivity na stimul) - mezi dvěma testovanými stranami. Jelikož kalorický test nemá testovací referenční hodnotu – neznáme rychlost teplotně indukovaného zrychlení endolymfy –

porovnává se během testu reflexie jedné strany s druhostrannou (rychlost pomalé fáze nystagmu jedné strany se stranou druhou). Pomocí Jongkeesovy rovnice výsledek normalizujeme – vztahujeme rozdíl v reaktivitě k celkové reaktivitě – a dojdeme k relativnímu výsledku udávanému v procentech. Normativní data jsou dle různých studií 20-30 % UW, dle našich výsledků je 24 % UW, hodnota 25 % je abnormal cutoff.

Pozn.: Diskuzi o výpočtu UW, hlavního výsledku kalorického testu, použitím Jongkeesovy formule najde čtenář DP v poslední komentované publikaci (zde v DP čtvrtá komentovaná publikace, která je v době psaní a odevzdání DP v oponentském řízení v časopisu Journal of Vestibular Research, Barány Society).

Záznam výsledku kalorizace do EVESTu

Výsledek kalorizace, UW (%), je zaznamenán jako deficit strany, která je UW již navíc označena, druhá strana je zanesena na hodnotu nula. Příklad: pokud je *UW* = 34 % *right*, pravá strana (červený piktogram) je vyznačena jako 34% deficit na ose Y, což přímo odpovídá stejné hodnotě 34 % VFA; levá strana (modrý piktogram) je zaznamenána jako 0 %. Jejich rozdíl je opět 34 % VFA.

Barányho rotační křeslo

Barányho křeslo může být vyznačeno v EVEST v testované frekvenci pohybu hlavou/endolymfy cca 1 Hz, ale součástí naší studie doposud nebyl, jelikož klinické pracoviště autora nevládní nutné technické vybavení.

Head-Shaking test, HST

HST je testem s frekvencí pohybu hlavou/endolymfy cca 2 Hz. Výsledkem testu je post head-shaking indukovaný nystagmus (HSN), který je měřen stejně jako SPN v jednotkách %/s aSPV. Normativní data pro HST nebyla zatím konsenzem stanovena. V naší kontrolní skupině zdravých jedinců se u žádného HSN nevyskytl, ojediněle bylo přítomno ne více než 1-2 nystagmických kmitů s nízkou amplitudou (1-2%/s aSPV). Pokud jsou přítomny více než 3 zřetelně se opakující nystagmické

kmity po ukončení HST, měly by být analyzovány. V programu EVEST se pro vykreslení HST používají stejná pravidla jako pro SPN, t.č. se stejným cut-off.

Pozn.: Druhá publikace DP přináší poznatky ohledně HSN, jeho interpretace a možnosti nového využití v klinické praxi.

Záznam HST do EVESTu

Záznam podléhá stejným pravidlům jako SPN. Vztažená hodnota VFA je také identická jako u SPN.

Video Head Impulse Test, vHIT

Impulzní test hlavou odpovídá testované frekvenci pohybu hlavou/endolymfy 3–5 Hz. Je to jediný test v rámci EVEST, kde známe referenční hodnotu – rychlost indukovaného pohybu hlavou/endolymfy, a proto je jeho výsledkem poměr známé rychlosti hlavy a oka/vztažené k naměřené rychlosti očí. Výsledek je udáván jako absolutní hodnota v procentech nebo v desetinných číslech, pro každou testovanou stranu zvlášť. Jako hlavní hodnotu pro EVEST jsme použili hodnotu regresního zisku VOR (regression VOR gain), který se vypočte jako poměr plochy pod křivkou rychlosti hlavy vztažený k ploše pod křivkou rychlosti oka/očí. Abnormal cut-off se dle jednotlivých autorů pohybuje od 0.75-0.8 a výše. Průměrný zisk vHIT v naší skupině zdravých byl 0,87 (SD 0,04). Mezní hodnoty pro naši skupinu zdravých jsou 0,79-0,95.

Pozn: Třetí publikace DP se zabývá inovací vHIT – jeho binokulární variantou. Práce navrhuje nový výpočet gainů (zisků) VOR během impulzování porovnáváním rychlosti hlavy s rychlostí addukujícího oka (ipsilaterální oko k testované straně PVU) pro každou stranu zvlášť, nebo porovnání rychlosti hlavy vždy jen s abdukujícím okem (kontralaterální oko k testované straně). Binokulární záznam odstraňuje směrovou bias doposud celosvětově uznávaného a počítaného monokulárního gain VOR vHIT.

Diskuzi o výpočtu asymetrie vHIT použitím Jongkeesovy formule najde čtenář DP ve čtvrté komentované publikaci DP.

Záznam vHIT do EVESTu

Převedením desetinných čísel regresního zisku vHIT pro každou stranu zvlášť na procenta, dostaneme ihned hodnoty VFA (%) pro každou stranu zvlášť. Obě strany na VFA ose vyznačujeme dle naměřených výsledků samostatně (na rozdíl od všech ostatních výsledků, kdy je vždy jedna strana na hodnotě nula).

Proč je vestibulogram tzv. „odhadovaný“

Vestibulogram neposkytuje absolutní hodnoty ztrát vestibulární funkce ve všech testovaných frekvencích. Absolutní výsledky může poskytnout pouze vHIT a Barányho křeslo, kde známe referenční hodnoty pohybu hlavy a endolymfy, které se s vestibulární odpovědí (rychlostí pomalé fáze indukovaného nystagmu nebo pomalé fáze pohybu očí během impulzu hlavou) dají porovnat a dají se tak získat absolutní ziskové hodnoty VOR pro každou stranu samostatně.

Naproti tomu je hlavní výsledek kalorického testu pouze relativním výsledkem, porovnáním odpovědi pravé a levé strany mezi sebou. Výsledek nystagmu spontánního a indukovaného head-shakem je také pouze odhadovaným funkčním deficitem, vztažený ke třem naměřeným kritickým hodnotám ve skupinách zdravých a nemocných, jak bylo výše u jednotlivých testů popsáno.

Proto je celková hodnota VFA [%] odhadovanou průměrnou multifrekvenční hodnotou asymetrie mezi pravou a levou stranou, ne absolutní.

Asymetrie vestibulární funkce (VFA)

Abychom mohli posoudit, zda lze pomocí EVEST grafu popsat deficit vestibulárních funkcí, zavedli jsme pojem asymetrie vestibulární funkce (VFA) mezi oběma testovanými stranami, vyjádřenou v procentech. Pro každou stranu se VFA vypočítá jako průměr všech výsledků zobrazených v EVEST.
$$\text{EVEST VFA} = [14 \times \text{SPN}_{1/2} [^\circ/\text{s}] + \text{CT UW} [\%] + 14 \times \text{HST}_{1/2} [^\circ/\text{s}] + (1 - \text{VHIT}) \times 100] / 4$$
, přičemž se od postižené strany odečte zdravá, nebo od vyšší hodnoty nižší. Abychom prokázali, že je možné pomocí EVEST identifikovat různé vestibulární léze, vypočítali jsme pro každou

skupinu průměrnou VFA. Ve skupině zdravých byla VFA 3 %, ve skupině s vestibulárním schwannomem byla VFA 20 % a ve skupině s neuritidou 61 %.

Senzitivitu a specifickost VFA jsme vypočítali pomocí křivky ROC (receiver operating characteristic curve) a porovnali ji s jednotlivými testy. U všech testů jsme určili mezní hodnotu jako bod s nejvyšší senzitivitou a specifickostí. Ve skupině schwannomů vykazoval EVEST vyšší senzitivitu 80 % a podobnou specifickost 98 % VFA s mezní hodnotou 6,5 % ve srovnání se všemi samostatnými testy (maximální senzitivita 70 % a specifickost 98 % u kalorického testu, senzitivita 24 % u SPN). Ve skupině s neuritidou prokázaly všechny testy vestibulární patologii, a proto měl každý jednotlivý test i EVEST VFA stejnou senzitivitu a specifickost (100 %). Pro identifikaci jakéhokoli vestibulárního deficitu byl VFA s cut-off 6,5 % senzitivnější (91 %) a specifičtější (98 %) než jednotlivé testy (maximální senzitivita byla 84 % u kalorického a HST, zatímco specifickost 98 % u kalorického, HST a VHIT). Výsledky ukázaly přínos EVEST pro správnou identifikaci nemocných jedinců jako nemocných a potvrdily schopnost EVEST zobrazit deficit vestibulárních funkcí.

Shrnutí

Autoři studie otestovali proveditelnost záznamů do grafu EVEST u tří skupin účastníků: zdravých dobrovolníků, pacientů s vestibulární neuritidou a pacientů s vestibulárním schwannomem. Graf EVEST dokázal úspěšně zobrazit různé typy vestibulárních deficitů. U pacientů s vestibulární neuritidou byl pozorován multifrekvenční deficit hVOR, zatímco u pacientů s vestibulárním schwannomem byl deficit omezen na specifické frekvence.

Abychom prokázali, že je možné pomocí EVESTu specifikovat vzorce „chování“ různých vestibulárních lézí, vypočítali jsme pro každou skupinu průměrnou VFA. Ve skupině zdravých byla VFA 3 %, ve skupině s vestibulárním schwannomem byla VFA 20 % a ve skupině s neuritidou 61 %. Graf EVEST ukázal, že VFA je citlivějším nástrojem pro detekci vestibulárního deficitu než jednotlivé testy. Autoři studie plánují v budoucnu rozšířit graf EVEST o další vestibulární léze.









Výhodou EVEST je snadná čitelnost pro otolaryngology díky podobnosti s audiogramem (běžný test sluchu). Zobrazení multifrekvenčního charakteru

vestibulárních poruch může odhalit i skryté deficity. EVEST má potenciál pro sledování průběhu vestibulárních poruch v čase. Studie prokázala, že EVEST úspěšně rozlišuje mezi různými typy vestibulárních poruch.

Pro možnost rozšířit užití EVEST grafu je volně přístupná webová stránka, kde se po zadání vstupních dat z provedených vyšetření vykreslí EVEST graf: <https://jan-kremlacek.shinyapps.io/evest/>.

Research Article

Estimated Vestibulogram (EVEST) for Effective Vestibular Assessment

Maja Striteska ^{1,2}, Lukas Skoloudik ¹, Martin Valis ³, Jan Mejzlik,¹
Katerina Trnkova ², Martin Chovanec ², Oliver Profant ^{2,4}, Viktor Chrobok ¹
and Jan Kremlacek ⁵

¹Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, University Hospital Hradec Kralove, Charles University, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Czech Republic

²Department of Otorhinolaryngology, Charles University in Prague, 3rd Faculty of Medicine, University Hospital Kralovske Vinohrady, Czech Republic

³Department of Neurology, University Hospital Hradec Kralove, Charles University, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Czech Republic

⁴Department of Auditory Neuroscience, Institute of Experimental Medicine of the Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic

⁵Department of Biophysics and Department of Pathological Physiology, Charles University, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Czech Republic

Correspondence should be addressed to Maja Striteska; stritesma@lfhk.cuni.cz

Received 14 September 2020; Revised 12 December 2020; Accepted 10 January 2021; Published 3 March 2021

Academic Editor: Tamer Mesallam

Copyright © 2021 Maja Striteska et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background. The availability and development of methods testing the vestibuloocular reflex (VOR) brought a broader view into the lateral semicircular canal (L-SCC) function. However, the higher number of evaluated parameters makes more difficult the specialist's diagnose-making process. **Purpose.** To provide medical specialists, a new diagnostic-graphic tool, Estimated Vestibulogram- EVEST, enabling a quick and easy-to-read visualization and comparison of the VOR test results within the L-SCC. **Methods.** The development of EVEST involved 148 participants, including 49 healthy volunteers (28 female and 21 male) and 99 (58 female and 41 male) patients affected by different degrees of peripheral vestibular deficit. The corresponding L-SCC VOR test results, from patients meeting the diagnostic criteria, were used to create the EVEST. **Results.** Based on the test results, we depicted and calculated the EVEST vestibular function asymmetry (VFA) in all the groups. To assess a feasibility of EVEST to describe a vestibular function deficit, we calculated sensitivity and specificity of VFA using a receiver operating characteristic curve (ROC) and compared it to single tests. In all the tests, we determined the cutoff value as the point with the highest sensitivity and specificity. For discrimination of any vestibular deficit, the VFA with cutoff 6.5% was more sensitive (91%) and specific (98%) than single tests. Results showed that EVEST is a beneficial graphic tool for quick multifrequency comparison and diagnosis of different types of the peripheral vestibular loss. **Conclusions.** EVEST can help to easily evaluate various types of peripheral vestibular lesion.

1. Introduction

The field of otoneurology has greatly improved by the use of new testing tools. For assessing a vestibular function, different testing stimuli can be used, such as mechanical, thermal, acoustical, or vibrational. The responses to stimuli which

induce (mechanically or thermally) endolymphatic acceleration can be easily compared between each other. Although different parts of a peripheral vestibular endorgan can be evaluated nowadays, lateral semicircular canal (L-SCC) still remains the most frequently tested part with the widest test choice. Clinicians carrying out vestibular tests usually look

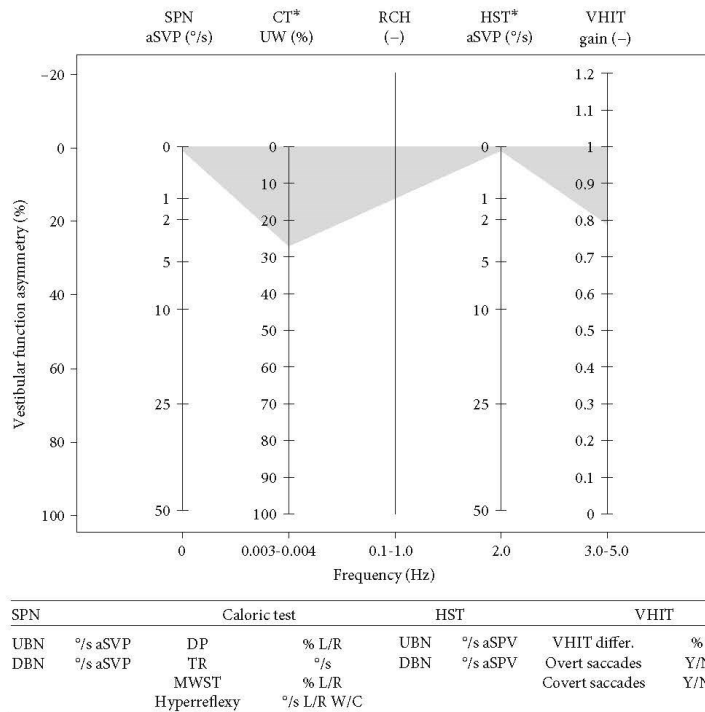


FIGURE 1: Empty EVEST, normal range in grey [SPN: spontaneous nystagmus; CT: caloric test; RCH: rotatory chair—not applied; HST: head-shaking test; VHIT: video head impulse test; aSPV: average slow phase velocity; MWST: monothermal warm screening test; hyperreflexy of the caloric test according to each lab cutoff values; UBN: upbeat nystagmus; DBN: downbeating nystagmus; DP: directional preponderance of the caloric test; TR: total response of the caloric test; VHIT differ.-: VHIT difference between both sides].

for asymmetries of the vestibular function between the two sides [1]. In order to assist the clinicians in data analysis of different test results, we have developed a new graph called an Estimated Vestibulogram (EVEST). The EVEST compares the results from the different hVOR tests and shows relations between evaluated parameters, which makes interpretation of test results easy to clinicians.

The EVEST has some graphic similarities to pure tone audiogram, which make graph easy to read for the otolaryngologists. The main aim of the EVEST is to provide a graphic overview of the hVOR frequency-specific characteristics in different vestibular lesions or deficits. The aim of this study was to assess the graphic effectiveness of the EVEST to show findings in different vestibular lesions (Figure 1).

2. Methods

Data from 148 participants were used to construct EVEST, 49 healthy volunteers (28 female, 21 male, mean age 40.8, SD 10.4), 49 subjects affected by vestibular neuritis (30 females, 19 males, mean age 49, SD 13), and 50 patients with vestibular schwannoma (8 females, 22 males, mean age 54, SD 15).

The inclusion criterion for healthy volunteers was no evidence of any unsteadiness nor vertigo currently or in the past with normal hearing thresholds, for the vestibular schwannoma group was an MRI confirmed diagnosis and for the vestibular neuritis group was an acute unilateral peripheral vestibular lesion without neurological nor cochlear deficit (acute peripheral vestibular deficit confirmed according to HINTS plus protocol [2–4]) and normal MRI result. Participants were examined from January 2016 to July 2019. We tested the feasibility of the EVEST by plotting the different vestibular test results from 3 participants groups in EVEST graphs. We tested the graphic ability of the EVEST to visualize and identify significant vestibular function asymmetry in different vestibular lesions.

2.1. Devices Used for a Study. All participants underwent complex neurotologic examination performed by VOG VisualEyes™ 525 (Interacoustics) and VHIT EyeSeeCam (Interacoustics), and examination included measurement of spontaneous nystagmus (SPN), head shaking test (HST), caloric test (CT), VHIT, gaze test, smooth pursuit and saccadic and optokinetic eye movements, cerebellar

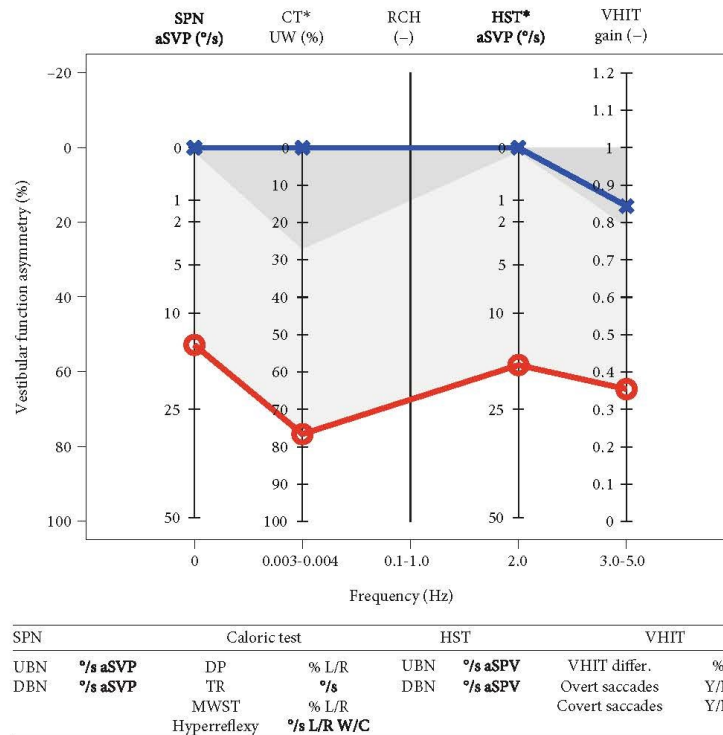


FIGURE 2: Mean EVEST (mean values were used) for the neuritis group. The right ears are like to be affected, and the left ears are like to be healthy. Note that the multifrequency involvement of all the tests on the affected (red) side and multifrequency significant abnormality of EVEST VFA (61%).

examination (dystaxia, dysdiadochokinesis, dysmetria, dysartria), evaluation of a gait, grading a truncal ataxia, and skew deviation.

2.2. *SPN Recording Method.* The patient sits upright with visual fixation denied. Tracing for 40 seconds is recorded (sitting position with a head still, goggle closure). If any nystagmus occurs, the VNG software measures its slow phase component.

2.3. *VOG-Assisted Bithermal Air Caloric Test Procedure.* We use warm (50°C) and cold (24°C) air irrigation in each ear for 60 seconds, recording for 120 seconds.

2.4. *Head-Shaking Test (HST) Procedure.* The patient sits upright, visual fixation denied, passive head movements to obtain a frequency of about 2 Hz, amplitude of the head movement 20°, 20 cycles, and then abruptly stopped.

2.5. *VHIT Procedure.* The patient sits upright, with visual fixation of the spot approximately 125 cm distance, unpredictable and passive head turns, peak head velocity is between 150° to 250°/s, and amplitude of head turn 10°–20°.

3. Results

3.1. *Vestibular Neuritis Group.* Measured mean spontaneous nystagmus (SPN) was 14°/s average slow phase velocity (aSPV) (SD 5.7, min 5, max 31), and mean head shaking test (HST) was 17.2°/s aSPV (SD 5.3). The mean VHIT on the affected side was 0.35 (SD 0.11) and 0.84 (SD 0.11) on the unaffected side. The caloric test showed mean unilateral weakness (UW) 76.6% (SD 24) on the affected side (Figure 2).

3.2. *Vestibular Schwannoma Group.* Mean SPN was 0.28°/s aSPV (SD 0.53, min 0, max 2), mean HST was 1.76°/s aSPV (SD 2.46), and mean VHIT gain on the affected side was 0.74 (SD 0.21). Mean caloric unilateral weakness on the affected side was 49.8% (SD 32.3). The mean group EVEST visualized a slowly progressing vestibular deficit, detectable in all the patients especially in the caloric test (Figures 3 and 4).

3.3. *Control Group.* No SPN was recorded. No HST was evoked. Unilateral weakness (caloric asymmetry) in the

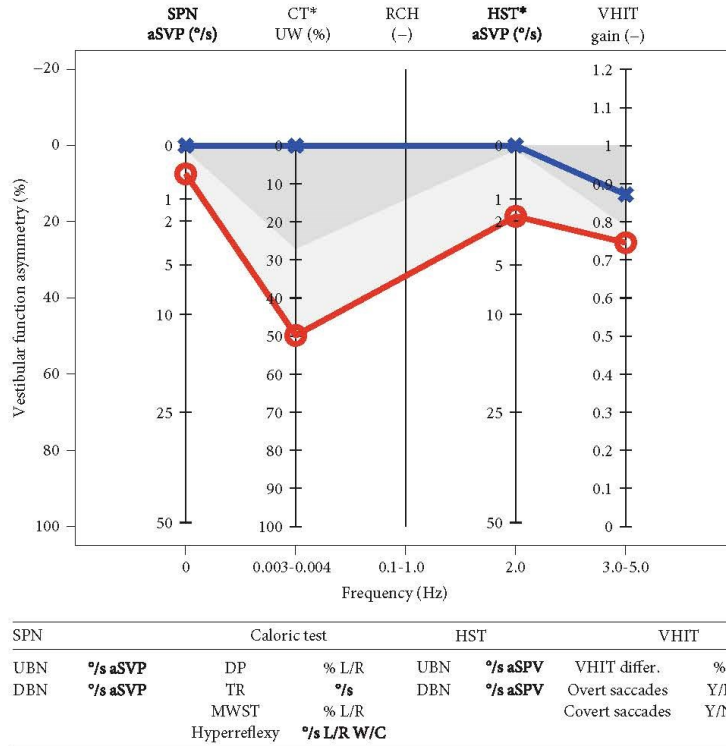


FIGURE 3: Mean EVEST (mean values were used) for the schwannoma group. The right (red) ears are like to be affected. The caloric test is mostly involved in all Koos schwannoma stages. The EVEST interaural VFA is 20%.

caloric test was within a normal range 0-25% UW (mean 12.7%, SD 7.3). Mean VHIT gain was 0.87 (SD 0.04) (Figure 5).

3.4. *EVEST Graphic Principles.* Different vestibular tests were placed on the horizontal axis according to the tested frequency of the head/endolymph movement. On the vertical axis, there is a vestibular function asymmetry (VFA) between the left and right L-SCC function expressed as a percentage loss (0-100%).

To create the EVEST, we used four mechanical hVOR tests. SPN represents the only hVOR static test with a tested head/endolymph movement frequency of 0 Hz. The caloric test (head-static test which thermally induces acceleration of an endolymphatic flow), HST, and VHIT are hVOR dynamic tests. The caloric test equals the frequency of 0.003–0.004 Hz, HST of 2 Hz, and VHIT of 3–5 Hz. These tests provide complementary insight into the multifrequency hVOR function.

Nowadays, there is still no worldwide agreement on normal and pathologic values for each hVOR test [5]. It is recommended that each department develop their own normative data. We provide our normative data.

The rotatory chair, which is another hVOR dynamic test (tested VOR frequency 0.01–1 Hz), was not used in the construction of the EVEST (both university hospitals included in our study do not perform the rotatory chair tests).

3.5. *Spontaneous Nystagmus.* Nystagmus is an involuntary, rhythmic eye movement with at least one slow phase [6]. The Barány Society made a consensus regarding the different nystagmus patterns [6]. Few studies have focused on the definition of significant spontaneous nystagmus (SPN) without fixation [7–14].

In our healthy group, none of participants had SPN in a single sitting upright and a head still position. Our data are in line with studies showing no evidence of SPN in healthy subjects in the upright sitting position [14–19]. We agree with The British Society of Audiology’s recommendation (2015) that a spontaneous nystagmus with fixation removed should be interpreted in light of the overall pattern of the test results and the patient’s complaints.

Based on our healthy group data, our reference value for SPN is 0%/s aSPV. The cutoff criteria should be based on the mean ± 2 SD, which is still 0 in our healthy group. Since the

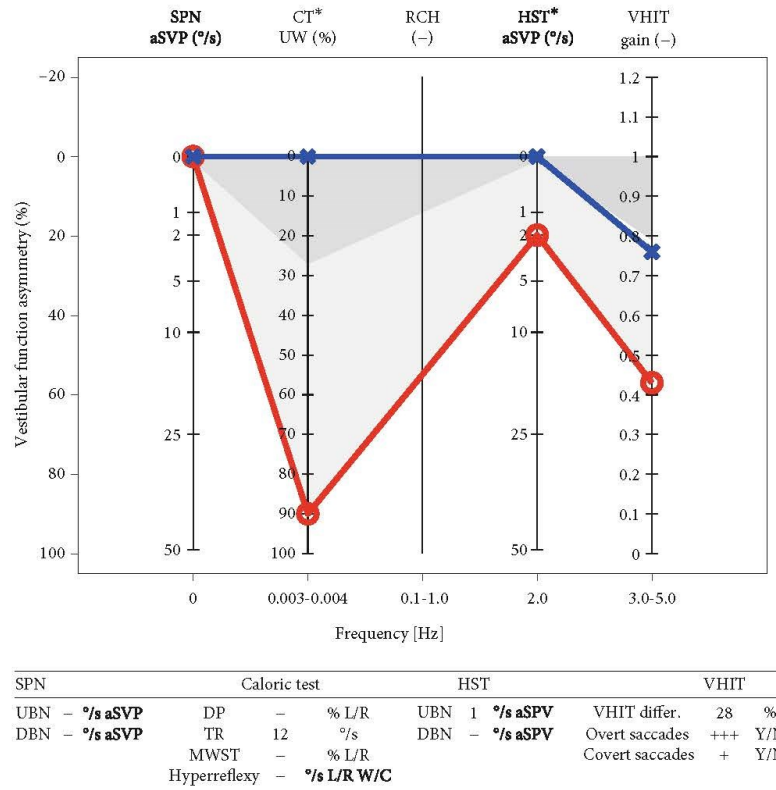


FIGURE 4: Single patient's EVEST of vestibular schwannoma l.d.x., Koos 4 stage. Caloric test and VHIT show severe canal paresis. No spontaneous nystagmus is present, but induced head shaking nystagmus is present. The EVEST interaural VFA is 42%.

cutoff and reference values would be the same, our abnormal cutoff starts at slow phase velocity of $1^{\circ}/s$ aSPV.

To display aSPV on a vertical VFA scale, we determined three critical values of $0^{\circ}/s$, $14^{\circ}/s$, and $50^{\circ}/s$ with corresponding 0%, 50%, and 100% of VFA. The critical values of aSPV were based on the measured parameters described in our study. The value of $0^{\circ}/s$ corresponds to the maximum value in our control group, the SPN value of $14^{\circ}/s$ aSPV is the mean, and $50^{\circ}/s$ is an augmented SPN maximum value (our maximum was $31^{\circ}/s$) in the neuritis group. The augmentation we made because we presumed the maximum SPN value may be even higher when measured at a vertigo onset (our patients from acute neuritis group were examined at the earliest from 12 hours and later after the vertigo onset). To achieve such mapping, we fitted a power function to these points. The following analytical form fulfilled our constraints: $VFA [\%] = 14 \times aSPV^{1/2} [^{\circ}/s]$.

This composition allows detailed insight into the regression of the nystagmus intensity (slowdown of aSPV) regarding vestibular compensation and its time course (initially, fast reduction of SPN intensity in the acute vestibular deficit is followed by the slowed reduction).

The scale on the vertical axis for SPN is an arbitrary composed nonlinear representation of nystagmus slow phase velocity.

Depending on individual labs, the maximum value can be changed, and the Y axis may extend to even higher values, if necessary.

To summarize, the SPN axis evaluates the intensity of the spontaneous nystagmus and serves as an arbitrary composed approximative index of the vestibular function loss and functional asymmetry between both sides.

3.6. *Plotting the Results.* We used the average slow phase velocity (aSPV) [$^{\circ}/s$] of a detected nystagmus to construct the EVEST. If no spontaneous nystagmus is detected, both ears are plotted as a zero value. If a spontaneous nystagmus is present, we plot its aSPV [$^{\circ}/s$] on the vertical axis. The ear from which the spontaneous nystagmus is beating away should be matched on the VFA scale with aSPV measured value [$^{\circ}/s$]. Increased SPN (stronger nystagmus intensity) value reflects decrease of a vestibular function in the depicted ear. The remaining ear should be plotted as a zero value. Up or downbeating nystagmus [$^{\circ}/s$ aSPV] is plotted into the table below the EVEST (see Figure 1).

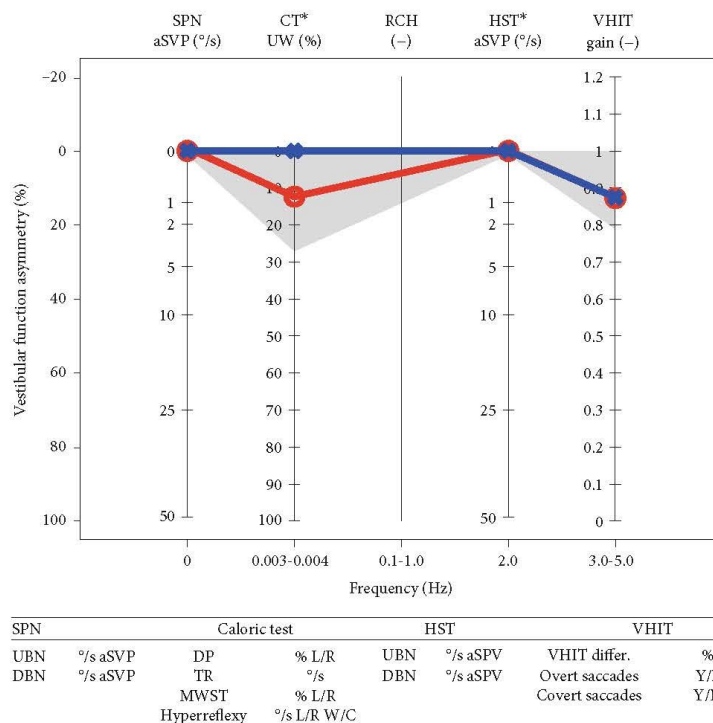


FIGURE 5: Mean EVEST for the healthy volunteer group. The EVEST interaural VFA is 3%.

3.7. *Caloric Test.* The caloric test evaluates the a/symmetry of the caloric responses between the left and right ear and assesses the function of each L-SCC, separately.

If the department's normative data of the caloric responses are not available, the normal limits of both canal paresis and directional preponderance may be taken as $\pm 20\%$ [20].

3.8. *Plotting the Results.* We used unilateral weakness (UW) as a principal result to construct the EVEST [20–23]. There are also directional preponderance (DP), total response (TR), each irrigation response results, and monothermal warm caloric screening test (MWST) that can be used when describing the caloric test results.

In our healthy group, the mean unilateral caloric weakness according to Jongkee's formula [22–24] was 12.7% (SD 7.3%) from which abnormality cutoff was 27.3%. The weaker ear is plotted on the VFA axis with the UW value while the remaining ear is plotted as a zero value.

The monothermal warm screening test (MWST), directional preponderance (DP) and total response (TR) should be written in a table under the EVEST (see Figure 1).

3.9. *HST.* Head-shaking-induced nystagmus is a jerk nystagmus that may follow a prolonged sinusoidal head oscillation

[6, 25] In subjects with a dynamic imbalance, a HST-induced nystagmus is often observed, usually beating towards the "better" ear, which decays over about 30 seconds [26]. In general, HST-induced nystagmus is due to a peripheral or central vestibular asymmetry. It should always be interpreted in relation with other data from the EVEST, such as SPN, VHIT, and side of caloric weakness [27].

3.10. *Plotting the Results.* For an EVEST graph, we used the aSPV results [°/s] from head-shaking-induced nystagmus. We did not find any recommendation for normative values and cutoff values in literature for HST-induced nystagmus. In our healthy control group, none had head-shaking-induced nystagmus, or even more than 1-2 nystagmic beats of low amplitude ($1-2^\circ/s$ aSPV) were elucidated. If more than 3 clearly repetitive nystagmus beats after the end of head shake are present, they should be analyzed. In the EVEST, plotting of HST uses the same rules as for an SPN.

3.11. *VHIT.* The head impulse test (HIT) was first described in 1988 by Halmagyi and Curthoys [28]. Implementation of an eye tracking system introduced the routine video head impulse testing (VHIT). The VHIT evaluates the functional state of the all six semicircular canals by measuring the eye movement during an unpredictable head movements

[28–32]. In patients with unilateral vestibular lesion, eyes do not compensate for the ipsilesional head turn, and a corrective saccade occurs to return the gaze back to the target [1]. The VHIT calculates the angular VOR gain and visualizes the occurrence of the corrective saccades. Curthoys suggests saccades to be a confirmation of the VHIT gains. And VOR gain to be the most important clinically primary indicator of the vestibular function [1].

3.12. Plotting the Results. We used the regression VOR gain value as the principal value for an EVEST. The VOR gain side asymmetry [%] and the presence of the corrective catch-up saccades (overt and covert) are provided in the table below the EVEST. In contrast to other hVOR tests within the EVEST, the VHIT is the only test where measured gains are plotted from both sides, separately.

Mean VHIT gain in our healthy group was 0.87 (SD 0.04). Cutoff values for our healthy group are 0.79–0.95. In the literature, there is still doubt about reference values and cutoffs when assessing VHIT VOR gain [5, 33].

4. Discussion

4.1. Vestibular Function Asymmetry. To assess a feasibility of EVEST to describe a vestibular function deficit, we introduced a vestibular function asymmetry (VFA) between both sides, expressed as a percentage value. The VFA expresses affected fellow side difference of hVOR deficit. For each side, the VFA is calculated as an average of all results depicted in the EVEST. The EVEST VFA = $[14 \times \text{SPN}^{1/2} [^\circ/\text{s}] + \text{CT UW} [\%] + 14 \times \text{HST}^{1/2} [^\circ/\text{s}] + (1 - \text{VHIT}) \times 100]/4$, while the fellow side is subtracted from the affected, in healthy lower VFA value (side) that should be subtracted from a higher one. To demonstrate the feasibility of EVEST to emphasize patterns of different vestibular lesions, we calculated a mean VFA for each group. In the healthy group, the VFA was 3%; in the vestibular schwannoma, VFA was 20%, and in the neuritis group was 61%.

We calculated sensitivity and specificity of VFA using a receiver operating characteristic curve (ROC) and compared it to single tests. In all the tests, we determined the cutoff value as the point with the highest sensitivity and specificity. In the schwannoma group, EVEST showed higher sensitivity 80% and similar specificity 98% of VFA with cutoff 6.5% comparing to all the tests alone (max sensitivity 70% and specificity 98% in the caloric test, sensitivity 24% in SPN). In the neuritis group, all the tests showed vestibular pathology and therefore, each single test as well as EVEST VFA had the same sensitivity and specificity (100%). For identification of any vestibular deficit, the VFA with cutoff 6.5% was more sensitive (91%) and specific (98%) than single tests (max sensitivity was 84% in caloric and HST, while specificity 98% in caloric, HST, and VHIT). Results showed EVEST benefit to correctly identify diseased individuals as diseased and confirmed an ability of an EVEST to depict a vestibular function deficit.

4.2. Limitations of the Study. For EVEST evaluation, we used only two vestibular diagnoses. The true impact on clinical

practice will not be known until the other vestibular diagnoses and more patients will be included into the EVEST system. We aim to show the remaining vestibular diagnoses on the EVEST in the next study.

5. Conclusions

We are presenting an effective graphical tool to visualize different vestibular deficits. EVEST depicts frequency characteristics of L-SCC from hVOR tests and estimates vestibular function asymmetry (VFA) between both sides. EVEST is an easy-to-read graph, especially for otolaryngologists, who are familiar with graphically similar pure tone audiograms and visualization of a function decrease on a vertical axis and frequency testing on a horizontal axis. We tested feasibility of a graph to visualize a vestibular deficit in two groups with different vestibular lesions. Group with acute vestibular neuritis showed multifrequency hVOR involvement, while the group with vestibular schwannoma had impairment only in some frequencies, which in fact reflects a slow growth of a tumor allowing an ongoing vestibular compensation. Results emerge the need for multifrequency hVOR testing to improve the detection of any vestibular deficit within the L-SCC, which results EVEST serves. The EVEST vestibular function asymmetry (VFA) had higher sensitivity and similar specificity to standalone tests.

EVEST is able to visualize significant vestibular deficits in different vestibular lesions. The EVEST can be also used to visualize patient's follow-up results in order to assess the characteristics of the compensation and reach better conclusions. Future plan is to visualize hVOR-frequency characteristics of the remaining peripheral vestibular lesions (especially paroxysmal diseases) on an EVEST graph.

Abbreviations

aSPV:	Average slow phase velocity
DP:	Directional preponderance
EVEST:	Estimated Vestibulogram
HST:	Head-shaking test
hVOR:	Horizontal vestibuloocular reflex
L-SCC:	Lateral semicircular canal
MWST:	Monothermal caloric warm screening test
SN:	Spontaneous nystagmus
TR:	Total response
UW:	Unilateral weakness
VEMP:	Vestibular evoked myogenic potentials
VOR:	Vestibuloocular reflex
VOG:	Videoculography
VHIT:	Video head impulse test
VFA:	Vestibular function asymmetry.

Data Availability

Data would be available on request—mail to stritesma@lfhk.cuni.cz.

Ethical Approval

The study was performed according to the ethical standards of the Declaration of Helsinki and following the approval of the ethics committees of both the universities (Reference number 202003S09P).

Conflicts of Interest

The author(s) declare(s) that they have no conflicts of interest.

Authors' Contributions

M.S. conceived of the presented idea. M.S. and J.K. developed the methodology and designed the study. J.K. performed the computations and figures, analyzed the data, and performed the statistical analysis. V.C.H., L.S., O.P., M.C.H., K.T., and J.M. were involved in planning and supervising the work. M.S. performed the majority of the measurements with the help of K.T.. M.S. wrote the manuscript with input from all authors. All authors discussed the results and contributed to the final manuscript.

Acknowledgments

This paper was supported by the MH CZ-DRO (UHHK 00179906) and PROGRES Q40 run at the Medical Faculty Charles University, Czech Republic, and 19-08241S GACR (Czech acronym of the Czech Science Foundation) grant.

References

- [1] G. P. Jacobson, N. T. Shepard, K. Barin, K. Janky, and M. C. DL, *Balance Function Assessment and Management*, Plural Publishing, Inc, Third edition, 2020.
- [2] J. C. Kattah, "Update on HINTS plus, with discussion of pitfalls and pearls," *Journal of Neurologic Physical Therapy*, vol. 43, Suppl 2, pp. S42–S45, 2019.
- [3] J. C. Kattah, A. V. Talkad, D. Z. Wang, Y. H. Hsieh, and D. E. Newman-Toker, "HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging," *Stroke*, vol. 40, no. 11, pp. 3504–3510, 2009.
- [4] D. E. Newman-Toker, K. A. Kerber, Y. H. Hsieh et al., "HINTS outperforms ABCD2 to screen for stroke in acute continuous vertigo and dizziness," *Academic Emergency Medicine*, vol. 20, no. 10, pp. 986–996, 2013.
- [5] M. Strupp, J. Grimberg, J. Teufel, G. Laurell, H. Kingma, and E. Grill, "Worldwide survey on laboratory testing of vestibular function," *Neurology: Clinical Practice*, vol. 10, 2020.
- [6] S. D. Z. Eggers, A. Bisdorff, M. von Brevern et al., "Classification of vestibular signs and examination techniques: Nystagmus and nystagmus-like movements," *Journal of Vestibular Research*, vol. 29, no. 2-3, pp. 57–87, 2019.
- [7] P. Kamran Barin, *Common Errors in ENG/VNG*, Balance and Dizziness, Ohio State University Medical Center, Audiology Online Contributing Editor, 2006.
- [8] H. Levo, H. Aalto, and T. Petteri Hirvonen, "Nystagmus measured with video-oculography: methodological aspects and normative data," *ORL: Journal for Otorhinolaryngology and Its Related Specialties*, vol. 66, no. 3, pp. 101–104, 2004.
- [9] I. Svadlenkova, *Prevalence of positional nystagmus during static positional testing in normal healthy population using video-nystagnography*, [M.S. thesis], University of Southampton, Institute of Sound and Vibration Research, 2010.
- [10] C. Martens, F. K. Goplen, K. F. Nordfalk, T. Aasen, and S. H. G. Nordahl, "Prevalence and characteristics of positional Nystagmus in Normal subjects," *Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, vol. 154, no. 5, pp. 861–867, 2016.
- [11] H. Jeffery, M. Hopkins, R. Anderson, V. Patel, and J. Rogers, "The interpretation of static positional nystagmus in a balance clinic," *International Journal of Audiology*, vol. 56, no. 12, pp. 958–966, 2017.
- [12] P. D. Kamran Barin, *Best Practices in Administering VNG/ENG*, 2008.
- [13] P. Kamran Barin, *Current State of Static Position Testing*, 2006.
- [14] G. Mulch and W. Lewitzki, "Spontaneous and positional nystagmus in healthy persons demonstrated only by electronystagnography: physiological spontaneous nystagmus or "functional scar"?," *Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 215, no. 2, pp. 135–145, 1977.
- [15] K. Jatho, "Zum Nachweis latenter vestibulärer Spontansymptome," *Archiv für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilkunde*, vol. 171, no. 2, pp. 388–397, 1958.
- [16] R. Grohmann and R. Meissner, "Evaluation of electronystagmographically registered spontaneous nystagmus in healthy persons," *Laryngologie, Rhinologie, Otologie*, vol. 62, no. 11, pp. 508–511, 1983.
- [17] S. A. Likhachev and I. P. Mar'enko, "Spontaneous and provoked nystagmus in healthy subjects: on the so-called "vestibular" form," *Vestnik Otorinolaringologii*, vol. 6, pp. 21–25, 2010.
- [18] K. Jatho, "Vertigo," *Dtsch Med Wochenschr*, vol. 102, no. 14, p. 537, 1977.
- [19] G. Mulch and U. Trincker, "Physiological spontaneous and positional nystagmus. Electronystagmographic examinations concerning type, frequency and intensity (author's transl)," *Laryngologie, Rhinologie, Otologie*, vol. 54, no. 10, pp. 841–853, 1975.
- [20] G. P. Jacobson, C. W. Newman, and E. L. Peterson, "Interpretation and usefulness of caloric testing," *Handbook of Balance Testing Function*, pp. 193–233, 1993.
- [21] L. B. W. Jongkees, J. P. M. Maas, and A. J. Philipszoon, "Clinical Nystagmography," *Orl*, vol. 24, no. 2, pp. 65–93, 1962.
- [22] D. U. Goncalves, L. Felipe, and T. M. Lima, "Interpretation and use of caloric testing," *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, vol. 74, no. 3, pp. 440–446, 2008.
- [23] K. A. Murphy and A. C. Anilkumar, "Caloric Testing," in *StatPearls*, StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2019.
- [24] K. H. Brookler, "Importance of simultaneous binaural bithermal caloric testing," *Ear, Nose, & Throat Journal*, vol. 81, no. 4, p. 199, 2002.
- [25] T. C. Hain, "Head-shaking nystagmus and new technology," *Neurology*, vol. 68, no. 17, pp. 1333–1334, 2007.
- [26] A. Katsarkas, H. Smith, and H. Galiana, "Head-shaking nystagmus (HSN): the theoretical explanation and the experimental proof," *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 120, no. 2, pp. 177–181, 2000.
- [27] G. Al-Malky, M. J. B. K. Morgan, D. Cane et al., *Recommended Procedure, Vestibular Assessment — Eye Movement Recordings*, British Society of Audiology, 2015.

- [28] G. M. Halmagyi and I. S. Curthoys, "A clinical sign of canal paresis," *Archives of Neurology*, vol. 45, no. 7, pp. 737–739, 1988.
- [29] I. S. Curthoys, "Generation of the quick phase of horizontal vestibular nystagmus," *Experimental Brain Research*, vol. 143, no. 4, pp. 397–405, 2002.
- [30] G. M. Halmagyi, L. Chen, H. G. MacDougall, K. P. Weber, L. A. McGarvie, and I. S. Curthoys, "The video head impulse test," *Frontiers in Neurology*, vol. 8, p. 258, 2017.
- [31] K. P. Weber, H. G. MacDougall, G. M. Halmagyi, and I. S. Curthoys, "Impulsive testing of semicircular-canal function using video-oculography," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1164, no. 1, pp. 486–491, 2009.
- [32] H. G. MacDougall, K. P. Weber, L. A. McGarvie, G. M. Halmagyi, and I. S. Curthoys, "The video head impulse test: diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy," *Neurology*, vol. 73, no. 14, pp. 1134–1141, 2009.
- [33] M. G. LA, M. D. HG, G. M. Halmagyi, A. M. Burgess, K. P. Weber, and I. S. Curthoys, "The video head impulse test (vHIT) of semicircular canal function - age-dependent normative values of VOR gain in healthy subjects," *Frontiers in Neurology*, vol. 6, p. 154, 2015.

3.2 Head-shaking-induced nystagmus reflects dynamic vestibular compensation: A 2-year follow-up study

Úvod

Head-shaking nystagmus (HSN) je nystagmus, který může být indukován po delším oscilačním pohybu hlavou a trvá alespoň několik sekund [57-59]. Pozorováním bylo zjištěno, že u zdravých jedinců není přítomen, nebo jen ve velice nízké intenzitě a krátce, proto je jeho přítomnost považována za abnormální [32]. Naopak často se vyskytuje u lidí s asymetrií vestibulární funkce. U nich obvykle rychlá fáze nystagmu směřuje k "silnějšímu" uchu (paretický typ nystagmu), ale může i během záznamu změnit směr (bifázický HSN) [34, 60].

HSN je jedním z testů zahrnutých v EVEST vestibulogramu.

V literatuře nepanuje shoda, co přesně HSN reflektuje. Někteří autoři popsali, že HSN odpovídá asymetrii vestibulárních funkcí [61-63] a mohl by tak souviset se stupněm funkčního deficitu [64]. Naproti tomu jiné studie [65, 66] zjistily různou míru senzitivity a specifity při identifikaci takové asymetrie (do studií byli zahrnuti pacienti s různým časovým odstupem od vzniku léze). Rozpor mezi závěry vyvolává otázku, zda abnormální pozitivita testu odráží vestibulární asymetrii nebo například dynamickou kompenzaci. Všechny zmíněné studie totiž nepozorovaly jednotlivé pacienty v čase, nesledovaly dynamiku změn intenzity HSN u jednotlivců s trvalým deficitem vestibulárních funkcí a trvalou periferní vestibulární asymetrií. Tuto mezeru v observaci jsme se naší studií snažili doplnit.

Cílem naší studie bylo zjistit, zda se HSN u pacientů s jednostrannou vestibulární lézí mění (intenzita vyvolaného nystagmu) v čase (perioda pozorování dva roky od vzniku akutní léze) a pokud ano, zda by HSN mohl reflektovat úroveň kompenzace u pacientů s přetrvávajícím deficitem. Naší hypotézou bylo, že pokud HSN reflektuje kompenzaci, tak u subjektivně spokojených kompenzovaných pacientů s trvalým deficitem (subjektivně, a i funkčními testy hodnocená kompenzace jako uspokojivá při trvale přítomném deficitu), bude intenzita HSN klesat. Pokud ale bude kompenzace nedostačující (ať už subjektivně nebo objektivně), bude HSN spíše stagnovat nebo klesat na intenzitě pomaleji. Otázkou bylo i pozorování popsané

v literatuře, že HSN může i zcela vymizet u trvalého deficitu, naším předpokladem bylo, že k tomu může dojít u výborné kompenzace.

Metodika

Prospektivní observační case-control studie sledovala 38 pacientů s akutní jednostrannou vestibulární ztrátou po dobu 2 let (22 s vestibulární neuronitidou a 16 po vestibulární neurektomii), u kterých byl po sledované dobu měřen přetrvávající deficit (nedošlo k úzdavě) a 28 zdravých kontrolních osob. Všichni účastníci absolvovali vestibulární testy (SPN, kalorický test, HST, vHIT), objektivní testy chůze (timed up and go test, TUG) a subjektivní dotazník reflektující subjektivně vnímaný rovnovážný deficit (Dizziness Handicap Inventory, DHI). Pacienti byli post hoc na základě TUG a DHI rozděleni do skupin s dobrou a špatnou kompenzací, TUG a DHI spolu korelovaly. Třetí skupina byla kontrolní, zdravá. Během sledované období byly provedeny 4 kontroly (v 1. týdnu od vzniku akutní léze, 4.-6. měsíc, 12. měsíc, 24. měsíc).

Výsledky

Ačkoliv kalorické testy a vHIT u všech pacientů zůstaly abnormální po celou dobu studie, tudíž deficit přetrvával u všech studijních pacientů, intenzita HSN se signifikantně v čase snižovala u kompenzovaných pacientů (vstupně HSN 15 %s aSPV, druhá kontrola 5 %s aSPV, třetí 1 %s aSPV, poslední 0.25 %s aSPV), po 2 letech tak dosáhla úrovně kontrolní skupiny. Zdraví dobrovolníci měli intenzitu indukovaného nystagmu HSN medián 0.5 %s aSPV (min 0, max 1.05).

Stejně tak TUG a DHI se u skupiny kompenzovaných pacientů promptně zlepšovaly na normální úroveň (mezi druhou a třetí návštěvou). Naproti tomu špatně kompenzovaní pacienti měli trvale abnormální HSN (15 %s aSPV, 6.5 %s aSPV, 6 %s aSPV, 3.5 %s aSPV) a stejně tak abnormální TUG a DHI po celou dobu sledování.

Shrnutí

Studie ukázala, že se HSN po jednostranné periferní vestibulární ztrátě při subjektivně uspokojivé kompenzaci snižuje s časem. HSN u pacientů s dobrou kompenzací se snižuje na úroveň kontrolní skupiny. U pacientů se špatnou kompenzací HSN přetrvává a může sloužit jako ukazatel nedostatečného zotavení. HSN může být objektivním ukazatelem stabilizace po jednostranné periferní vestibulární ztrátě.

Naše výsledky tak nepřímo potvrdily výsledky předešlých prací a pomohly vysvětlit diskrepanci mezi již opublikovanými studiemi – kdo měřil pacienty v čase, kdy nebyli plně kompenzovaní (akutní stavy a stavy cca do jednoho roku), pozoroval korelaci přítomnosti HSN a vestibulární asymetrie – deficitu. Kdo však skupinu „obohatil“ o „starší“, již kompenzované pacienty s trvalými deficity, tuto silnou korelaci nenašel.

Studie potvrdila, že HSN reflektuje dynamickou kompenzací periferního deficitu. HSN by mohla být užitečná pro hodnocení vestibulární kompenzace a stanovení prognózy u pacientů s jednostrannou ztrátou rovnovážných funkcí, dále pro stanovení typu, dynamiky a možné délky onemocnění u pacientů s nejistou anamnézou. "

Pozn.: V našich doposud neodpublikovaných datech se HSN ukázalo jako vhodný nástroj pro pozorování pacientů s vestibulárním schwannomem v programu wait-and-scan, kde zvýšení intenzity HSN během kontrol koreluje s progresí či akcelerací růstu nádoru.

Článek:

throughout all follow-ups; TUG remained abnormal, and DHI showed at least a moderate deficit.

Conclusions: Our study showed that, after a unilateral peripheral vestibular loss, the intensity of HSN decreased exponentially over time, reflecting an improvement in dynamic ability and self-perceived deficit. HSN tended to decline to the value of the control group once vestibular compensation was satisfactory and sufficient for a patient's everyday life. In contrast, well-detectable HSN in poorly compensated patients with insufficient clinical recovery confirmed the potential of HSN to reflect and distinguish between adequate and insufficient dynamic compensation. HSN could serve as an objective indicator of stable unilateral vestibular loss.

KEYWORDS

head-shaking nystagmus, head-shaking test, head-shaking-induced nystagmus, vestibular compensation, follow-up study, velocity storage

Introduction

Head-shaking-induced nystagmus (HSN) was first described by Bárány (1); the first formal description was given by Vogel (2) and the test was standardized by Kamei et al. (3). HSN is a jerk nystagmus that may occur after a prolonged sinusoidal oscillation of the head and lasts at least a few seconds (4). HSN in the horizontal or vertical plane is abnormal. In subjects with vestibular function asymmetry, HSN is frequently observed, usually beating toward the functionally intact or "stronger" ear, and may be followed by a reversal of its direction (5, 6). The head-shaking test (HST) is an easy-to-perform test and can be performed as a low-cost bedside test with minimal equipment (Frenzel goggles) or can be assisted with video oculography (VOG) for precise evaluation of the slow phase of nystagmus.

Head-shaking-induced nystagmus was described in the literature corresponding to vestibular function asymmetry (7–9) and might be associated with the degree of functional deficit (10). In contrast, other studies found varying degrees of sensitivity and specificity in identifying such an asymmetry (11, 12). The discrepancy between the conclusions raises the question of whether HSN may reflect dynamic compensation rather than vestibular asymmetry.

Our study aimed to provide long-term missing evidence and new insights into the features of HSN in patients with unilateral vestibular loss (UVL) over a 2-year follow-up period. We tested the feasibility of HST to reflect dynamic vestibular compensation in UVL. To date, we have not

found any literature on the long-term properties of HSN that evaluates HSN as a possible indicator of individual dynamic compensation.

Methods

Participants

We used data from 66 participants: 28 healthy volunteers and 38 patients (22 patients with vestibular neuronitis and 16 patients after vestibular neurectomy). Subsequently, we divided participants into four groups according to their different vestibular behaviors, results, and complaints.

Vestibular neuronitis, surgery, and control groups

The inclusion criteria for the vestibular neuronitis group included a history of the first vertigo attack and a confirmed acute UVL without any neurological or cochlear deficit. According to the HINTS plus protocol (13–15) and normal magnetic resonance imaging (MRI) results, peripheral vestibular deficit was proven. For the surgery group, subjects with MRI-confirmed vestibular schwannomas [Koos classifications 1–2 (13)] with normal or near-normal vestibular function before the surgery were included. The inclusion criteria for the control group included no evidence of any balance problems currently or in the past, no history of vestibular disease, and normal hearing thresholds. We examined participants from January 2018 to February 2022.

Abbreviations: aSPV, average slow phase velocity; HST, head-shaking test; hVOR, horizontal vestibuloocular reflex; L-SCC, lateral semi-circular canal; SPN, spontaneous nystagmus; UW, unilateral weakness; VOR, vestibuloocular reflex; VOG, videooculography; VHIT, video head impulse test; DHI, dizziness handicap inventory; Q, Questionnaire.

Poorly compensated group

To assess the features of HSN during vestibular compensation, we defined the criteria for poorly compensated patients as those who had a unilateral vestibular deficit [$>26\%$ unilateral weakness (UW) by a bithermal caloric test] and who had at least three of the following criteria: complaints of blurred vision (subjectively often described as slow or lazy eyes) during daily life head turns (e.g., turning the head to the left and right before crossing the street) or dizziness, defined as a total score higher than 16 on the Dizziness Handicap Inventory (DHI) (14), having a gait disturbance defined as a timed up and go (TUG) test score more than 10 s (or in need of assistance), or having spontaneous nystagmus (SPN). According to our criteria, we planned to establish a poorly compensated group after V4 was completed because there is no test to confirm sufficient and finished dynamic compensation. Six patients fulfilled the criteria during all follow-ups, and *post-hoc* formed the poorly-compensated group.

Post-hoc, we established four groups for comparison: the neuronitis and surgery groups (compensated patients), the poorly compensated group, and the control group. We analyzed 20 subjects with vestibular neuronitis (neuronitis group, five women, 15 men, mean age 45 years), 12 patients with vestibular schwannoma after unilateral vestibular neurectomy (surgery group, two women, 10 men, mean age 51), and six subjects who were poorly compensated from both groups (poorly compensated group, two from neuronitis and four from the surgery group, five women and one man, mean age 49 years). The control group consisted of 28 volunteers (15 women, 13 men, mean age 48 years).

Settings

We examined all subjects at a tertiary referral center, University Hospital.

Measurements

We measured average slow phase velocity (aSPV) [$^{\circ}/s$] of spontaneous nystagmus (SPN) and head-shaking-induced nystagmus (HSN), unilateral weakness (UW) during the caloric test, and video head impulse test (vHIT) gains.

Devices used for a study

VOG VisualEyes™ 525 (Interacoustics, Denmark) and VHIT EyeSeeCam (Interacoustics, Denmark) were used to perform a complex vestibular examination on all participants.

SPN recording method

The patient was asked to sit upright, and visual fixation was denied. The tracing was recorded for 40 s (sitting position, head still, and goggle closure). If any nystagmus occurred, the VOG software measured its slow phase component.

VOG-assisted bithermal air caloric test procedure

The patient was asked to lie in a caloric position, and each ear was irrigated with warm (50°C) and cold (24°C) air for 60 s and nystagmic response was recorded for 120 s.

HST procedure

The patient was asked to sit upright, and visual fixation was denied. Eye movements were observed for 10 s to obtain a baseline. The examiner moved the patient's head (pitched forward 30°) briskly to the left and the right, aiming for a frequency of $\sim 2\text{ Hz}$ and a head displacement of roughly $40\text{--}60^{\circ}$, 20 cycles (duration of 10 s), and then stopped abruptly. VOG was recorded for 120 s; induced nystagmus was evaluated. If there were more than two repetitive nystagmus beats after a headshake, they were analyzed.

VHIT procedure

The patient was asked to sit upright, with visual fixation of a spot at a distance of approximately 1 m, unpredictable and passive head turns, a peak head velocity of between 150° and $250^{\circ}/s$, and the amplitude of a head turn being $10\text{--}20^{\circ}$.

Questionnaires

The subjective functional status of participants was assessed using the DHI questionnaire, which represents the functional, emotional, and physical aspects of subjectively reported disability (14).

Timed up and go test

The Timed Up and Go test measures functional mobility to estimate the risk of falling and the ability to maintain balance while walking. The patient was asked to sit in a chair; after the examiner said "go," the timer started, and the patient got up from the chair, walked a distance of 3 m, turned and walked back to the chair, and sat down again and the timer stopped.

We also evaluated the need for assistance. One limitation of the TUG test was the subjective connotation of the “normal walking speed.” Some could interpret this as a brisk walk, while others interpreted it as a leisurely pace.

Scheduled follow-ups

We scheduled four examinations: the first (V1) within the 1st week after unilateral vestibular loss (UVL), the second (V2) after 4–6 months, the third (V3) after 12 months, and the final (V4) after 24 months.

Variables, bias, study size

Our study used continuous quantitative variables (aSPV of SPN and HST in degrees/s, caloric weakness in %, vHIT gains). To evaluate the potential of HSN to reflect vestibular compensation after UVL, we had to exclude potential sources of bias. First, compensation for previous vestibular loss, which could be present in the schwannoma group before the surgery, was possibly and might have already started or even completed. A longer compensation period could give false results during the scheduled 2-year period. Second, normalization of vestibular function (functional recovery) at follow-up in the neuronitis group would not assess a compensation process. Finally, differences in behavior exist in the poorly compensated group.

To minimize bias, we first established two study groups in which normal or near-normal vestibular function was expected before unilateral vestibular loss (measured in the surgery group and expected in neuronitis without a history of imbalance). We excluded patients who had abnormal vHIT gains and significant caloric weakness present before surgery (the surgery group consisted of small Koos 1 or 2 tumors).

Second, we *post-hoc* excluded neuronitis patients with normalized vestibular function (normalized caloric test) and performed a *post-hoc* analysis of patients with significant vestibular loss (caloric weakness >26%) during all scheduled follow-ups.

Finally, we *post-hoc* established a poorly compensated group according to the defined criteria to reflect differences in behavior between poorly and well-compensated patients after UVL.

Statistical analysis

As part of the descriptive statistics, we evaluated the normality of the data distribution using the Anderson–Darling test for the average velocities of the slow phase of SPN, HSN, caloric weakness, and gains from the vHIT regression analysis in all groups. Because some continuous variables did not show a normal distribution, we reported medians and lower and upper

quartiles for all continuous variables. To compare patient data to control group values, we used an unpaired two-tailed *t*-test in case of confirming the normality of the data distribution. Otherwise, a non-parametric two-tailed Wilcoxon rank-sum test was used.

We used linear regression analysis to statistically evaluate the evolution of examination results over time. Because the exploratory analysis showed exponential dependencies, we log-transformed time. We then calculated the slope of the regression line, hereafter referred to as the trend, for each patient. We tested the set of individual trends using the one-sample *t*-test or the Wilcoxon test for significant differences from 0.

The relationship between the examination methods was assessed using the correlation analysis of individual trends. The individual trend was calculated using linear regression, and, as the data showed an exponential dependency, time was logarithmized. The relationship between the methods was calculated using Pearson’s test in the case of a normal distribution and Spearman’s test in the absence of a normal distribution. A significant positive correlation between the methods indicates that faster improvement in one method leads to a faster improvement in the other.

To compare the sensitivity between the examinations, we contrasted the measured values with the cutoffs as follows. The abnormal cutoffs for HSN (2.03°/s) and SPN (1.70°/s) were determined as 97.5% of our control group, 26% UW for the caloric test, and a gain of 0.78 for vHIT (15). We assessed sensitivity separately for each visit (V1–V4). Individual tests were not corrected for multiple comparisons because this would increase the likelihood of false negative results. R-project software was used for statistical processing (R Development Core Team 2022) (10).

Standard protocol approvals, registrations, and patient consents

Before including a subject in this study, we received written informed consent signed by a volunteer/patient.

Results

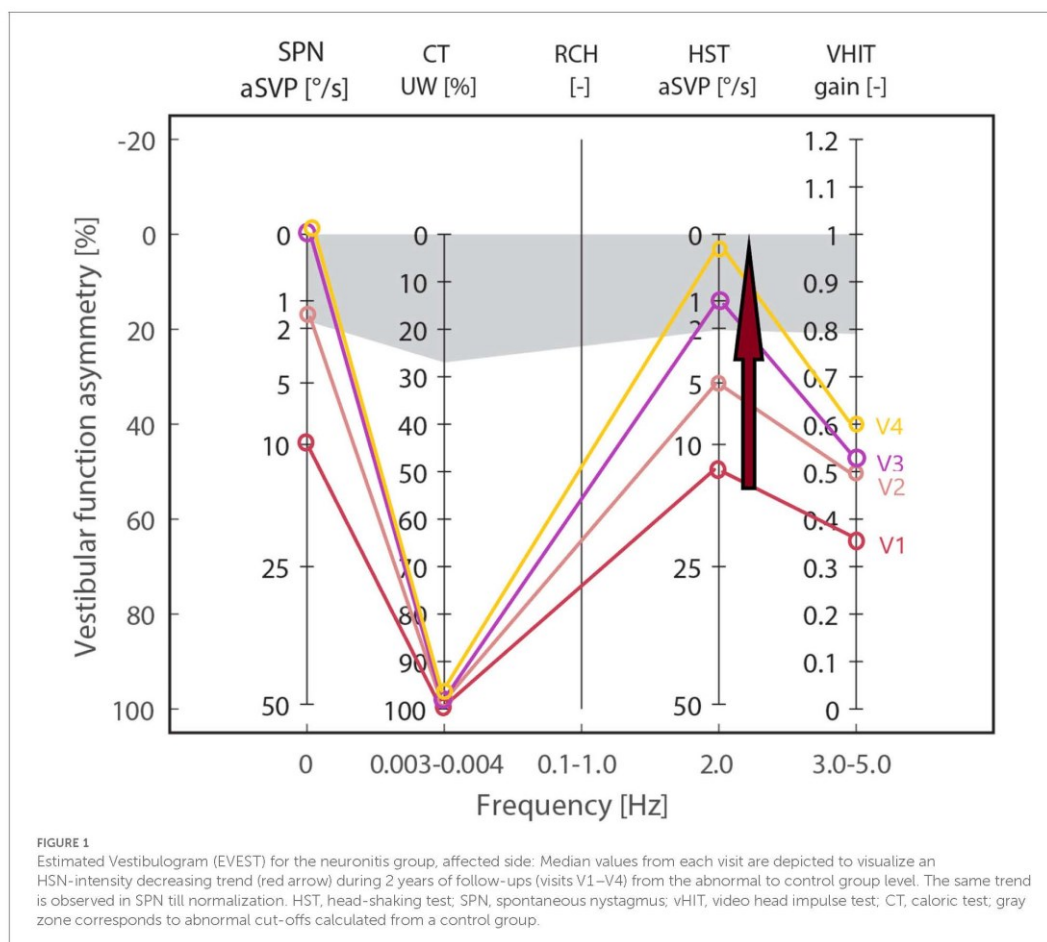
We attached the results of each group during all visits and reported the test trends during the follow-ups and the significance of the intergroup difference (between the results of each group and the control group) in Table 1. To visualize the trend of each test during a 2-year follow-up, we depicted the median values of the vestibular neuronitis group on an Estimated Vestibulogram (EVEST) (16) in Figure 1.

For comparison, the results of the control group were: HST 0.5 (0; 1.05), SPN 0 (0; 0.625), vHIT 0.9 (0.858; 0.935) and 0.89

TABLE 1 Groups results: For the vestibular tests the medians and lower and upper quartiles are shown (HST, head-shaking test; SPN, spontaneous nystagmus; vHITe(f), video head impulse test on affected (fellow) side; CT, caloric test; TUG, timed up and go test; DHI, dizziness handicap inventory).

		Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Trend [ln(months)]	p
Neuritis group (n = 20)	HST [°/s]	15* (9.75; 19.25)	5* (3; 6.5)	1* (1; 2)	0.25 (0.1925)	-4.848 (-5.65; -2.76)	9.19e-09
	SPN [°/s]	95* (6.75; 13.5)	1.6* (0.25)	0 (0; 1)	0 (0; 0)	-3.25 (-4.38; -2.15)	4.86e-07
	vHITe [-]	0.85 (0.78; 0.91)	0.90 (0.82; 0.98)	0.87 (0.8; 0.94)	0.90 (0.86; 1.02)	0.022 (-0.007; 0.055)	0.035
	vHITaf [-]	0.36* (0.298; 0.42)	0.5* (0.38; 0.67)	0.53* (0.45; 0.70)	0.6* (0.56; 0.69)	0.077 (0.043; 0.11)	5.41e-6
	CT [%]	100* (100; 100)	100* (89; 100)	100* (57; 100)	100* (56; 100)	0.0 (-13.7; 0.0)	0.003
	TUG [s]	20* (18; 23)	8.0 (8.0; 9.0)	8.0 (8.0; 9.0)	8.0 (7.0; 8.75)	-3.82 (-4.7; -3.7)	1.42e-08
	DHI [-]	86* (80; 90)	44* (38; 48)	10* (8; 12)	8* (6; 8)	-26.28 (-27.4; -24.7)	2.91e-20
	Surgery group (n = 12)	HST [°/s]	12.5* (11.5; 15.5)	7* (5.25; 8.75)	2* (1; 6)	0.25 (0.2)	-3.55 (-4.58; -2.5)
SPN [°/s]		12.5* (7.5; 14.75)	2 (1; 2.75)	0 (0; 1)	0 (0; 0.125)	-4.07 (-5.34; -2.28)	2.09e-05
vHITe [-]		0.79 (0.73; 0.95)	0.865 (0.815; 0.937)	0.83 (0.79; 0.9)	0.835 (0.8; 1)	0.014 (-0.033; 0.049)	0.334
vHITaf [-]		0.35* (0.23; 0.39)	0.36 (0.26; 0.46)	0.37 (0.24; 0.455)	0.435 (0.32; 0.49)	0.017 (-0.006; 0.062)	0.118
CT [%]		100* (100; 100)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	0.0 (0.0; 0.0)	0.02
TUG [s]		20* (14; 20.25)	10* (10; 10.75)	9* (8.75; 9)	9* (9)	-3.4 (-4.58; -1.69)	0.0004
DHI [-]		88* (80; 90)	40* (36; 47)	14* (11.5; 16)	8 (6.5; 10)	-25.68 (-27.9; -24.1)	3.14e-12
Poorly-compensated (n = 6)		HST [°/s]	15* (12; 16.5)	6.5* (4.5; 8.5)	6* (2; 7)	3.5* (2; 5)	-3.002 (-3.98; -2.83)
	SPN [°/s]	11.5* (9.25; 14.5)	3* (2; 3)	2* (1.75; 2.25)	1* (1)	-3.191 (-4.14; -2.58)	0.031
	vHITe [-]	0.79 (0.74; 0.94)	0.82 (0.78; 0.92)	0.8 (0.79; 0.9)	0.83 (0.78; 0.86)	-0.004 (-0.025; 0.004)	0.843
	vHITaf [-]	0.37* (0.34; 0.39)	0.38* (0.35; 0.42)	0.4* (0.38; 0.48)	0.41* (0.38; 0.57)	0.018 (0.011; 0.031)	0.031
	CT [%]	100* (100; 100)	100* (100; 100)	100* (100; 100)	100* (100; 100)	0 (0; 0)	1.000
	TUG [s]	22* (20; 23)	11* (11)	12* (11.75; 15.5)	11.5* (11; 12.75)	-3.17 (-3.65; -1.54)	0.0935
	DHI [-]	85* (80; 90)	54* (50; 60)	24* (20; 30)	17* (14.5; 34.5)	-17.68 (-22.49; -8.97)	0.031

Descriptive characteristics are listed for each visit (visits 1–4). The trend column shows an estimate of the linear evolution of the tests over time. Because the data showed an exponential pattern in time, it was logarithmized. Trend values are shown with 95% confidence intervals. The column labeled p indicates the statistical significance of the hypothesis that the trend is different from zero. The significant difference between the group results and the control group was assigned with a (*).



(0.815; 0.927), caloric weakness 12 (8.5; 15.5), TUG 8 (7; 9), and DHI 0 (0; 0).

Comparison between groups and controls

SPN

When SPN in both the neuronitis and surgery groups was compared to the control group, there were significant differences in V1 and V2, and there were no intergroup differences in V3 and V4 between the groups. In contrast, there was a significant difference between the poorly compensated and control groups in all examinations (for statistical significance, see Table 1). The results showed a reduction of SPN to normal within the 1st year in the

neuronitis and surgery groups, reflecting a finished static VOR compensation after UVL in contrast to the poorly compensated group who showed detectable SPN even 2 years after UVL.

HSN

When HSN in both the neuronitis and surgery groups was compared to the control group, there were significant differences at V1–V3, while there were no intergroup differences at V4. In contrast, there was a significant difference during all visits in the poorly compensated group. The results showed a decreasing trend of HSN intensity in the neuronitis and surgery groups in contrast to the poorly compensated individuals who showed a well-detectable HSN in all follow-ups.

Caloric test

When caloric weakness in all groups was compared to the control group, there were significant differences in visits V1–V4, indicating a vestibular deficit at all follow-ups.

VHIT affected

When the vHIT-affected side in all groups was compared to the control group, there were significant differences in visits V1–V4, showing a detectable vestibular deficit at all follow-ups.

TUG

There was a significant difference between the neuronitis and control groups in V1, but no intergroup difference in the remaining follow-ups, reflecting sufficient gait control. There was a significant difference between the surgery and control groups at each visit. However, the surgery patients had TUG at V2–V4 below the abnormal cutoff (10 s), indicating sufficient gait control. There was a significant difference between poorly compensated and control groups in all examinations, while the poorly compensated group showed TUG above the abnormal cutoff in all visits.

DHI

When DHI in all groups was compared to the control group, there were significant differences between the groups in all examinations. In contrast to the poorly compensated group, the DHI score median in the neuronitis and surgery groups was within a normal range (below 16 points) at V3 and V4. The poorly compensated group reported a mild self-perceived handicap (16–34 points) even at V3 and V4.

Summary

The results showed that SPN decreased to a control group level after 1 year, while HSN decreased after 2 years in the majority of compensated patients. HSN was more intense or similar in intensity to SPN at V1 and was significantly more intense at V2 (in all groups). In contrast to the poorly compensated group (median 2), SPN disappeared at V3 in compensated groups (median 0). HSN was still present at V3 (median 1 in the neuronitis group and 2 in the surgery group, 6 in the poorly compensated group). After 2 years (V4), HSN intensity in the compensated groups also reached the control group's result (median 0.25 in the neuronitis group and 0.3 in the surgery group) in contrast to the poorly compensated group (median 3.5).

In contrast, despite a slight improvement in the neuronitis group, the caloric and vHIT tests remained abnormal during the followed period, indicating a chronic vestibular deficit.

We used a TUG (the ability to maintain balance while walking) and the DHI questionnaire (measures the self-perceived handicap) to assess, to assess the dynamic vestibular function and the impact of dizziness on daily life, respectively. TUG and DHI improved to normal in the compensated neuronitis and surgery groups at follow-ups but not in the poorly compensated group. The poorly compensated group showed significant SPN and HSN intensities, abnormal TUG, and higher DHI scores during/ at all follow-ups.

Trend analysis

The result trends from all vestibular tests are presented in Table 1 and visualized in Figures 1, 2 for the neuronitis group and the neuronitis and surgery groups, respectively.

Correlation analysis

Time correlated to each test

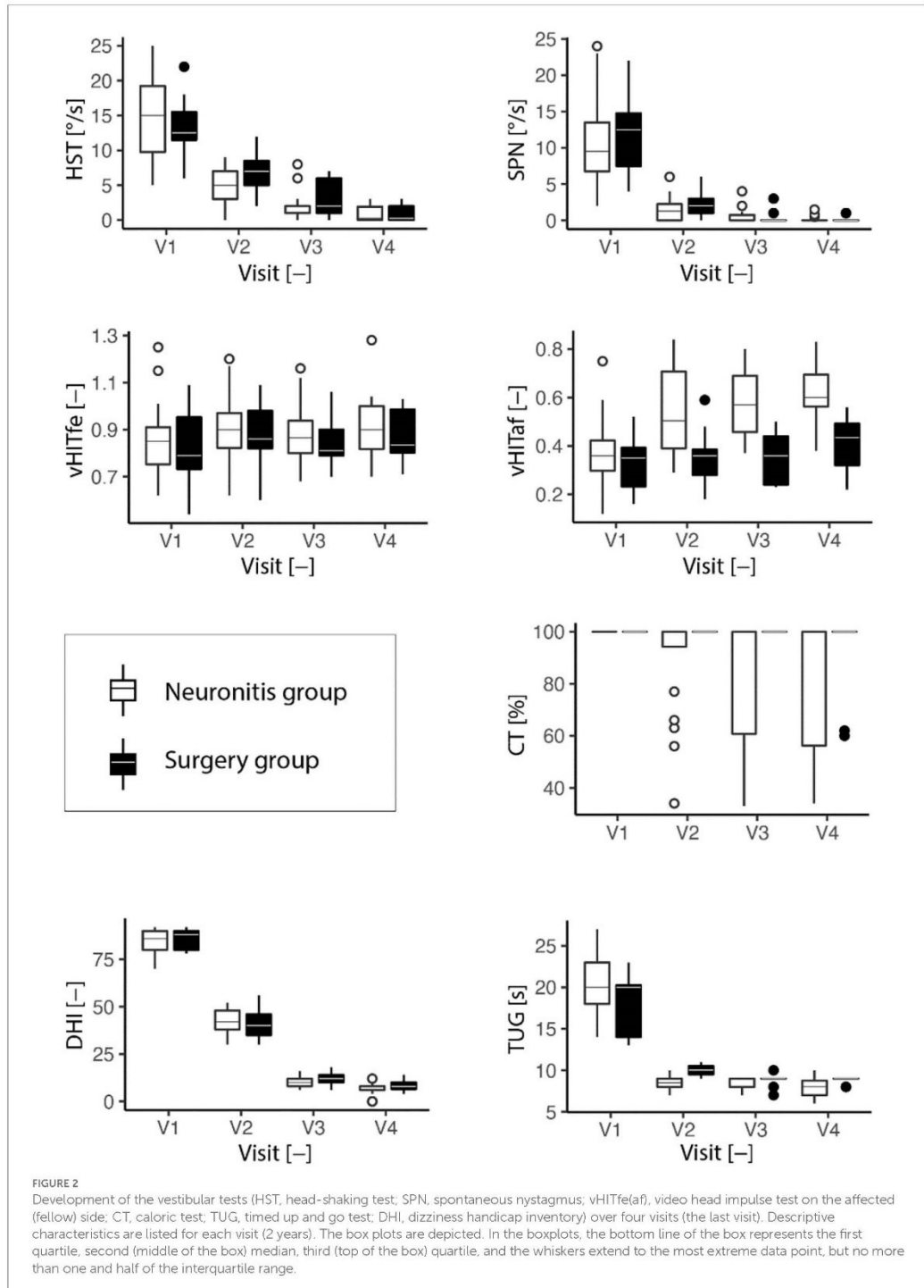
We did a correlation analysis between time and each test for the neuronitis and surgery groups (as only a few results were within the poorly compensated group). We found strong and highly significant negative correlations between time and HSN intensity (Spearman's $\rho < -0.84$, $p < 0.001$), time and SPN ($\rho < -0.80$, $p < 0.001$), time and TUG ($\rho < -0.67$, $p < 0.001$), and time and DHI ($\rho < -0.94$, $p < 0.001$) in both the groups. The results confirmed the time-related improvement of these tests.

We found a weak relation between time and the caloric test in the neuronitis ($\rho = -0.34$, $p = 0.005$) and surgery groups ($\rho = -0.27$, $p < 0.047$), as well as a weak positive relation between time and vHIT-affected side in the neuronitis ($\rho = 0.52$, $p < 0.001$) and surgery groups ($\rho = 0.28$, $p = 0.040$). Both the groups showed no significant relationship between time and vHIT on the fellow side ($\rho < 0.26$, $p > 0.137$). The correlation analysis reflected an almost stable caloric weakness (indicating the presence of vestibular loss/asymmetry) or just a slight improvement in vHIT (but still abnormal) during follow-up.

HSN correlations to the remaining tests

To assess the similar or different trends for improvement, we performed a correlation analysis between HSN and the remaining tests for the neuronitis and surgery groups. We did not perform a correlation analysis for the poorly compensated group according to a small group size.

Head-shaking-induced nystagmus vs. SPN ($r = 0.877$; $p < 0.001$) were significantly correlated with each other. A significant positive correlation indicates a simultaneous individual change in the results of each examination over time, and a faster improvement in one method leads to a faster improvement in the other method.



Head-shaking-induced nystagmus vs. vHIT affected side ($r = -0.14$; $p = 0.44$) as well as HSN vs. caloric weakness ($\rho = -0.07$; $p = 0.67$) were not correlated because HSN had a decreasing trend, whereas vHIT and caloric test had stable trends.

Interestingly, HST vs. DHI ($r = 0.192$; $p = 0.28$) and TUG ($r = 0.055$; $p = 0.82$) were not correlated despite the decreasing (improving) trends. The explanation could be a rapid improvement in TUG from V1 to V2, followed by almost stable results, similar to the improvement of V3–V4 in DHI. In contrast, the intensity of HSN decreased across all visits.

Specificity and sensitivity

We contrasted the measured values to the following cutoffs to compare the sensitivity and specificity (to identify vestibular loss) between the different vestibular tests. Abnormal cutoffs for HSN ($2.03^\circ/s$) and SPN ($1.70^\circ/s$) were determined to be 97.5% of our control group (as continuous variables did not show a normal distribution); the abnormal cutoff for the caloric test was used as 26% of UW and for vHIT was a gain of 0.78 (15).

The specificity for identifying controls was 94% for HST, 93% for SPN, 94% for caloric weakness, and 75% for vHIT.

To assess a trend to identify a vestibular loss (vestibular asymmetry), we calculated the sensitivity for each visit (V1–V4) separately. In the neuronitis group, the sensitivity of HST was 100% at V1, 79% at V2, 24% at V3, and 6% at V4. The sensitivity of SPN was 100% at V1, 47% at V2, 12% at V3, and 0% at V4. The sensitivity of vHIT was 100% at V1, 84% at V2, 94% at V3, and 83% at V4. The caloric test sensitivity was 100% on each session.

In the surgery group, the sensitivity of HST was 100% at V1, 93% at V2, 42% at V3, and 20% at V4. The sensitivity of SPN was 100% at V1, 57% at V2, 17% at V3, and 0% at V4. The sensitivity of vHIT and caloric weakness was 100% at all sessions.

In the poorly compensated group, the sensitivity of HST was 100% at V1 and V2, 66% at V3, and 50% at V4. The SPN was 100% at V1 and V2, 83% at V3, and 17% at V4 (a weak SPN of at least one aSPV was present in all poorly compensated groups).

To summarize, the caloric test and vHIT showed almost stable sensitivity to detect vestibular loss, whereas SPN and HST demonstrated a strongly decreasing ability to detect asymmetry, particularly in compensated patients.

Discussion

Theoretical explanation of HST

Several mechanisms have been proposed to explain HSN (5, 9). The etiology of HSN is thought to be related to both Ewald's second law and an asymmetry in the central velocity storage mechanism (17). In healthy subjects, each head turn is

immediately opposed by a contralateral head turn during a head shake, resulting in a balanced ratio of excitation/inhibition from both sides.

In vestibular loss, there is a need to reestablish tonic and phasic vestibular function. Evidence suggests that second-order vestibular neurons tend to modulate their neuronal resting discharge and reach prelesion levels (16, 18–20), placing the site of neural rearrangement in commissural pathways (21), leading to clinical improvement and static compensation. Due to inhibitory saturation, the centrally restored pacemaker discharge is insufficient to restore the whole ipsilesional dynamic range (22). Therefore, during HST, head turn toward the healthy side is opposed during ipsilesional head turn only by inhibitory cutoff from the healthy side. Excitation is more effective than inhibition as a vestibular stimulus. During 20 cycles of HST, non-linearity arises and may charge the velocity storage mechanism in an asymmetric manner. When the head abruptly stops, HSN will result from the discharge of the asymmetrically charged velocity storage mechanism.

Studies suggest that, when lower frequency sinusoidal stimuli are used, the performance of the VOR often recovers over time, and asymmetries are only noted at higher rotational velocities with increasing head velocity (23) as a result of linear and nonlinear VOR pathways (24, 25).

Clinical utility of HST

Head-shaking test was extensively tested for its sensitivity and specificity in identifying different vestibular diagnoses and in patients with peripheral and central vestibular lesions (3, 4). The presence of HSN in peripheral vestibular lesions varies between 34% (26), 40% (27), 90% (28), and 100% (17) and was also reported in benign positional paroxysmal vertigo (29, 30), in central disorders of 23% and was found to be present in 10–14% of healthy controls (3, 26), in 74% of dizzy patients (3), and 15% dizzy but normal patients with electronystagmography (31). The well-established literature review by Burgio (32) reported that HST is neither sensitive nor specific enough to be used as a screening test for vestibular loss. Another study found a closer connection between HSN and poorly compensated UVL than functional asymmetry (33).

To conclude, research results appear to be inconsistent. Some studies used active head movements, while others used passive head movements; some used scleral search coil, ENG, or VNG, while others used only Frenzel goggles. The study size, patient inclusion criteria, and the HST method also differed. We found different HST amplitudes (half a distance) in the literature, varying from 15 to 45° (6, 8, 10, 17, 34), resulting in different velocities (120–360°/s).

The authors attempted to explain discrepancies between the studies and suggest that some may arise from partial UVL, which may not have sufficient asymmetry, to elicit HSN, or that the

central velocity storage may be reduced or lost after UVL. Others point out that HST evaluates a wider frequency range than the standard caloric or rotary chair stimulation (31).

We support the suggestion that HSN should always be interpreted in relation to other tests, such as SPN, VHIT, and a side of caloric weakness (35).

As the evidence appears inconclusive, the role of HST in clinical practice is still unclear.

Our results

To summarize our results, HSN was not related to vestibular asymmetry (loss) at all follow-ups, but it did show a strong time-related intensity decrease, reflecting an improvement in dynamic ability and a decrease in self-perceived handicap. The decreasing trend in HSN sensitivity to identify vestibular loss also supports the ability of HSN to reflect dynamic vestibular compensation after UVL. Similar results were revealed by Angeli et al. (33), suggesting that HSN had a stronger correlation with poorly compensated unilateral peripheral loss than functional asymmetry.

According to evidence, ~20% of patients with chronic stable UVL continued to experience chronic postural imbalance (the syndrome of chronic vestibular insufficiency) (36). We had a similar report of 15% poorly compensated patients, showing a well-detectable HSN and SPN as well as a higher TUG and DHI score at all follow-ups.

We provide the first long-term evidence of the features of HSN, showing the ability of HSN to reflect dynamic vestibular compensation and decreasing sensitivity to identify chronic and stable vestibular asymmetry. We found no theoretical explanation for the decreasing trend in the sensitivity of an HST to identify vestibular loss (high sensitivity in the 1st year after UVL and low sensitivity in 2 years). We found no literature based on animal electrophysiological experiments on chronic adaptive changes of the VOR explaining long-term (years) characteristics in velocity storage and on long-term dynamic changes of the VOR more than a few months after UVL. We hypothesize that the sensitivity of HST to identify vestibular asymmetry could be decreased by individual adaptive changes in velocity storage, including the use of non-linear/linear pathways to compensate for dynamic asymmetry during a long-term compensation process.

Strength of this study

Despite the small sample size (due to strict inclusion/exclusion criteria such as “no-allowed-recovery” and “no-allowed-prior-deficit”), the power size of the main message (time-related decrease in HST intensity) was strong (for the neuronitis group: Spearman’s $\rho = -0.8436362$; $p = 3.228042e-19$, two-tailed test; effect size and confidence limits,

$d = -3.14 [-4.04 -2.24]$), (for schwannoma group $\rho = -0.8912293$; $p = 3.819181e-19$, two-tailed test; effect size and confidence limits, $d = -3.93 [-5.13 -2.73]$) and the power of the study with aforementioned effect was = 1.

Conclusions

Our study showed that, after UVL, HSN intensity decreases exponentially with time, reflecting an improvement in dynamic ability and self-perceived deficit in most patients. Once vestibular compensation was satisfactory and sufficient for a patient’s daily life, HSN tended to decline to a control group’s value. In contrast, poorly compensated patients with insufficient clinical recovery showed a well-detectable and more intense HSN during all follow-ups. HSN could serve as an objective vestibular indicator of individual dynamic compensation. However, these findings should always be interpreted with respect to other results, such as SPN and a side of caloric or VHIT deficit.

Data availability statement

The anonymized data supporting the conclusions of this article will be shared by request to any qualified investigator.

Ethics statement

The study was performed according to the ethical standards of the Declaration of Helsinki and following procedure approval of the Ethics Committee of the University Hospital Hradec Kralove (Reference number 202012 P03).

Author contributions

MS and JK conducted the study. MS and KT did measurements. MS wrote the manuscript and JK provided statistical analysis. All other authors provided critical revisions to the draft, read, and approved the final manuscript.

Funding

This work was funded by the Research Project of the Charles University, the Cooperatio Program, research area SURG, Faculty of Medicine in Hradec Kralove and 3rd Faculty of Medicine.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated

organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

- Bárány R. Untersuchungen über das Verhalten des Vestibularapparates bei Kopftraumen und ihre praktische Bedeutung. (1907). p. 252–66.
- Vogel K. Über den nachweis des latenten spontannystagmus. *Z Laryng Rhinol.* (1932) 22:202–7.
- Kamei T, Kimura K, Kaneko H, Noro H. [Reevaluation of the head shaking test as a method of nystagmus provocation. 1. Its nystagmus-eliciting effect]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* (1964) 67:1530–4. doi: 10.3950/jibiinkoka.67.11_1530
- Hain TC. Head-shaking nystagmus and new technology. *Neurology.* (2007) 68:1333–4. doi: 10.1212/01.wnl.0000261902.31303.cf
- Katsarkas A, Smith H, Galiana H. Head-shaking nystagmus (HSN): the theoretical explanation and the experimental proof. *Acta Otolaryngol.* (2000) 120:177–81. doi: 10.1080/000164800750000865
- Lee YJ, Shin JE, Park MS, Kim JM, Na BR, Kim CH, et al. Comprehensive analysis of head-shaking nystagmus in patients with vestibular neuritis. *Audiol Neurootol.* (2012) 17:228–34. doi: 10.1159/000336958
- Hall SF, Laird ME. Is head-shaking nystagmus a sign of vestibular dysfunction? *J Otolaryngol.* (1992) 21:209–12.
- Tseng HZ, Chao WY. Head-shaking nystagmus: a sensitive indicator of vestibular dysfunction. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* (1997) 22:549–52.
- Fetter M, Zee DS, Koenig E, Dichgans J. Head-shaking nystagmus during vestibular compensation in humans and rhesus monkeys. *Acta Otolaryngol.* (1990) 110:175–81. doi: 10.3109/00016489009122534
- Perez P, Llorente JL, Gomez JR, Del Campo A, Lopez A, Suarez C. Functional significance of peripheral head-shaking nystagmus. *Laryngoscope.* (2004) 114:1078–84. doi: 10.1097/00005537-200406000-00023
- Harvey SA, Wood DJ, Feroah TR. Relationship of the head impulse test and head-shake nystagmus in reference to caloric testing. *Am J Otol.* (1997) 18:207–13.
- Asawavichianganda S, Fujimoto M, Mai M, Desroches H, Rutka J. Significance of head-shaking nystagmus in the evaluation of the dizzy patient. *Acta Otolaryngol Suppl.* (1999) 540:27–33. doi: 10.1080/00016489950181152
- Koos WT. Criteria for the preservation of vestibulocochlear nerve function during microsurgical removal of acoustic neuromas. *Acta Neurochir.* (1988) 92:55–66. doi: 10.1007/BF01401974
- Jacobson GR, Newman CW. The development of the dizziness handicap inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* (1990) 116:424–7. doi: 10.1001/archotol.1990.01870040046011
- Striteska M, Skoloudik L, Valis M, Mejzlik J, Trnkova K, Chovanec M, et al. Estimated vestibulogram (EVEST) for effective vestibular assessment. *BioMed Res Int.* (2021) 2021:8845943. doi: 10.1155/2021/8845943
- Dieringer N, Precht W. Mechanisms of compensation for vestibular deficits in the frog. II. Modification of the inhibitory pathways. *Exp Brain Res.* (1979) 36:329–57. doi: 10.1007/BF00238915
- Hain TC, Fetter M, Zee DS. Head-shaking nystagmus in patients with unilateral peripheral vestibular lesions. *Am J Otolaryngol.* (1987) 8:36–47. doi: 10.1016/S0196-0709(87)80017-0
- Dieringer N, Precht W. Mechanisms of compensation for vestibular deficits in the frog. I. Modification of the excitatory commissural system. *Exp Brain Res.* (1979) 36:311–28. doi: 10.1007/BF00238914
- Ris L, de Waele C, Serafin M, Vidal PP, Godaux E. Neuronal activity in the ipsilateral vestibular nucleus following unilateral labyrinthectomy in the alert guinea pig. *J Neurophysiol.* (1995) 74:2087–99. doi: 10.1152/jn.1995.74.5.2087
- Ris L, Godaux E. Neuronal activity in the vestibular nuclei after contralateral or bilateral labyrinthectomy in the alert guinea pig. *J Neurophysiol.* (1998) 80:2352–67. doi: 10.1152/jn.1998.80.5.2352
- Galiana HL, Flohr H, Jones GM. A reevaluation of intervestibular nuclear coupling: its role in vestibular compensation. *J Neurophysiol.* (1984) 51:242–59. doi: 10.1152/jn.1984.51.2.242
- Halmagyi GM, Weber KP, Curthoys IS. Vestibular function after acute vestibular neuritis. *Restor Neurol Neurosci.* (2010) 28:37–46. doi: 10.3233/RNN-2010-0533
- Fetter M, Zee DS. Recovery from unilateral labyrinthectomy in the rhesus monkey. *J Neurophysiol.* (1988) 59:370–93. doi: 10.1152/jn.1988.59.2.370
- Lasker DM, Hullar TE, Minor LB. Horizontal vestibuloocular reflex evoked by high-acceleration rotations in the squirrel monkey. III. Responses after labyrinthectomy. *J Neurophysiol.* (2000) 83:2482–96. doi: 10.1152/jn.2000.83.5.2482
- Clendaniel RA, Lasker DM, Minor LB. Horizontal vestibuloocular reflex evoked by high-acceleration rotations in the squirrel monkey. IV. Responses after spectacle-induced adaptation. *J Neurophysiol.* (2001) 86:1594–611. doi: 10.1152/jn.2001.86.4.1594
- Vicini C, Casani A, Ghilardi P. Assessment of head shaking test in neuro-otological practice. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* (1989) 51:8–13. doi: 10.1159/000276028
- Wei D, Hain TC, Proctor LR. Head-shaking nystagmus: associations with canal paresis and hearing loss. *Acta Otolaryngol.* (1989) 108:362–7. doi: 10.3109/00016488909125540
- Takahashi S. Clinical significance of biphasic head-shaking nystagmus. *Auris Nasus Larynx.* (1986) 13(Suppl. 2):S199–204. doi: 10.1016/S0385-8146(86)80074-8
- Califano L, Capparuccia PG, Di Maria D, Melillo MG, Villari G. Sign-report: torsional nystagmus from head-shaking in patients with labyrinth lithiasis of the vertical canal. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* (2001) 21:337–40.
- Lopez-Escamez JA, Zapata C, Molina MI, Palma MI. Dynamics of canal response to head-shaking test in benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol.* (2007) 127:1246–54. doi: 10.1080/00016480701275253
- Jacobson GP, Newman CW, Safadi I. Sensitivity and specificity of the head-shaking test for detecting vestibular system abnormalities. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* (1990) 99(7 Pt 1):539–42. doi: 10.1177/000348949009900708
- Burgio DL, Blakley BW, Myers SF. An evaluation of the head-shaking nystagmus test. *Otolaryngol Head Neck Surg.* (1991) 105:708–13. doi: 10.1177/019459989110500512
- Angeli SI, Velandia S, Snapp H. Head-shaking nystagmus predicts greater disability in unilateral peripheral vestibulopathy. *Am J Otolaryngol.* (2011) 32:522–7. doi: 10.1016/j.amjoto.2010.11.004
- Park H, Hong SC, Shin J. Clinical significance of vibration-induced nystagmus and head-shaking nystagmus through follow-up examinations in patients with vestibular neuritis. *Otol Neurotol.* (2008) 29:375–9. doi: 10.1097/MAO.0b013e318169281f
- Ghada Al-Malky MJB, Morgan K, Cane D, Coelho A, Radomskij P, Rogers J, et al. British Society of Audiology. Recommended Procedure. Vestibular assessment — eye movement recordings (2015).
- Reid CB, Eisenberg R, Halmagyi GM, Fagan PA. The outcome of vestibular nerve section for intractable vertigo: the patient's point of view. *Laryngoscope.* (1996) 106(12 Pt 1):1553–6. doi: 10.1097/00005537-199612000-00022

3.3 Binocular video head impulse test: Normative data study

Třetí odpublikovaná práce se zabývá inovací jednoho z testů vestibulogramu – video head impulse testem (vHIT) – jeho binokulárním záznamem (bvHIT). vHIT je v současnosti celosvětově nejčastěji používaný instrumentální test periferní vestibulární funkce. Studie vytyčuje normativní hodnoty binokulárního vHIT a ukazuje na jeho další potenciál ve sledování konjugovaných očních pohybů. vHIT je také součástí EVEST vestibulogramu.

Video head impulse test je testem funkce polokruhovitých chodbiček, testovat lze každou zvlášť. Podkladem testu je funkce VOR. VOR indukujeme prudkou pasivní rotací hlavy testovaného subjektu na testovanou stranu – v rovině testovaného kanálku. Prakticky se HIT používá i během klinického vyšetření všech pacientů s poruchou rovnováhy, jeho přínos, je ale limitní vzhledem k limitním schopnostem oka vyšetřujícího lékaře zaznamenat pohyb oka pacienta během prudkého pohybu hlavou. Instrumentální verze HIT využívající vysokorychlostní a vysokorozlišovací kameru, video head impulse test (vHIT), je v současnosti nejčastěji používaným instrumentálním testem k identifikaci periferní vestibulární léze a své místo má i v diferenciaci periferních a centrálních vestibulárních lézí. Zisk VOR (VOR gain) je měřítkem funkce VOR během impulzování, definovaný jako poměr úhlové rychlosti očí a hlavy. V současnosti se na většině pracovišť používá monokulární záznam s monokulárním výpočtem gain pro obě testované strany.

Pokud PVU, například laterální chodbička (LSCC), funguje správně, tak horizontální rotace hlavou na testovanou stranu vyvolá téměř simultánní protipohyb očí (latence kolem 7ms). Protipohyb očí měříme a výsledek vHIT kvantifikujeme jako poměr rychlosti očí a hlavy. Vedle kvantifikace funkce zisku VOR, který je ideálně 100 % (rychlost očí „lícuje“ rychlost hlavy), dokáže vHIT detekovat při deficitu VOR i korekční sakády očí. Ty se generují buď již během indukující rotace hlavou (tzv. časně korekční sakády, latence kolem 100ms), nebo po ukončení rotace hlavou (tzv. pozdní korekční sakády, latence 100 – 300ms). Oba typy korekčních sakád mají za cíl korigovat nedostatečně indukovaný pohyb očí během pohybu hlavou – impulzu hlavou. Pozdní sakády jsou přítomny hlavně u nových deficitů, kdy trvá systému dlouho výpočtem korigovat deficit VOR. Časně sakády se objevují později

a odpovídají úrovni kompenzace deficitu – čím lepší kompenzace v čase, tím dříve reaguje systém generací korekce deficitu VOR – sakádou.

Úvod

Video Head Impulse Test (vHIT) přímo kvantifikuje funkci vestibulookulárního reflexu (VOR) hodnocením jeho zisku (aktivace VOR impulzem hlavy) a objektivně detekuje skryté i zjevné refixační sakády jako nepřímou známku parézy polokruhovitého kanálku. Doposud se vHIT používal převážně monokulárně. Binokulární vHIT umožňuje současný záznam pohybů obou očí. Důležité je, že by bylo možné odděleně analyzovat nazální pohyby ADdukujícího oka (AD) a temporální pohyby ABdukujícího oka (AB).

Na potřebu přesného hodnocení binokulárního záznamu impulzů hlavy upozornila v roce 2008 studie, která k měření pohybů hlavy a binokulárních očních pohybů použila zlatý standard sklerální vyhledávací cívky (scleral search coil)[67]. Studie ukázala, že rozdíl mezi zisky VOR addukujícího a abdukujícího oka dosáhl 15,3 % při zrychlení hlavy větším než $3\ 234\ \text{o/s}^2$. Když se však porovnávaly pouze abdukční zisky obou očí, byla symetrie VOR stabilní při všech zrychleních hlavy. Stejně výsledky dosáhlo i porovnání pouze addukčních zisků. Studie tak poukázala na nevýhodu monokulárního systému vHIT , která zavádí do výsledku směrovou bias - addukční zisky VOR měly vždy vyšší hodnoty než abdukční.

Stejně výsledky ukázala i studie porovávající dva monokulární vHIT přístroje [68]. V poslední dekádě narůstá počet studií dále upozorňujících na signifikantní směrovou bias monokulárního záznamu [67-73]. Přesné měření VOR je nezbytným předpokladem pro diagnostiku jednostranné vestibulární ztráty. Studie také upozornily na evidenci, že směrová bias ovlivňuje senzitivitu a specifitu testu pro výsledky blížící se k hranici abnormality.

Binokularita vHIT

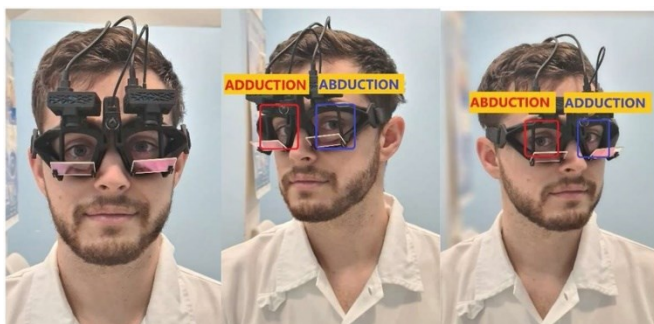
Binokulární vHIT (bvHIT), se dvěma kamerami pro obě oči, umožňuje současný záznam pohybů obou očí (viz. obrázek 3). To umožňuje odděleně analyzovat nazální addukční a temporální abdukční pohyby očí, a tím analyzovat, zda dochází k dyskonjugaci očí během impulzního testování. Během jednoho impulzu, tedy

úhlovém pohybu hlavou v horizontální rovině do jedné strany (doprava nebo doleva), je kontralaterální pohyb očí vzhledem k hlavě vždy konjugovaný, jedno oko je přitom v addukci a kontralaterální je v abdukci.

Cíl studie

Ačkoli zmíněné studie zdůraznily potřebu binokulárního vHIT, normativní rozsahy pro binokulární vHIT (bvHIT) dosud nebyly stanoveny.

Binokulární HIT má navíc i potenciál hodnotit nejen periferní vestibulární funkci hodnocením zisku VOR, ale také hodnotit funkci celého reflexního oblouku VOR s jeho nukleárními, internukleárními a infranukleárními drahami, včetně oko-hybných nervů a svalů porovnáním centrálně řízených konjugovaných očních pohybů mezi addukujícím a abdukujícím okem při konjugovaném očním pohybu. Cílem naší studie bylo stanovit normativní rozmezí pro zisky VOR související s addukcí a abdukci a zavést mezi nimi poměr dyskonjugace (vorDR).



Obrázek č. 3: Binokulární vHIT (EyeSeeTec Sci 2). Dvě vysokorychlostní kamery jsou připevněny k těsně přiléhajícím brýlím. Všimněte si dukcí (addukce/abdukce) pravého

(červeného) a levého (modrého) oka při impulzech směrem doprava a doleva.

Metodika

Do studie jsme zahrnuli 44 zdravých dospělých jedinců, kteří podstoupili binokulární vHIT s použitím experimentálního přístroje EyeSeeCam Sci 2. Byly analyzovány tři měřítka zisku VOR: regresní zisk, okamžitý zisk a mediánový zisk. Byly vypočítány monokulární a duktální indexy asymetrie VOR a byl nově zaveden pojem poměru dyskonjugace bvHIT (vorDR).

Přehledné výsledku studie, zde v grafu č.1:

		Impulse direction						
		Rightward			Leftward			
		Rightward dysconjugacy ratio	Eye		Rightward dysconjugacy ratio	Eye		
Right	Left		Right	Left				
Equation	AD_{RE}/AB_{LE}	AD_{RE}	AB_{LE}	AB_{RE}	AD_{LE}	AD_{LE}/AB_{RE}		
Gain Method	Regression	1.12 (0.05)	1.08 (0.06)	0.97 (0.05)	0.94 (0.06)	1.07 (0.06)	1.14 (0.05)	Mean (SD)
	Instantaneous	1.15 (0.08)	1.03 (0.09)	0.9 (0.09)	0.86 (0.08)	1.01 (0.08)	1.18 (0.07)	
	Median	1.10 (0.05)	1.06 (0.06)	0.96 (0.05)	0.94 (0.06)	1.06 (0.06)	1.13 (0.05)	
	Regression	[1.02; 1.22]	[0.96; 1.2]	[0.87; 1.07]	[0.82; 1.06]	[0.95; 1.19]	[1.04; 1.24]	Range
	Instantaneous	[0.99; 1.31]	[0.85; 1.21]	[0.72; 1.08]	[0.70; 1.02]	[0.85; 1.17]	[1.04; 1.32]	
	Median	[1.00; 1.2]	[0.94; 1.18]	[0.86; 1.06]	[0.82; 1.06]	[0.94; 1.18]	[1.03; 1.23]	
Metric	Rightward_vorDR	VOR Gain				Leftward_vorDR		

Values for gains and ratios are reported as mean (SD). Normative ranges are reported with the lower and upper limits in parentheses. Values resulting from the calculation method with the best precision, regression gain, are highlighted in bold.

Výsledky

Souhrnné regresní zisky bvHIT z addukčního oka významně převyšovaly zisky z abdukčního oka (průměr (SD): 1,08 (SD = 0,06) oproti 0,95 (SD = 0,06)). Variabilita addukčních i abdukčních zisků byla podobná, což naznačuje srovnatelnou přesnost pro hodnocení asymetrie VOR. Zavedli jsme poměr dyskonjugace bvHIT (vorDR) 1,13 (SD = 0,05). Koeficient opakovatelnosti testu byl 0,06.

Shrnutí

Studie stanovila normativní hodnoty pro binokulární vHIT u zdravých dospělých. Addukční zisky VOR byly signifikantně vyšší než abdukční, což zdůrazňuje důležitost binokulárního záznamu pro přesné posouzení VOR, protože monokulární vHIT zkresluje výsledky kvůli rozdílům mezi addukčními a abdukčními zisky VOR a zavádí tak do výsledků monokulární bias.

Poměr dyskonjugace bvHIT (vorDR) může být užitečným nástrojem pro kvantifikaci dyskonjugace očních pohybů během VOR.

Pro budoucí výzkum a klinickou praxi doporučujeme omezit monokulární směrovou bias použitím binokulárního záznamu vHIT s výpočtem addukčních (porovnání addukujících očí – tedy pravé oko pro pravostranný impuls s levým okem pro

levostranný impulz a vice versa pro abdukci) a abdukčních zisků a poměru dyskonjugace bvHIT (vorDR).

Článek:



OPEN ACCESS

EDITED BY
Salvatore Martellucci,
Otorhinolaryngology Unit,
Hospital Santa Maria Goretti, Italy

REVIEWED BY
Issam Saliba,
University of Montreal Hospital Centre
(CRCHUM), Canada
Salman F. Alhabib,
King Saud University, Saudi Arabia,
in Collaboration with Reviewer IS
Alfarghal Mohamad,
National Guard Hospital, Saudi Arabia

*CORRESPONDENCE
Maja Striteska
✉ mstriteska@seznam.cz

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to
Neuro-Otology,
a section of the journal
Frontiers in Neurology

RECEIVED 28 January 2023
ACCEPTED 07 March 2023
PUBLISHED 03 May 2023

CITATION
Striteska M, Chovanec M, Steinmetzer T,
Chrobok V, Profant O, Schneider E,
Kremlacek J and Valis M (2023) Binocular video
head impulse test: Normative data study.
Front. Neurol. 14:1153102.
doi: 10.3389/fneur.2023.1153102

COPYRIGHT
© 2023 Striteska, Chovanec, Steinmetzer,
Chrobok, Profant, Schneider, Kremlacek and
Valis. This is an open-access article distributed
under the terms of the [Creative Commons
Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use,
distribution or reproduction in other forums is
permitted, provided the original author(s) and
the copyright owner(s) are credited and that
the original publication in this journal is cited,
in accordance with accepted academic
practice. No use, distribution or reproduction is
permitted which does not comply with these
terms.

Binocular video head impulse test: Normative data study

Maja Striteska^{1,2*}, Martin Chovanec², Tobias Steinmetzer³,
Viktor Chrobok¹, Oliver Profant^{2,4}, Erich Schneider³,
Jan Kremlacek⁵ and Martin Valis⁶

¹Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, University Hospital Hradec Kralove, Charles University, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czechia, ²Department of Otorhinolaryngology, Third Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czechia, ³Institute of Medical Technology, Brandenburg University of Technology Cottbus-Senftenberg, Cottbus, Germany, ⁴Department of Auditory Neuroscience, Institute of Experimental Medicine (ASCR), Prague, Czechia, ⁵Department of Medical Biophysics, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University, Hradec Kralove, Czechia, ⁶Department of Neurology, University Hospital Hradec Kralove, Charles University, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Prague, Czechia

Introduction: The video head impulse test (vHIT) evaluates the vestibulo-ocular reflex (VOR). It's usually recorded from only one eye. Newer vHIT devices allow a binocular quantification of the VOR.

Purpose (Aim): To investigate the advantages of simultaneously recorded binocular vHIT (bvHIT) to detect the differences between the VOR gains of the adducting and the abducting eye, to define the most precise VOR measure, and to assess gaze dys/conjugacy. We aimed to establish normative values for bvHIT adducting/abducting eye VOR gains and to introduce the VOR dysconjugacy ratio (vorDR) between adducting and abducting eyes for bvHIT.

Methods: We enrolled 44 healthy adult participants in a cross-sectional, prospective study using a repeated-measures design to assess test–retest reliability. A binocular EyeSeeCam Sci 2 device was used to simultaneously record bvHIT from both eyes during impulsive head stimulation in the horizontal plane.

Results: Pooled bvHIT retest gains of the adducting eye significantly exceeded those of the abducting eye (mean (SD): 1.08 (SD=0.06), 0.95 (SD=0.06), respectively). Both adduction and abduction gains showed similar variability, suggesting comparable precision and therefore equal suitability for VOR asymmetry assessment. The pooled vorDR here introduced to bvHIT was 1.13 (SD=0.05). The test–retest repeatability coefficient was 0.06.

Conclusion: Our study provides normative values reflecting the conjugacy of eye movement responses to horizontal bvHIT in healthy participants. The results were similar to a previous study using the gold-standard scleral search coil, which also reported greater VOR gains in the adducting than in the abducting eye. In analogy to the analysis of saccade conjugacy, we propose the use of a novel bvHIT dysconjugacy ratio to assess dys/conjugacy of VOR-induced eye movements. In addition, to accurately assess VOR asymmetry, and to avoid directional gain preponderance between adduction and abduction VOR-induced eye movements leading to monocular vHIT bias, we recommend using a binocular ductional VOR asymmetry index that compares the VOR gains of only the abduction or only the adduction movements of both eyes.

KEYWORDS

binocular video head impulse test, conjugate gaze, adduction, abduction, ductional VOR asymmetry index, dysconjugacy ratio, monocular VOR asymmetry index, vestibuloocular reflex

Introduction

Accurate control of binocular eye movements is essential to direct the fovea of each eye at an object in the visual field. During locomotion, visual exploration requires coordination between gaze-stabilizing reflexes and gaze-shifting eye movements to ensure clear vision and depth perception. Failure of either system, or failure to achieve binocular coordination, results in blurred vision, diplopia, and loss of stereo acuity (1, 2).

The reflex that stabilizes gaze on a target, for example, during locomotion, by rotating the eyes in the opposite direction to head movement is the vestibulo-ocular reflex (VOR). The traditional measure of angular VOR function is gain, defined as the ratio of eye and head angular velocity.

Depending on the distance and eccentricity of the visual target during VOR-induced eye movements, the two eyes' lines of sight should be parallel when viewing distant objects (conjugate gaze) or intersect (converge) at the location of a near target. VOR gain increases as the fixated target moves closer to the observer (3–5), reflecting the interaction between the version and vergence systems in the VOR.

The video head impulse test (vHIT) directly quantifies VOR function by assessing VOR gain, and it objectively detects both covert and overt refixation saccades as an indirect sign of canal paresis. To date, the vHIT has mostly been used monocularly. Binocular vHIT would allow simultaneous recording of the movements of both eyes resulting from VOR activation by a head impulse. Importantly, the nasal movement of the ADDucting (AD) eye and the temporal movement of the ABducting (AB) eye could be analyzed separately. The need for an accurate binocular head impulse test was highlighted in 2008 in a study using a gold standard scleral search coil to measure head and binocular eye movements (6). The study showed that the difference between the gains of the adducting and abducting eye reached 15.3% at head accelerations greater than $3,234 \text{ }^\circ/\text{s}^2$ (6). However, when only abduction gains were compared between both eyes, VOR symmetry was stable across all head accelerations. While accurate VOR measurement is a prerequisite for the diagnosis of unilateral vestibular loss, the disadvantage of using a monocular vHIT system is a directional gain preponderance of adduction over abduction VOR eye movement responses (6, 7). Therefore, it is crucial to minimize this bias, for example, by calculating the adduction- or abduction-related gains from the binocular recordings. Based on the lower variability, the search coil study recommended analysis of the VOR gains of the abducting eyes to obtain directional symmetry of VOR gain measurements in normal subjects.

Study aims

Although these findings highlighted the need for binocular vHIT, normative ranges for binocular vHIT (bvHIT) have not yet been established.

The HIT has the potential to assess not only peripheral vestibular function by evaluating the VOR gain response but also the complete VOR arc with its nuclear, internuclear, and infranuclear pathways, including the oculomotor nerves and muscles. Simultaneous binocular recording adds the ability to assess the central pathways by comparing centrally controlled conjugate eye movements between the adducting and abducting eyes. Our study aimed to establish normative ranges for adduction- and abduction-related VOR gains and to introduce a dysconjugacy ratio (vorDR) (8) between the two.

Methods

Participants

We measured 44 healthy adults (22 male, 22 female, 20 to 70 years of age, mean age 35, SD 12.5) in a prospective cross-sectional study using a repeated-measures design.

Standard protocol approvals, registrations, and patient consent

Before including a participant in this study, we received their written informed consent. The protocol was approved by a local ethics committee and was in accordance with the Declaration of Helsinki (Reference number 202106 P08). The inclusion criterion was a negative history of any balance disturbance or of any oculomotor deficit due to an underlying neurological condition.

Study device

For simultaneous recordings of head and binocular eye movements, we used a binocular EyeSeeCam Sci 2 device (EyeSeeTec, Munich, Germany) (Figure 1). The study device is a successor version of the previous EyeSeeCam Sci 1 and Interacoustics EyeSeeCam vHIT (Interacoustics, Middelfart, Denmark) systems. Attached to the new goggles, there was a pair of synchronized high-speed cameras which tracked the pupil to determine eye position at sampling rates of either 500 Hz or 250 Hz. For this study we used the lower sampling rate of 250 Hz. An inertial measurement unit integrated into the left camera measured angular head velocity at the same sampling rate.

Study methods

Participants were seated 3 meters in front of a fixation dot on a white wall. The fixation dot was black, it contained two lines crossing at the center, and had a diameter of 5 cm, which provided a good fixation target also for myopic participants. The target distance of 3 m was chosen to minimize the effect of vergence on

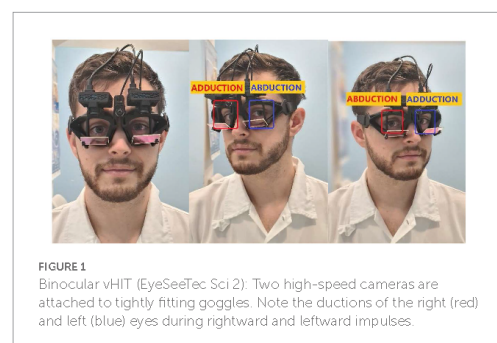


FIGURE 1
Binocular vHIT (EyeSeeTec Sci 2). Two high-speed cameras are attached to tightly fitting goggles. Note the adductions of the right (red) and left (blue) eyes during rightward and leftward impulses.

VOR gain, as it is well known that VOR gain increases with decreasing target distance (3, 9) and that this effect vanishes at distances of more than 2 meters (4). First, the study device was calibrated with the participants sequentially fixating five laser dots on the wall 3 meters in front of them. The dots were projected from a goggle-mounted laser and a diffraction grating. After calibration, 14 horizontal head impulses were completed (7 to both sides) during each test. The examiner grasped the head of a participant from behind and moved it briskly from center to each side with unpredictable timing and direction, aiming at an angular displacement amplitude of 20° and a peak velocity in the range of 150° to 250°/s. To assess test–retest reliability, the sequence consisting of calibration and seven impulses in both the left and right directions was repeated a second time by the same examiner (MS), who had a seven-year clinical experience in using vHIT. The sequence was repeated immediately if any technical error was noted. Test–retest was applied to all participants within one session to avoid biases caused by changes in their health status.

Invalid impulses, artifacts, goggle slippage

The proprietary algorithm classified impulses as valid if no eye blinks or other artifacts were detected. Invalid impulses were discarded from the analysis. The remaining valid impulses were subsequently inspected visually for remaining artifacts. Impulses with artifacts not detected automatically were manually removed using the interactive Traces Editor of the EyeSeeCam Sci 2 software. Only goggle slippage or pupil detection artifacts, but not VOR gain or the presence of corrective saccades, were used as criteria to remove impulses. On average, 6.5 (range four to seven) out of seven impulses per measurement were considered valid to remain in the data set for analysis. The recordings of five subjects were excluded from the study due to an insufficient number (less than four) of valid impulses without artifacts. Thirty-nine subjects were used in the data set (20 male, 19 female, mean age 36, SD 13).

Metrics

Our study used vHIT gains, dysconjugacy ratios, and asymmetry indexes as continuous quantitative metrics. We analyzed the binocular results of three different vHIT gain calculation methods reported by the EyeSeeCam Sci 2 system: (1) Regression gain (10, 11); (2) Instantaneous gain at 60 ms (10, 11); (3) Median gain 0–100 ms calculated as the median of the ratios of eye and head velocity medians in a window between 0 and 100 ms. For all metrics, the EyeSeeCam Sci software also reported the standard deviations (SD) calculated from the four to seven valid stimulations.

Furthermore, the question of how conjugate and symmetrical the VOR eye movements are was addressed by deriving further ratios and indexes from the reported gain values for both the left and right eyes as well as for both leftward and rightward head impulse directions. Asymmetry indices were calculated in analogy to previous definitions of VOR asymmetry indices (6, 9). Abbreviations used in the succeeding equations are defined in the contingency table in Table 1.

Monocular VOR asymmetry index

To assess the possible directional gain preponderance between AD and AB eyes, we first evaluated the monocular recordings of each of the two cameras separately. As most head-mounted vHIT devices provide only one camera, clinicians are familiar with the evaluation of such monocular recordings. We compared left- and rightward impulse gains monocularly analyzed from each eye to evaluate monocular VOR asymmetry (Figure 2). We calculated the monocular VOR asymmetry index (m-vorAI) by using Eq. 1 and the abbreviations from Table 1. The equation contains the absolute value of the difference between gains in the numerator.

Eq. 1:

(a) Right Eye (RE) Monocular VOR asymmetry:

$$RE_m\text{-vorAI} = |AD_{RE} - AB_{RE}| / (AD_{RE} + AB_{RE}) \times 100\%.$$

(b) Left Eye (LE) Monocular VOR asymmetry:

$$LE_m\text{-vorAI} = |AD_{LE} - AB_{LE}| / (AD_{LE} + AB_{LE}) \times 100\%.$$

Ductional VOR asymmetry index

To avoid the effects of directional gain preponderance on VOR asymmetry typically obtained from monocular recordings (6, 7), and to assess the most precise VOR asymmetry metric, we computed ductional VOR asymmetry indices (vorDAI) separately for ADduction and ABduction eye movement responses to left- and rightward head impulses. Specifically, the ADduction asymmetry is calculated from only adducting eyes during impulsive testing: rightward impulses from the right eye and leftward impulses from the left eye (Figure 3), and vice versa for ABduction (calculated from both ABducting eyes). The vorDAI were calculated using the abbreviations from Table 1 in Eq. 2, which contains the absolute value of the difference between ductional gains in the numerator:

Eq. 2:

(a) ADduction VOR asymmetry index:

$$AD_vorDAI = |AD_{RE} - AD_{LE}| / (AD_{RE} + AD_{LE}) \times 100\%.$$

(b) ABduction VOR asymmetry index:

$$AB_vorDAI = |AB_{RE} - AB_{LE}| / (AB_{RE} + AB_{LE}) \times 100\%.$$

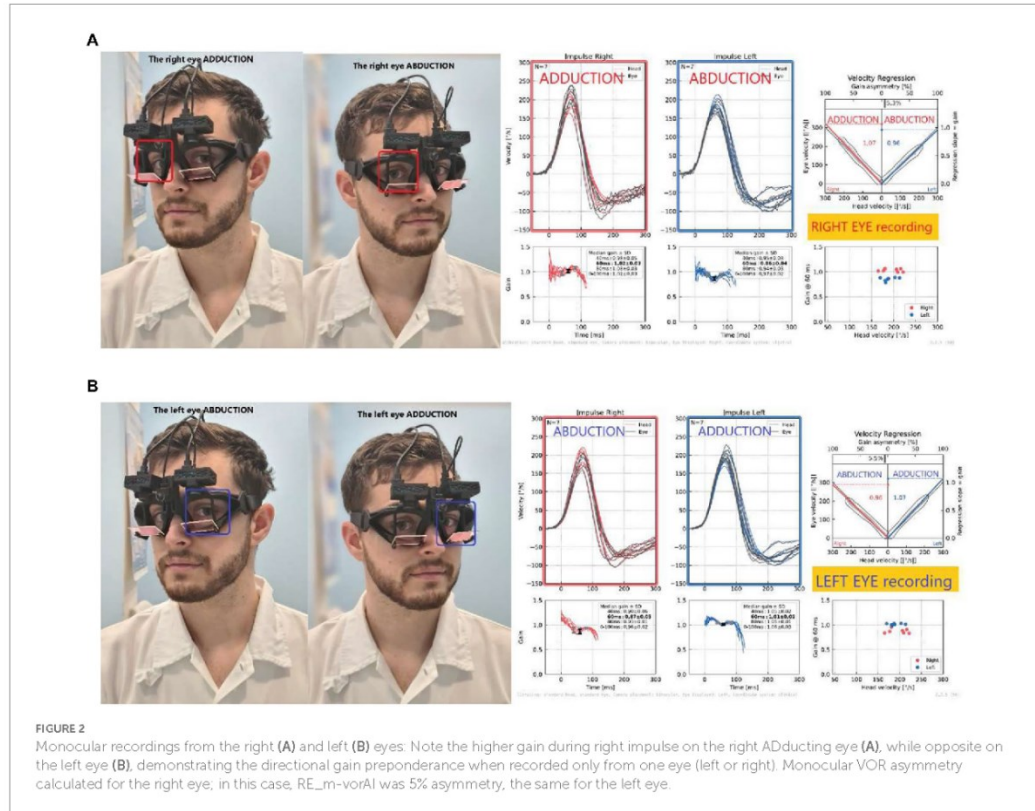
Binocular vHIT dysconjugacy ratio

To assess eye movement dysconjugacy and to evaluate the contribution of central inter- and infra-nuclear oculomotor

TABLE 1 Contingency table mapping leftward and rightward impulse directions as well as left and right eyes to color-coded abbreviations for AD- and ABduction.

Eye		Impulse direction	
		Rightward	Leftward
Eye	Right (RE)	AD _{RE}	AB _{RE}
	Left (LE)	AB _{LE}	AD _{LE}

During the rightward impulse, the right eye (red) ADducts, and the left eye (blue) ABducts (in the “Rightward” column) to follow the target. During the leftward impulse, the right eye (red) ABducts, and the left eye (blue) ADducts.



pathways to the execution of vestibularly-induced conjugate eye movements, we compared the same direction impulses recorded simultaneously from both eyes. For example, during a leftward head impulse, we measured the adduction response of the left eye, and the abduction response of the right eye (Figure 4). To quantify eye movement dys/conjugacy during impulsive testing, we propose the use of a bvHIT dysconjugacy ratio (vorDR) between ADducting and ABducting eyes during the same direction impulse recorded from both eyes, as previously suggested in the literature (8). We defined the vorDR for bvHIT such that ADduction is in the numerator, giving a value >1 when the ADduction (AD) gain is greater than the ABduction (AB) gain. The calculation is based on the direction of an impulse, which allows the assessment of both unidirectional dysconjugacy, such as an isolated oculomotor deficit in unilateral INO, or bidirectional dysconjugacy, such as bilateral INO.

Eq. 3:

(a) Rightward impulse dysconjugacy ratio:

$$\text{Rightward_vorDR} = \text{AD}_{\text{RE}} / \text{AB}_{\text{LE}}.$$

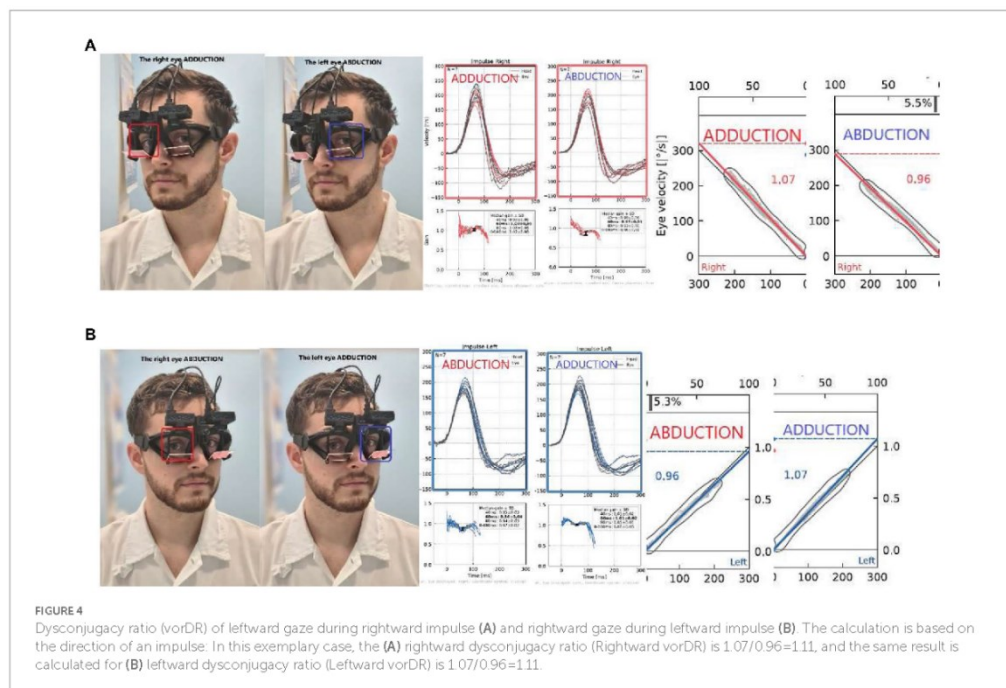
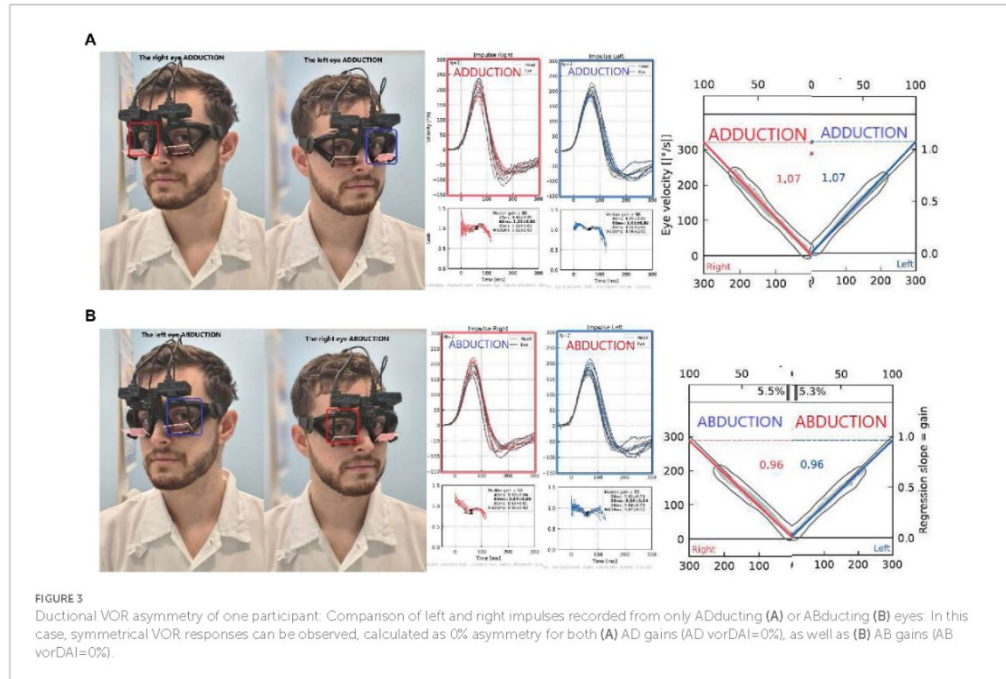
(b) Leftward impulse dysconjugacy ratio:

$$\text{Leftward_vorDR} = \text{AD}_{\text{LE}} / \text{AB}_{\text{RE}}.$$

Statistical analysis

A repeated-measures study design with three within factors, each with two levels, was used: duction (ABduction, ADduction), eye (left, right), and repetition (test, retest). Continuous normally distributed data are reported as mean (SD), with standard deviation in parentheses. Indices are reported as median (IQR), with interquartile range in parentheses. Statistical computations were conducted with JASP (JASP Team, 2022), Python (Version 3.9) with Pandas (Version 1.3.2), and R (R Core Team, 2022). All metrics were tested for normality by visual inspection of qq plots and subsequent Shapiro–Wilk testing. Levene’s test was used to verify variance homogeneity. Differences and interactions in VOR gains between factor levels were assessed with a repeated measures analysis of variance (ANOVA). Both frequentist and Bayesian analyzes were performed for repeated measures ANOVA. For frequentist analyzes, $p < 0.05$ was considered statistically significant. Separate tests were performed for the metrics instantaneous gain, median gain, and regression gain.

The distributions of gains as well as derived dysconjugacy ratios and asymmetry indexes were assessed visually using qq plots and tested for normality using Shapiro–Wilks tests. F-tests of within-subject SD were used to answer the questions of (1) which gain calculation method, (2) which duction level



(ABduction, ADduction), and (3) which repetition level (test, retest) yielded the better precision for future use in bvHIT.

Results

Normative values

The normative values and ranges for the regression gain, instantaneous gain, and median gain metrics, and bvHIT dysconjucy ratio are shown in Table 2. Normative values and ranges for the monocular and ductional VOR asymmetry indices are shown in Table 3. The gain and ratio metrics were normally distributed ($W=0.95, p>0.08$), and their between-subject SDs were F-distributed. Nonparametric normative values are reported for the VOR asymmetry indices. The distributions of the three different gain metrics can be visually assessed from Figure 5. Levene’s test indicated equality of variances [$F(7,304)=0.66, p>0.71$].

The main effect found by the frequentist statistical analysis was a highly significant difference between ADduction and ABduction gains [$F(1,38)=350, p<0.001$]; the ADduction gains exceeded the ABduction gains (see Table 2 and Figure 5). The Bayes factors were $BF_{10}>10^{17}$, indicating “extreme evidence” for differences rather than equality. This finding holds for all three gain methods analyzed (see Table 2). Correspondingly, the monocular directional VOR asymmetry is also increased (see Table 3).

The regression and median gains analysis also showed significant differences between the levels of the eye (left, right) and repetition (test, retest) factors ($p<0.014$), but the Bayes factors BF_{10} were <7.5 , indicating only “moderate evidence” for differences rather than equality. The regression and instantaneous gains also showed a significant interaction [$F(1,38)=12.85, p<0.001$] between the eye and duction factors, as shown in the interaction plots on the right of Figure 5. From these plots it can be concluded that the differences in ABduction gains between the left (0.97) and right (0.94) eyes, although

significant, are small and clinically irrelevant compared to the main effect of duction.

It is noteworthy that the instantaneous gain of 0.95 (0.09), resulting from averaging over both eyes and duction directions, is comparable to the previously reported normal gain of 0.94 (0.1) from monocular vHIT recordings (5). However, the between-subject SD of the instantaneous gains of 0.09 was slightly lower than the standard deviations of 0.1 typically reported in the literature for normal vHIT gains (5). This may be due to the examiner’s 7 years of experience in administering the vHIT. The SDs of the regression and median gains of approximately 0.06 are considerably lower than the SDs of the instantaneous gain, reflecting a better inter-individual precision of these gain calculation methods.

We also calculated the averaged intra-individual SD as a measure of precision for the different gain calculation methods to answer the question of which metric should be used to report the results of future bvHIT examinations. Regression and median gain showed a significantly lower SD [$F(77,77)=1.46, p<0.003$] than the SD of instantaneous gain (0.02, 0.03, and 0.04, respectively).

The question of whether ABduction gain or ADduction gain is the more precise metric to assess VOR gain asymmetry was also addressed by analyzing the intra-individual SDs of the regression gains. Both duction directions showed SDs of 0.02, with no significant difference [$F(77,77)=1.46, p=0.59$]. Similarly, both ABduction and ADduction had comparable inter-individual SDs of 0.05. Therefore, in terms of precision, both directions of duction appear to be equally suitable for assessing VOR asymmetry. Similarly, the SDs for test and retest also showed the same values of 0.02 [$F(77,77)=1.46, p>0.55$], suggesting that no improvement in precision is to be expected from repeating a test. However, from test to retest, the pooled regression gain decreased slightly but significantly from 1.03 to 1.015 (0.06) [$F(1,38)=6.875, p=0.013$], possibly indicating an improvement in accuracy from retesting.

TABLE 2 Normative values and ranges for the three VOR gain methods and for the dysconjucy ratio (vorDR).

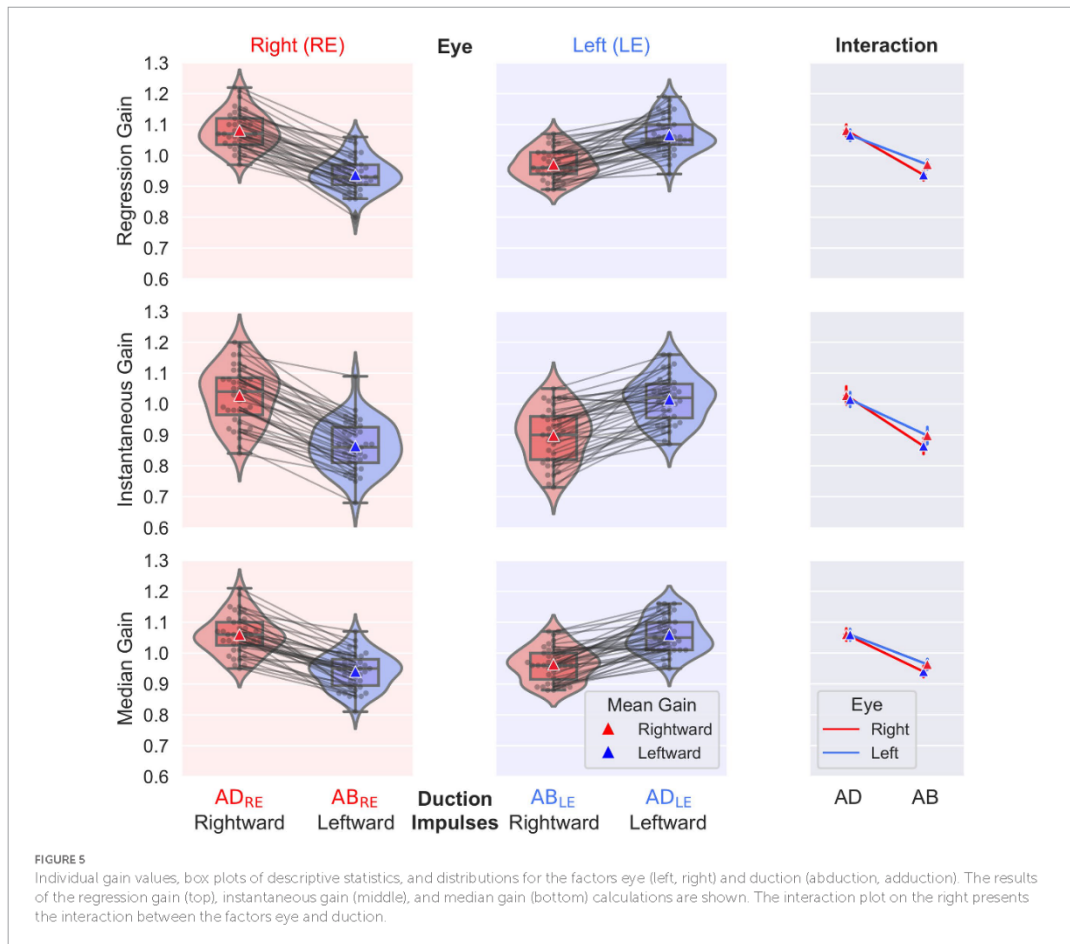
	Equation	Impulse direction						Mean (SD)
		Rightward			Leftward			
		Rightward dysconjucy ratio	Eye		Leftward dysconjucy ratio			
	AD_{RE}/AB_{LE}	Right	Left	Right	Left			
Gain Method	Regression	1.12 (0.05)	1.08 (0.06)	0.97 (0.05)	0.94 (0.06)	1.07 (0.06)	1.14 (0.05)	Mean (SD)
	Instantaneous	1.15 (0.08)	1.03 (0.09)	0.9 (0.09)	0.86 (0.08)	1.01 (0.08)	1.18 (0.07)	
	Median	1.10 (0.05)	1.06 (0.06)	0.96 (0.05)	0.94 (0.06)	1.06 (0.06)	1.13 (0.05)	
	Regression	[1.02; 1.22]	[0.96; 1.2]	[0.87; 1.07]	[0.82; 1.06]	[0.95; 1.19]	[1.04; 1.24]	Range
	Instantaneous	[0.99; 1.31]	[0.85; 1.21]	[0.72; 1.08]	[0.70; 1.02]	[0.85; 1.17]	[1.04; 1.32]	
	Median	[1.00; 1.2]	[0.94; 1.18]	[0.86; 1.06]	[0.82; 1.06]	[0.94; 1.18]	[1.03; 1.23]	
Metric		Rightward_vorDR	VOR Gain				Leftward_vorDR	

Values for gains and ratios are reported as mean (SD). Normative ranges are reported with the lower and upper limits in parentheses. Values resulting from the calculation method with the best precision, regression gain, are highlighted in bold.

TABLE 3 Normative values and ranges for VOR asymmetry indices.

		VOR asymmetry index				
		Monocular		Binocular		
		Eye		Ductional VOR asymmetry index		
		Right	Left	AD_vorDAI	AB_vorDAI	
Equation	$\frac{ AD_{RE}-AB_{RE} }{AD_{RE}+AB_{RE}}$	$\frac{ AD_{LE}-AB_{LE} }{AD_{LE}+AB_{LE}}$	$\frac{ AD_{RE}-AD_{LE} }{AD_{RE}+AD_{LE}}$	$\frac{ AB_{RE}-AB_{LE} }{AB_{RE}+AB_{LE}}$		
Gain Method	Regression	7.0 (2.8)	4.5 (3.0)	1.3 (1.3)	2.2 (2.8)	Median (IQR)
	Instantaneous	8.4 (3.8)	5.7 (4.0)	1.9 (1.9)	2.0 (3.8)	
	Median	5.6 (3.4)	4.8 (3.8)	2.0 (1.2)	1.6 (2.2)	
	Regression	[3.4; 11.3]	[0.9; 11.0]	[0.0; 4.3]	[0.0; 6.1]	Range
	Instantaneous	[4.3; 15.6]	[1.0; 17.2]	[0.0; 6.6]	[0.0; 8.5]	
	Median	[1.5; 13.4]	[0.5; 8.8]	[0.0; 4.9]	[0.0; 8.1]	
Metric	m-vorAI [%]		vorDAI [%]			

Index values are reported as median with the interquartile range (IQR) in parentheses. Normative ranges are reported as percentile ranges from 2.5 to 97.5%, with lower and upper limits in parentheses. Index values resulting from the most precise gain calculation method, regression gain, are highlighted in bold.



The repeatability coefficients for the three gain calculation methods are 0.06 for regression gain, 0.09 for instantaneous gain, and 0.07 for median gain. As regression gain was found to be the most precise metric, with the lowest values for both intra- and inter-individual SDs and repeatability coefficient, we recommend its use for future bvHIT gain reporting. Therefore, we focus our analysis and discussion on this metric. Accordingly, the regression gains are highlighted with bold letters in [Tables 2, 3](#), which provide normative values and ranges.

Monocular VOR asymmetry

For regression gain, the median monocular VOR asymmetry recorded from one eye was 7.0% (IQR 2.8%) for the right eye and 4.5% (3.0%) for the left eye. The results reflect an ADDuction-ABduction bias in monocular vHIT measurements, resulting in a directional gain preponderance (ADDuction gains were always higher than ABduction gains in monocular recordings).

Ductional VOR asymmetry

We calculated ductional VOR asymmetry indices separately for ADDuction and ABduction eye movement responses to leftward and rightward head impulses ([Figures 3A,B](#)). For the regression gain, the ADDuction asymmetry index was 1.3% (IQR 1.3%) and the ABduction asymmetry was 2.2% (2.8%) ([Table 3](#)). These results indicate that ADDuction asymmetry is less variable than ABduction asymmetry in the healthy subjects. Therefore, it provides a more precise assessment of peripheral vestibular function asymmetry. ADDuction vHIT gains were not significantly different between the left and right eyes, whereas ABduction vHIT gains were [$F(1,38)=12.85, p<0.001$] ([Table 3](#) and interaction plot in [Figure 5](#)).

Binocular vHIT dysconjugacy ratio

The bvHIT dysconjugacy ratio (ADDuction/ABduction) pooled for leftward and rightward head impulses was calculated as 1.08 (0.06) / 0.95 (0.06). The resulting ratio of 1.13 (0.05) reflects the higher ADDuction gains and should therefore be consistently greater than 1. Accordingly, the normative range, calculated as mean + 2xSD, is from 1.03 to 1.23. The dysconjugacy ratio is calculated separately for leftward and rightward impulses to assess the dysconjugacy during leftward or rightward VOR-induced eye movements. This would allow, for example, to identify unilateral or bilateral central oculomotor lesions.

Discussion

We report normative ranges for the horizontal binocular video head impulse test (bvHIT) in 39 healthy participants aged 20 to 70 years.

Difference between adducting and abducting eye VOR gains

Our results are consistent with a previous study using a gold standard scleral search coil to measure binocular eye movement responses to horizontal head impulse testing. In both studies,

adduction gains exceeded those of abduction, resulting in directional gain asymmetry when recorded from only one eye ([6](#)).

Mechanistic explanation of adduction delay with higher velocities during HIT

Different synaptic arcs

In the scleral search coil study ([6](#)), longer latencies were observed in the adducting eye but steeper velocity slopes than in the abducting eye. These have been interpreted as a result of the synaptic delay with a longer trisynaptic pathway and the different firing characteristics of the additional abducens internuclear neuron for adduction ([1, 12, 13](#)). The central neural pathways connecting the two horizontal semicircular canals to the recti eye muscles to mediate the horizontal VOR have been described in detail elsewhere ([8](#)).

Vergence system influence

The vergence system could also shape the differences between the velocity trajectories of the adducting and abducting eyes. Distance to the visual target is known to modulate the VOR gain, presumably via the vergence system ([3–5](#)). Conjugate gaze shifts between two distant targets at optical infinity, which require both eyes to rotate around the same angle, have been assumed to be driven solely by the conjugate subsystem. However, more recent studies have shown that such saccades are consistently accompanied by transient intrasaccadic vergence movements (the eyes initially diverge and then subsequently converge) resulting from dynamic asymmetries in the right and left eye movements ([14](#)).

Differences in muscle forces

There is evidence in the literature that the maximum active force of the medial rectus muscle responsible for adduction is approximately 25% greater than that of the lateral rectus muscle, which is responsible for abduction ([15](#)). The adduction force can be supported by a vergence command and by the tertiary muscle actions innervated by the same third cranial nerve. The abduction (sixth cranial nerve) can be supported by additive tertiary muscle actions innervated by the fourth and third cranial nerves.

Our study

Our study showed partially similar results to the scleral search coil study with higher adduction gains compared to abduction gains of VOR eye movement responses to head impulse testing, resulting in a monocular VOR directional gain asymmetry. The binocular vHIT device used reflected this ADDuction pattern in 100% of the recorded regression gains.

Contribution to the field

bvHIT VOR asymmetry

Our data support the need to simultaneously record and compare vestibulo-oculomotor responses from both eyes during one impulse to obtain a more accurate vHIT asymmetry measure by comparing only adduction or only abduction gains of both eyes. This approach would avoid the preponderance of adduction over

abduction, which is the cause of VOR asymmetry in monocular vHIT (6, 7). The previous search coil study (6) showed less variability in abduction gains. Our study showed similar within-subject and between-subject SD in both abduction and adduction. Considering that the abducting gains reflect a shorter three-neuron reflex arc with possibly less neural processing than in the four-neuron reflex arc of the adducting gains, we recommend the use of abduction for the assessment of VOR asymmetry (between the two eyes during abduction).

bvHIT gaze conjugacy

An additional advantage of the bvHIT is the assessment of gaze conjugacy during head impulse testing as a potential innovation in oculomotor assessment in otoneurology patients suffering from balance complaints accompanied by oculomotor disturbance. Therefore, we established a normative bvHIT dysconjugacy ratio (vorDR) dataset to describe the eye movement patterns during head impulse testing. Based on our normative data, the bvHIT dysconjugacy ratio should be in the range of 1.03 to 1.23 for regression gain. Thus, a vorDR of 1 or less could reflect adduction weakness, whereas a vorDR greater than 1.24 could be present in an abduction deficit.

The bvHIT dysconjugacy ratio can prove useful in supporting challenging diagnoses of dysconjugate eye movement disorders that may be accompanied by symptomatic diplopia or blurred vision. Loss of conjugacy during horizontal eye movements is a common and useful clinical sign of lateral or medial muscle palsies or weaknesses in different conditions such as stroke, in diabetic patients, internuclear ophthalmoplegia due to multiple sclerosis or stroke, Gradenigo syndrome in petrosal apicitis, intracranial hypertension, one and a half syndrome, and other ophthalmoplegias due to stroke or myasthenia gravis (16–18). The vorDR calculation is based on the direction of an impulse, which allows the assessment of both unidirectional (unilateral muscle palsies) or bidirectional dysconjugacy (such as bilateral INO).

Artifacts

Mechanical factors, such as the translation of the adducting eyeball by pulling on the skin or the inertia of the eyeball itself, have been tested previously and are well addressed in the search coil study (6).

Conclusion

Our study provides normative values for binocular vHIT (bvHIT) in healthy subjects. The ADducting eye has a higher vHIT gain than the ABducting eye. This AD-AB preponderance causes a directional gain bias in monocular vHIT. The binocular bvHIT measurement eliminates this bias by comparing the VOR gains of the abduction-only or the adduction-only movements of both eyes.

We also provide a novel bvHIT dysconjugacy ratio that adds a new advantage to vHIT testing: an assessment of inter- and infra-nuclear vestibulo-oculomotor central pathways and muscle action to vHIT. The dysconjugacy ratio reflects the action of horizontal gaze-yoked muscles and associated synaptic arcs. In conclusion, the main advantages of binocular bvHIT over monocular vHIT are, on the one hand, a more accurate measurement of vHIT gain asymmetry by an analysis of ductional VOR gains, and, on the other

hand, an additional oculomotor assessment by evaluation of gaze conjugacy during head impulse testing.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The study was performed according to the ethical standards of the Declaration of Helsinki and following procedure approval of the Ethics Committee of the University Hospital Hradec Kralove (Reference number 202106 P08). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study. Written informed consent was obtained from the individual(s) for the publication of any identifiable images or data included in this article.

Author contributions

MS designed the study. MS and ES conducted the study and measurements and wrote the manuscript. ES and TS provided statistical analysis. MC, VC, OP, JK, and MV provided critical revisions to the draft and read and approved the final manuscript.

Funding

This study was partially supported by grant projects of the Ministry of Health of the Czech Republic (FN HK 00179906) and of the Charles University in Prague, by the Cooperatio Program, research area NEUR and area SURG, Faculty of Medicine in Hradec Kralove and 3rd Faculty of Medicine, Prague.

Acknowledgments

The authors thank Pia Hofmann for her help in participant recruiting.

Conflict of interest

ES is the general manager and a shareholder of EyeSeeTec GmbH. The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

1. Leigh RJ, Zee DS. The neural basis for conjugate eye movements, the neurology of eye movements. *Contemp Neurol Ser.* (2015) 5:386–473.
2. King WM. Binocular coordination of eye movements—Hering's law of equal innervation or unioocular control? *Eur J Neurosci.* (2011) 33:2139–46. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07695.x
3. Judge PD, Rodriguez AI, Barin K, Janky KL. Impact of target distance, target size, and visual acuity on the video head impulse test. *Otolaryngol Head Neck Surg.* (2018) 159:739–42. doi: 10.1177/0194599818779908
4. Diako Mardanbegi CC, Gellersen H. *Monocular Gaze Depth Estimation Using the Vestibulo-Ocular Reflex.* Denver, CO: Symposium on Eye Tracking Research and Applications (ETRA '19), pp. 25–28. (2019).
5. Mossman B, Mossman S, Purdie G, Schneider E. Age dependent normal horizontal VOR gain of head impulse test as measured with video-oculography. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* (2015) 44:29. doi: 10.1186/s40463-015-0081-7
6. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Pratap S, Curthoys IS, et al. Inter-ocular differences of the horizontal vestibulo-ocular reflex during impulsive testing. *Prog Brain Res.* (2008) 171:195–8. doi: 10.1016/S0079-6123(08)00626-2
7. Strupp M, Kichler A, McGarvie L, Kremnyda O. The video head impulse test: a right-left imbalance. *J Neurol.* (2018) 265:40–3. doi: 10.1007/s00415-018-8986-5
8. Aw ST, Chen L, Todd MJ, Barnett MH, Halmagyi GM. Vestibulo-ocular reflex deficits with medial longitudinal fasciculus lesions. *J Neurol.* (2017) 264:2119–29. doi: 10.1007/s00415-017-8607-8
9. Schmid-Priscoveanu A, Bărbulescu A, Obzina H, Straumann D. Caloric and search-coil head-impulse testing in patients after vestibular neuritis. *J Assoc Res Otolaryngol.* (2001) 2:72–8. doi: 10.1007/s101620010060
10. Cleworth TW, Carpenter MG, Honnegger F, Allum JHJ. Differences in head impulse test results due to analysis techniques. *J Vestib Res.* (2017) 27:163–72. doi: 10.3233/VES-170614
11. Zamaro E, Saber Tehrani AS, Kattah JC, Eibenberger K, Guede CI, Armando L, et al. VOR gain calculation methods in video head impulse recordings. *J Vestib Res.* (2020) 30:225–34. doi: 10.3233/VES-200708
12. Tabak S, Collewijn H, Boumans LMJ, van der Steen J. Gain and delay of human vestibulo-ocular reflexes to oscillation and steps of the head by a reactive torque helmet. I Normal subjects. *Acta Otolaryngol.* (1997) 117:785–95. doi: 10.3109/00016489709114203
13. Nakao S, Sasaki S, Shimazu H. Nuclear delay of impulse transmission in abducens motoneurons during fast eye movements of visual and vestibular origin in alert cats. *J Neurophysiol.* (1977) 40:1415–23. doi: 10.1152/jn.1977.40.6.1415
14. Sylvestre PA, Galiana HL, Cullen KE. Conjugate and vergence oscillations during saccades and gaze shifts: implications for integrated control of binocular movement. *J Neurophysiol.* (2002) 87:257–72. doi: 10.1152/jn.00919.2000
15. Collins C, Carlson MR, Scott AB, Jampolsky A. Extraocular muscle forces in normal human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* (1981) 20:652–64.
16. Zee DS. Internuclear ophthalmoplegia: pathophysiology and diagnosis. *Baillieres Clin Neurol.* (1992) 1:455–70.
17. Gamlin PD, Gnadt JW, Mays LE. Lidocaine-induced unilateral internuclear ophthalmoplegia: effects on convergence and conjugate eye movements. *J Neurophysiol.* (1989) 62:82–95. doi: 10.1152/jn.1989.62.1.82
18. Lajmi H, Hmated W, Ben Jalel W, Chelly Z, Ben Yakhlef A, Ben Zineb F, et al. Oculomotor palsy in diabetics. *J Fr Ophthalmol.* (2018) 41:45–9. doi: 10.1016/j.jfo.2017.06.010

3.4 Vestibular asymmetry in caloric test and video head impulse test: Do we interpret it correctly?

Čtvrtý článek (t.č. v oponentském řízení v časopise) je teoretickou diskuzí.

Jak bylo zmíněno v kapitole 5.1.16, pro pochopení a vysvětlení symptomů pacienta je klíčová kvantifikace funkční asymetrie mezi párovými periferními vestibulárními ústrojími (PVU). Symptomy v akutní fázi patologickou asymetrii přímo reflektují. V subakutní a chronické fázi, díky kompenzačním mechanismům, může být i přítomná signifikantní asymetrie bez výrazných klinických projevů (důkazem byla i předchozí komentovaná studie o head-shaking nystagmu, kde, ačkoliv byl přítomen deficit, pacienti v čase kompenzovali a subjektivně i objektivně se dynamicky funkčně upravovali k normě). Pro pochopení jakékoliv symptomatologie pacienta bychom bez znalosti asymetrie a přibližné časové osy nebyli schopni určit, proč dané stesky pacienta existují, v jaké fázi onemocnění se nejspíše nachází a informovat ho o případné prognóze stavu.

Úvod

V lékařském výzkumu i klinické praxi je běžné kvantifikovat funkční asymetrii mezi párovými orgány jako jsou PVU. Existují různé metody výpočtu asymetrie mezi párovými orgány, některé mohou bohužel vést k nejasnostem, neintuitivním výsledkům a nelinearitě.

Článek se zaměřuje na problematiku výpočtu asymetrie vestibulárního systému a navrhuje nové vzorce pro jeho výpočet. Jongkeesova formule, která se běžně používá pro výpočet vestibulární asymetrie, je nevhodná, protože do výpočtu zavádí nelinearitu a podhodnocuje skutečný stupeň asymetrie.

První z diskutovaných testů, kde se současný výpočet asymetrie odráží v mylné interpretaci výsledků, je kalorický test. Kalorický test je testem VOR laterálních kanálků a je testem relativním. Relativní v daném kontextu znamená, že neumíme vypočítat absolutní výsledek zisku VOR pro každou testovanou stranu zvlášť. Absolutní výsledek bychom dostali porovnáním stimulu a reakce. Stimulem je termálně indukovaný pohyb endolymfy, který neumíme změřit a během stimulace ho neznáme. Co u kalorického testu změřit umíme je pouze reakce – úhlovou

rychlost pohybu pomalé fáze očí a tuto pak porovnáváme mezi sebou navzájem (reakci při kalorizaci pravé strany-ucha, s reakcí při kalorizaci levého ucha) (fyziologický podklad testu viz kapitola 5.1.12). Proto je výpočet relativní asymetrie klíčový pro interpretaci symptomatologie pacienta. Výsledek kalorického testu se nazývá canal paresis nebo unilateral weakness (UW) (jednostranná slabost), což už z názvu imponuje jako slabost (reakce) jedné strany vztažena k síle (reakci) strany druhé. Autor ale tuto domněnku vyvrací a dále vysvětluje, proč tomu tak u doposud používaného výpočtu není. V současnosti (již 60 let) se pro výpočet asymetrie používá tzv. Jongkeesova formule (vzorec).

Obecně lze říci, že při výpočtu indexu asymetrie mezi dvěma funkčními stranami, je klíčová referenční hodnota ve jmenovateli vzorce, ke které se vztahuje rozdíl reaktivity obou stran. Dle požadavku ohledně interpretace výsledku může být referenční hodnotou slabší nebo silnější testovaná strana nebo součet obou stran. Záleží na otázce, kterou si klademe, a zda se na konečném výsledku podílely obě strany zároveň během jednoho testu a výsledky tak musíme vztáhnout k celkové reakci, nebo zda dvě strany byly testovány po sobě následně, každá reakce je vztažena k jednotlivému stimulu. V posledně zmiňovaném, musíme jako referenční hodnotu použít jen jednu ze stran, jednu z reakcí, dle otázky si jen vybereme, zda vztahujeme ke slabší nebo silnější straně. Během kalorického testu provádíme za sebou 4 stimule a měříme vždy odpověď jen jedné strany, neumíme při jedné stimulaci změřit, jaký byl případně podíl druhé strany na výsledné reakci. Obecně se tedy kalorický test považuje za unilaterální. Proto bychom měli použít jako referenční hodnotu pouze hodnotu reakce jedné ze stran. Vzhledem k názvu výsledku UW nás zajímá slabší strana, tedy jako referenční hodnota by měla být použita silnější strana, ke které rozdíl reaktivity mezi stranami vztáhneme. Tomu tak ale u současně používané Jongkeesově formuli (JF) není.

Důvodem, proč JF nereflektuje to, co klinik od výsledku očekává, je, že JF, používá jako klíčovou referenční hodnotu ve jmenovateli součet (sumu) funkce obou PVU. JF tak podhodnocuje výslednou asymetrii rozdělením rozdílu v reaktivitě obou testovaných stran mezi obě testované strany. Výsledkem pak je, že udává, o kolik procent je výsledná hodnota asymetrie slabší a zároveň silnější než průměrná hodnota reaktivity obou uší. Například, pokud jedno PVU reaguje průměrnou

hodnotou indukovaného kalorického nystagmu 100° aSPV a slabší strana jen 50° aSPV, klinik správně očekává, že jednostranná slabost (unilateral weakness) bude 50 %. Stávající Jongkeesův vzorec ale dosazením obou hodnot do jmenovatele spočítá průměr, od kterého pak udává, že slabší strana je slabší o 33 % od průměrné hodnoty reaktivity obou uší a zároveň v tu samou chvíli je silnější strana o 33% silnější než průměrná reaktivita. Z klinického hlediska je tato informace zavádějící a nepraktická, navíc, jak ve článku matematickými výpočty dokazujeme, podhodnocuje reálnou slabost slabšího ucha, jak je tomu i v tomto případě 50 % nebo 33 %.

Autoři navrhují používat pro kalorický test vzorec SEF (stronger ear formula) s referenční hodnotou založenou na funkci silnějšího ucha jako referenční hodnoty.

Pro výpočet asymetrie vHIT, u kterého existuje referenční hodnota (měříme při něm rychlost pohybu hlavy), navrhují autoři použití ideálního zisku gain (ideálně 100 % = 1) do jmenovatele vzorce pro asymetrii, a tím se vzorec zjednoduší na rozdíl mezi pravou a levou testovanou stranou.

Autoři dále upozorňují na to, že nízké hodnoty reaktivity obou stran mohou vést k nadhodnocení asymetrie. V takových případech je důležité zvážit absolutní reaktivitu obou stran při interpretaci výsledků.

Na závěr článek zdůrazňuje důležitost výběru správné referenční hodnoty a vhodné metody výpočtu asymetrie pro daný typ testu a charakteristiky vestibulárního systému pacienta. Autoři doporučují používat SEF a pro minulé výsledky použít Wexlerův transformační graf pro standardizaci výsledků kalorických testů a vzorec s ideálním ziskem jako referenční hodnotu pro vHIT.

Článek:

Vestibular asymmetry in caloric test and video head impulse test: Do we interpret it correctly?

Maja Striteska^{1,2*}, David Wexler³, Ondrej Tichacek⁴, Alfarghal Mohamad⁵, Martin Chovanec², Erich Schneider⁶

¹Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, University Hospital Hradec Kralove, Charles University, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Czechia

²Department of Otorhinolaryngology, Third Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czechia

³Department of Otolaryngology, UMASS Chan Medical School, Worcester, Massachusetts, United States

⁴Institute of Organic Chemistry and Biochemistry of the Czech Academy of Sciences, Prague, Czechia

⁵Otolaryngology-Head and Neck Surgery, King Abdulaziz Medical City-Jeddah, Saudi Arabia

⁶Institute of Medical Technology, Brandenburg University of Technology Cottbus – Senftenberg, Cottbus, Germany

Abstract

The caloric test and the video head impulse test (vHIT) are the cornerstones of instrumental vestibular diagnostics. To calculate asymmetry, both tests use Jongkees' formula (JF), which assumes a normal strong ear (SE) and an affected weak ear (WE) to calculate unilateral weakness as the response difference SE-WE, with the total response SE+WE as the reference value in the denominator. The result is unwieldy and may mislead clinicians if interpreted as an indication of how much the response of the WE is weaker than the contralateral SE as a percentage.

Using a mathematical analysis, we aimed to clarify what question JF actually answers and to discuss, for each vestibular test, a reasonable choice between different asymmetry equations that allow a more illustrative assessment of the vestibular asymmetry. The JF has three limitations. First, it has a non-linear characteristic that always underestimates the paresis, reaching a maximum of 18% at the point where the WE response is 41 % of that of the SE. Second, JF calculates the asymmetry from a "symmetry point", splitting the difference between the two sides into two parts, with the average response in the middle.

Thus, instead of reporting unilateral weakness as clinicians understand it, JF answers two other questions: "How much is the WE response below the average" and, at the same time, "How much is the SE response above the average". A linear paresis calculation was later introduced to overcome these limitations by using only the SE response as a reference. However, even this approach did not eliminate the third limitation of JF: The results are artificially inflated and sensitive to small changes in WE when both ears are affected.

1

Unlike the caloric test, the vHIT already relies on head velocity as an absolute reference to calculate gain. Therefore, the SE response is not needed as an additional reference to calculate vHIT asymmetry. Instead, we suggest using the ideal gain of 1 in the denominator, which reduces the formula to the side-to-side gain difference without a denominator. This avoids artificially inflated results in bilateral deficits and is easy for clinicians to calculate.

1 Introduction

Quantifying functional asymmetry between paired organs, such as the vestibular organs, is a common task in medical research, clinical practice and also sports science [1]. In 1942, Fitzgerald and Hallpike calculated vestibular asymmetry from the oculomotor responses to caloric irrigation of the left and right ears – the caloric test – by the simple difference between nystagmus response durations expressed in seconds [2]. Because duration differences were highly variable without standardization, in 1962 Jongkees expressed the left-right difference in excitability as a percentage of the total excitability of both ears [3], now known as the caloric asymmetry index. Later, Jongkees proposed the use of peak slow-phase velocity as the preferred excitability metric over nystagmus duration [4], and he also coined the term "calorigram" for the "convenient diagrammatic form" previously introduced by Fitzgerald and Hallpike for visualizing excitabilities and their differences (Figure 1).

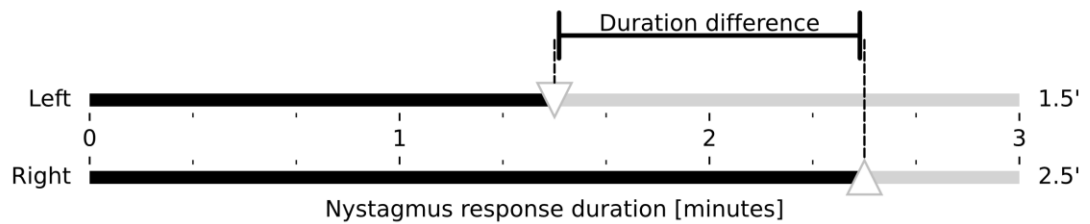


Figure 1: Nystagmus response durations and their difference resulting from monothermal caloric irrigation of the left (top) and right (bottom) ears. The metrics are visualized in a “calo- rigram” adapted from Fitzgerald and Hallpike [2]. The reaction of the affected left ear in a hypo- thetical unilateral vestibular disorder is set to 60% of the stronger right ear.

In addition to the caloric test, Jongkees’ asymmetry index has more recently been applied also to the instrumental head impulse test [5]. Both tests have been extensively investigated, e.g., for their validity and test-retest reliability [6, 7], and have become the cornerstones of vestibular diagnostics. Although the asymmetry index is also used in vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) [8], which have become part of the vestibular test battery, we will focus our discussion on the caloric test and the video head impulse test (vHIT) and begin our theoretical paper with a brief description of these two tests.

2 Caloric Test

The caloric test has been used for about a century to assess the integrity of the vestibular system; Barany’s research at the Vienna Clinic led to his Nobel Prize in 1914. It is a relatively simple test to perform, stimulating each side of the peripheral vestibular system separately. It primarily assesses the low frequency aspects of the two lateral semicircular canals. In the classic version of the test, each ear is stimulated by warm (W) and cold (C) water (44/30°C) or air (50/24°C) in four separate trials, allow- ing both the left (L) and the right (R) ears to be tested with both directions of the expected nystagmus response.

The primary clinical outcome of the caloric test is the unilateral weakness, which is also known as canal paresis or reduced vestibular response. This weakness is determined by comparing the responses of both ears and is expressed as a percentage of the unilateral weakness in the weaker ear. The four separate trials of the caloric test yield four nystagmus intensity metrics, which are used as the input variables to Jonkees' Formula (JF) to calculate the asymmetry index as its output [3], which is the measure of unilateral weakness:

$$(a) \quad JF = ((LC+LW) - (RC+RW)) / (LC+LW+RC+RW) \times 100\%$$

In addition, the directional preponderance (DP) reflecting the vestibular tone is calculated as the difference between the right and left beating nystagmus, expressed as a percentage of the total excitability:

$$(b) \quad DP = ((LC+RW) - (RC+LW)) / (LC+LW+RC+RW) \times 100\%$$

One limitation of the caloric test is that it does not provide an absolute reference value – a thermally induced endolymphatic flow velocity – to compare with the oculomotor response, making it difficult to establish a normal value for vestibular function. Another limitation is the possible presence of vestibular tone imbalance, reflected in a non-zero DP, which renders measurement of only one side – without comparison to the other – meaningless. Therefore, the caloric test is a comparative test that uses the response from both sides to determine the relative difference between them. This test assumes that one ear is normal or strong, whereas it is possible that both ears are deficient to varying degrees. Nevertheless, the test does help to determine if, and to what extent, one side is less responsive than the other.

3 1.2 Video Head Impulse Test

During impulsive testing in a healthy subject, the eye movement response will compensate for the head turn and the gaze will rest on the earth-fixed fixation

target. This response of the vestibulo-ocular reflex (VOR) is typically evaluated based on its gain. Gain represents the output to input ratio of any dynamic system. To calculate the VOR gain, eye velocity or position is measured and compared to head velocity or position, respectively.

vHIT is a modern vestibular test that overcomes some of the limitations of the caloric test, and provides important complementary information. It primarily assesses the high-frequency aspects of not only the two lateral semicircular canals, but also of the four vertical semicircular canals. Unlike the caloric test, the vHIT provides a meaningful assessment of vestibular function even when performed on only one side, because it relies on an absolute reference value, head velocity, to calculate gain as the primary clinical outcome. This makes it possible to establish well-defined clinical limits [3] and to define an ideal VOR gain of 1, reflecting concordant eye and head movements.

Although the value of calculating asymmetry in vHIT is questionable, as the reported gains already characterize vestibular function sufficiently by quantifying the function of each ear relative to the ideal gain, some studies and manufacturers have also adopted Jongkees' formula to assess asymmetry in head impulse testing [5, 7]. In this case, the numerator consists of the difference between the two gains quantifying vestibular function for leftward (L) and rightward (R) head impulses, and the denominator is the sum of these metrics:

$$(c) \quad JF = (L - R) / (L + R) \times 100\%$$

3

In equations (a) and (c) we have presented Jonkees' formula in its two variants for the caloric test and the vHIT, respectively. It has remained unchanged since its introduction to the vestibular field in 1962. While there is little doubt that the identification of vestibular asymmetry is important in clinical physiology, the exact definition of left-right asymmetry and its interpretation remain in historical formats as far as clinical applications are concerned, although shortcomings and

advances in other fields such as sports science have become known. Here we look at what these formats actually tell us and then propose an alternative, linear and intuitive way of expressing asymmetry in vestibular test results.

4 2 Asymmetry Calculation

Calculating an Asymmetry Index (AI) is a common approach to quantifying left-right asymmetry, but requires a reference value [9] in the denominator to rescale the result to the interval between -100% and +100%, with the sign indicating the affected side. Without such standardization, the bare side-to-side difference proposed by Fitzgerald and Hallpike will remain unadjusted for and dependent on the scale of the variables being measured, and the limits will be indeterminate. A general formula for AI is:

$$(d) \quad AI = (\text{side1} - \text{side2}) / (\text{reference value}) \times 100\%$$

In JF, which we introduced in equation (a), the sum (total response) of four irrigations with warm and cold water of the left and right ear became the reference value in the denominator. In mathematics, such a reference value is known as the sum norm [9].

5 2.1 Unilateral and Bilateral Tests

While in the vestibular field the discussion on asymmetry calculation appears to be settled, as the formula has remained unchanged since Jonkees' time, more recent research in sports science, for example, has uncovered conceptual challenges with a panoply of methods available for calculating the reference value [9, 10]. This value in the denominator should be chosen according to the test and its characteristics, as the choice of an inappropriate method may lead to results with both non-linear and 'artificially inflated' characteristics [11]. In vestibular testing, however, it remains unclear which equation should be used to quantify the asymmetry between the two sides [12, 13] so that clinicians get the result they expect from the caloric test, and the same applies to vHIT.

In choosing the appropriate method, it is particularly important to distinguish between a unilateral test and a bilateral test [12, 13]. In the former case, the reference value should include information from only one side, whereas in the latter it should include information from both sides. The denominator has a major influence on the resulting asymmetry score [10]; the same difference between the responses of the two sides yields a lower asymmetry score when divided by the sum of the responses of both sides (bilateral test formula using the sum norm) than when divided by the response of the stronger side alone (unilateral test formula using the maximum or infinity norm [9]). This important distinction has not yet been made in the vestibular field.

The key assumption for using a bilateral formula such as JF is that both sides interact simultaneously during a task [10]. While such a simultaneous irrigation of one ear with warm water and the other with cold water is conceivable in a scientific setting, the caloric test in its conventional Fitzgerald-Hallpike form, which is now widely used clinically, stimulates only one ear at a time and can therefore be considered a unilateral test. Nevertheless, the asymmetry between the two sides is still commonly calculated using JF [3], which takes the sum of both sides as the bilateral reference value, even though the

4

use of a unilateral reference value would be more appropriate. VEMPs, another class of vestibular tests not discussed further, can be considered either unilateral, where stimuli are air-conducted sounds delivered separately to each ear, or bilateral, where bone-conducted sounds stimulate both ears simultaneously [14].

For the vHIT, the same discussion arises as to whether it is a unilateral or bilateral test. Although the consequences of Ewald's second law make the vHIT appear to be unilateral, it is still assumed that the contralateral side contributes to some extent because when the head is moved, both ears move together and the two vestibular organs interact as a push-pull pair with a gradual contralateral inhibition

satura- tion, which is more evident in unilateral vestibular loss [15-19]. This is especially true for low-velocity ipsilesionally-directed head movements, as a residual contribution from the healthy contralateral side cannot be excluded [20, 21]. In contrast, “rapid ..., unlike slow, ... head movements” are required to silence the contralateral input and ultimately “demonstrate ... asymmetry” [22]. In the former, low- velocity case, the test stimulus can be considered bilateral, whereas in the latter, high-velocity case – a mandatory prerequisite for proper head impulse testing – it is predominantly unilateral.

6 2.2 The Meaning Behind Jongkees’ Formula

We continue with a theoretical discussion of the question what JF actually answers. It appears that the answer is not directly related to the question typically asked by a clinician, who would intuitively expect JF to indicate the degree of response deficit in the weaker ear relative to the stronger ear. What it indicates instead can be seen by expanding both the numerator and the denominator in Equation (e) by the same value of $\frac{1}{2}$, a mathematical operation that doesn’t change the result of the fraction:

$$(g) \quad JF = (SE-WE) / (SE+WE) \times 100\% = \frac{1}{2} \cdot (SE-WE) / (\frac{1}{2} \cdot (SE+WE)) \times 100\%$$

The numerator is now half the side-to-side difference and the norm in the denominator is the average response, which is $\frac{1}{2} \cdot (SE+WE)$. Therefore, JF calculates the percentage difference between each side and the average response by relating the difference to the average response. This is illustrated in Figure

2. More precisely, JF answers the two questions "how far is the weaker ear from the average (relative to the average)" and, at the same time, "how far is the stronger ear from the average (relative to the average)", as shown in a more rigorous mathematical derivation in the Appendix.

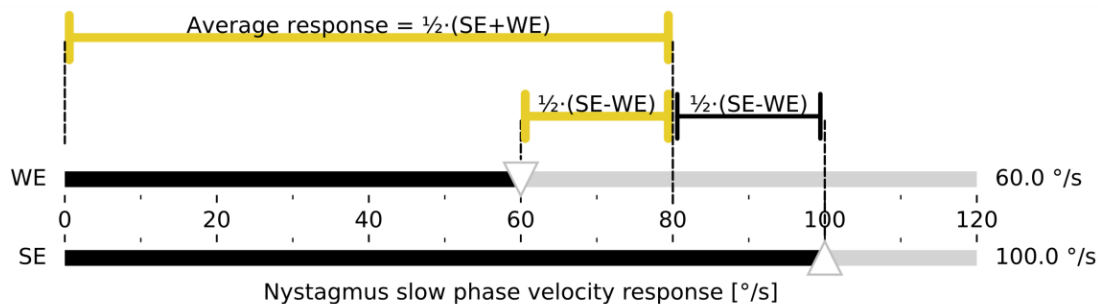


Figure 2: Calorigram of a hypothetical unilateral vestibular disorder illustrating the JF calculation. The nystagmus response of the affected WE (top) is set to 60% of the SE (bottom), corresponding to the clinical threshold asymmetry of 25% when calculated with JF. The magnitudes representing half the difference between the responses and the average response, corresponding to the numerator and denominator of JF, respectively, are color-coded as for JF in Figure 3 below. Abbreviations: Jongkees' Formula (JF), Weaker Ear (WE), Stronger Ear (SE)

5

When the average response is considered a "symmetry point", JF calculates how both sides simultaneously differ in percent from that point, which in the example in Figure 2 would be a nystagmus response of 80 °/s. In other words, JF splits the difference between the two sides into two parts, with the average response in the middle. However, this "symmetry point" is not to be understood as an independent physiological operating point.

2.3 Linearity and Non-Linearity

In 1994, Wexler [12] was the first to point out the non-linear nature of JF, which made the interpretation of its results unwieldy. As a solution, Wexler proposed to modify JF by replacing the total excitability or sum norm in the denominator with the maximum norm or excitability of the strong ear only, thus suggesting the use of a strong ear formula (SEF) as a means to linearize the asymmetry calculation.

We performed a mathematical analysis to further investigate the non-linearity of JF.

For proper mathematical analysis, it is convenient to adopt Wexler's simplifications of JF by reducing the four-variable JF to a two-variable version using SE and WE for the total responses of the stronger and weaker ears, respectively, and then expressing the two-variable JF in terms of a dimensionless quantity, e.g., a "weak ear relative to strong ear": $q = WE/SE$. Assuming that the responses of both ears are positive, the range of q is the interval from 0 to 1. Then

$$(e) \quad JF = (SE-WE) / (SE+WE) = (SE-SE \cdot q) / (SE+SE \cdot q) = (1-q) / (1+q) \times 100\%$$

and similarly

$$(f) \quad \text{linear paresis (SEF)} = (SE-WE) / SE = (SE - SE \cdot q) / SE = (1-q) \times 100\%$$

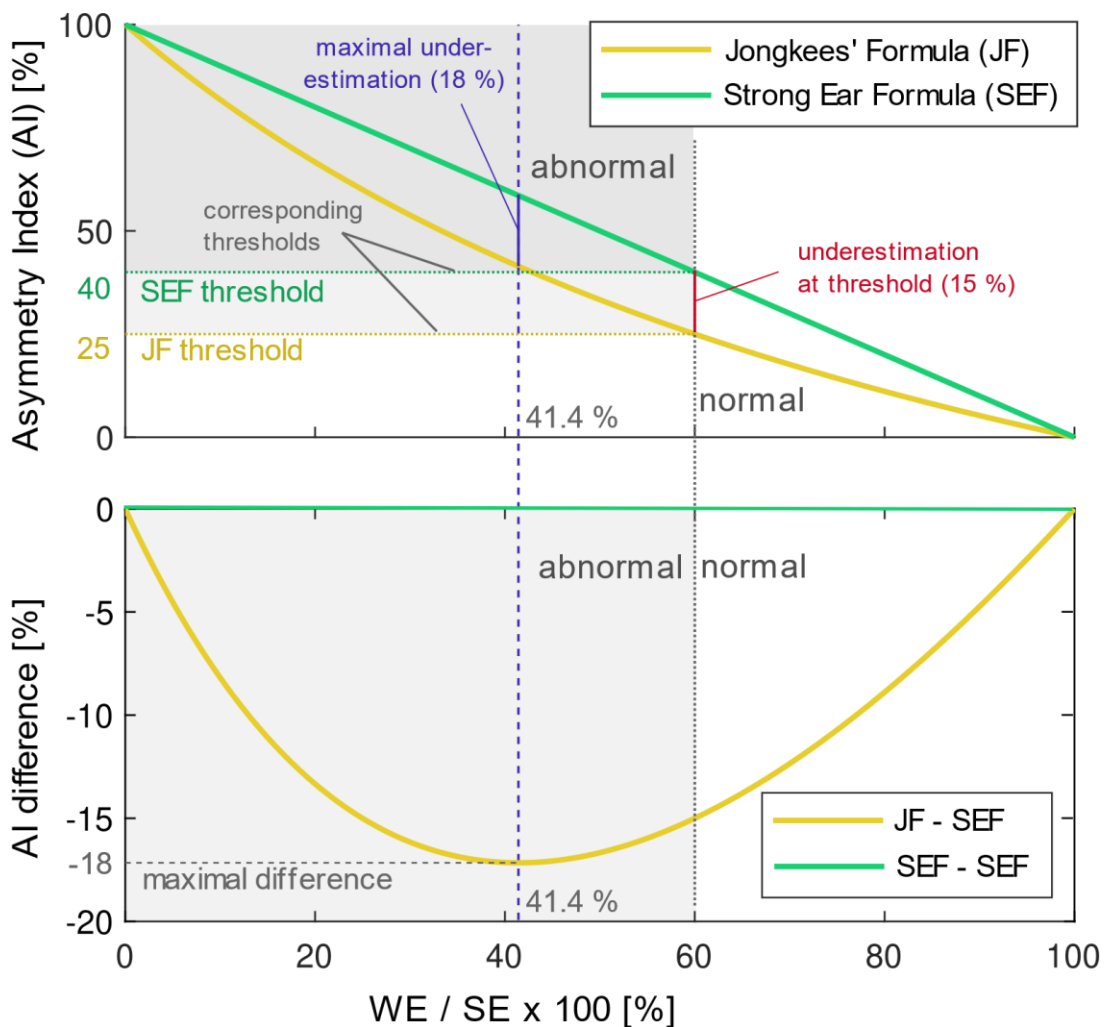


Figure 3: Comparison of asymmetry index calculations by linear SEF and nonlinear JF formulas (top) and their difference (bottom). When JF is used to estimate the unilateral weakness, its value is always underestimated, while SEF and unilateral weakness are identical. The normality threshold of JF = 25 % corresponds to SEF = 40 %. At this point, JF underestimates unilateral weakness by 15 %. In the bottom plot, the JF - SEF difference acquires negative values (reflecting JF underestimation), reaching a maximum of -18% at 41.4% WE/SE. The top plot is adapted from Wexler [9]. All graphs are plotted as a function of WE/SE in percent. Abbreviations: Jongkees' Formula (JF), Weaker Ear (WE), Stronger Ear (SE), Strong Ear Formula (SEF), Asymmetry Index (AI).

Using Equations (e) and (f), Figure 3 illustrates the nonlinear characteristic of JF compared to the linear SEF, as well as the difference between the two. JF always underestimates the paresis; the difference is greatest for $q = \sqrt{2} - 1 = 0.41$, or in other words, when WE shows 41% of the SE response. At this point, the AI difference reaches a maximum of -18%. It is also noteworthy that the normality threshold of $JF = 25\%$ corresponds to $SEF = 40\%$. At this point, JF underestimates the unilateral weakness by 15%.

7

JF is a bilateral test formula used for a unilateral caloric test. It uses contributions from both sides for the reference value. Including the WE value, which varies considerably among patients, in the denominator in addition to the SE results in a non-linear characteristic (see Figure 3) that is not intuitive to the clinician [3]. Our analysis confirms the shortcomings of this approach, which Wexler has shown already in 1994 [12]. The measure of paresis obtained by applying JF may be misleading because the true degree of vestibular hypofunction is greater than the percentage given by JF. Because in the caloric test it is not possible to determine an absolute reference value, the stronger ear response should be used as a reference instead, as suggested by Wexler. This approach can more intuitively be understood as a measure of unilateral weakness, as illustrated in Figure 4.

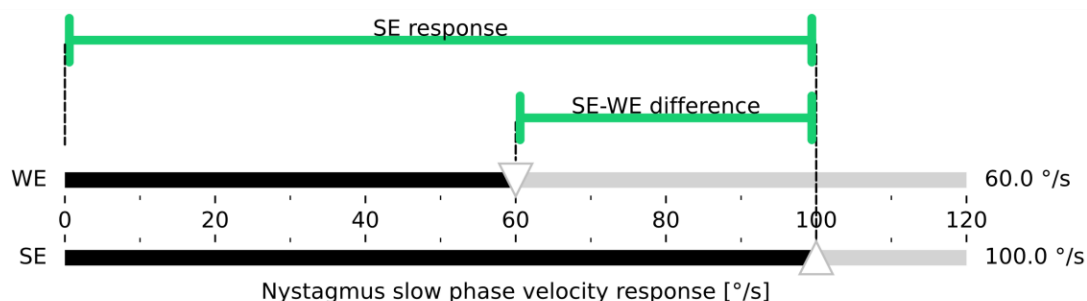


Figure 4: Calorigram of a hypothetical unilateral vestibular disorder illustrating the SEF calculation. The nystagmus response

of the affected WE (top) is set to 60% of the SE (bottom). As shown in Figure 3, this corresponds to the clinical threshold asymmetry of 40% when calculated with the SEF. The magnitudes representing the SE-WE difference and the SE response, corresponding to the numerator and denominator of the SEF, respectively, are shown using the same color coding as for SEF in Figure 3. Abbreviations: Strong Ear Formula (SEF), Weaker Ear (WE), Stronger Ear (SE)

2.4 Artificially Inflated Results

Despite its linearizing effect, the SEF equation (e) still has two disadvantages. The sign indicating the side of the loss is not preserved, leading to a distorted normal range and difficulties in longitudinal analysis. More importantly, low SE values lead to artificially inflated results [10]. In a bilateral vestibulopathy with low SE responses, both the linear SEF and the nonlinear JF become very sensitive to small changes in WE and quickly reach inflated results. In such an extreme case, even a clinically irrelevant side-to-side difference in the range of the intra-organ variation or the smallest worthwhile change [1] may become artificially inflated [11, 12].

With the caloric test showing a convection-dependent response, the interpretation of the metrics in bilateral vestibulopathy is left to the clinician. To avoid artificially inflated results in these cases, unilateral weakness is not recommended to be calculated any longer when the sum of both nystagmus responses per ear falls below a safe criterion of $6^\circ/\text{s}$ [23].

3 Improved Asymmetry Calculation in vHIT

One might be tempted to apply the SEF from equation (f) to the vHIT as well [24], since it would linearize the result and quantify the expected degree of response deficit in the weaker ear relative to the stronger ear. However, this is only an important expectation for the caloric test, which lacks an absolute reference, but not for the vHIT, which uses head velocity as a reference for each

impulse. To improve the calculation of asymmetry in the vHIT, we suggest using the ideal VOR gain of 1 as the

8

reference value in the denominator, rather than either the sum norm or the maximum norm. This also eliminates having to decide whether the vHIT is bilateral or unilateral.

In light of these considerations, we can formulate an Ideal Gain Formula (IGF) for vHIT using ideal unity gain as the reference value. Since the denominator disappears at a value of 1, the IGF calculation is reduced to just the side-to-side difference as an intuitive measure of asymmetry that is easy for clinicians to calculate (Figure 5):

$$(g) \quad \text{IGF} = (L-R) / 1 = (L-R) \times 100\%$$

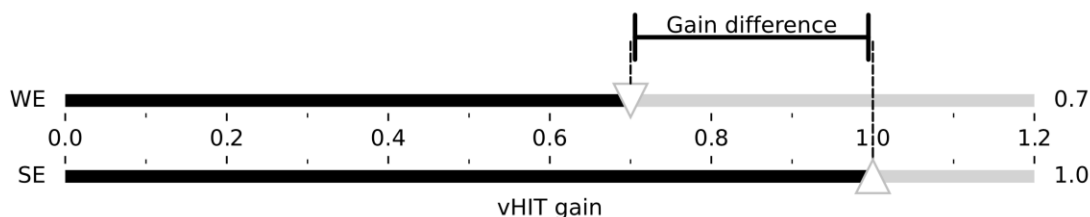


Figure 5: vHIT gains and their difference resulting from head rotations ipsiversive (top) and contraversive (bottom) to a hypothetical unilateral vestibular deficit. The gain of the healthy ear is set to the ideal unity gain and the gain of the affected ear is set to 0.7, which is the clinical threshold for a vestibular deficit. Equations (g) and (f) yield the same value of 30% for IGF and SEF, respectively, but Equation (c) yields an underestimated value of JF=18%.

By varying one of the VOR gains from 1 to 0, the nonlinearity of the sum norm is avoided and there is no underestimation of the asymmetry. It also avoids

artificially inflated values because, unlike JF or SEF, there is no denominator to be influenced by bilateral low gain values entering a sum or maximum norm. For example, vHIT gains of 0.1 and 0.2 would result in a reasonable IGF of 10%, but in JF=33% and SEF=50%, both of which are inflated.

However, the clinician must still rule out bilateral hypofunction by ensuring that the gain is not less than 0.6 on both sides [23]. At the same time, it's important to note that IGF=0 does not mean that the vestibulo-ocular system is functioning properly; it only indicates symmetry.

4 Conclusion

Quantifying functional asymmetry between the left and right vestibular organs relies on calculating an asymmetry index, which requires a reference value. It is crucial to distinguish between the different calculation methods depending on whether a test is unilateral, evaluating only one side at a time, or bilateral, evaluating both sides. In particular, during unilateral stimulation, there is no measurable simultaneous contribution from the contralateral side. Therefore, any side-to-side asymmetry should be quantified without including the contributions from both sides in the reference value.

Since 1962, caloric test reports have adopted Jongkees' bilateral formula to assess relative unilateral weakness [3], with the result that the calculated asymmetry can be misleading. First, because it does not directly represent the loss of vestibular function in the weaker ear compared to the stronger ear, as clinicians may assume. Due to a non-linear characteristic that always underestimates the weakness, a change in the vestibulo-ocular reflex function produces a disproportionate change in unilateral weakness. Second, it calculates the asymmetry not from an independent physiological operating point or

reference, but from a floating "symmetry point" that splits the difference between the two sides into two parts, with the average response in the middle. To overcome these limitations, Wexler in 1994 [12] introduced a linear paresis calculation using the maximum norm with only the stronger ear response as the unilateral reference value in the denominator. However, a third limitation still remains: The results are artificially inflated and sensitive to small changes in the weaker ear response when both ears are affected.

Unlike the caloric test, the vHIT relies on an absolute reference to calculate gain. Therefore, unlike some laboratories and instrument manufacturers who have also adopted Jonkees' formula to calculate asymmetry, we propose instead the future use of the ideal gain formula, which reduces to the side-to-side difference only. Interestingly, this approach takes us back to the first attempt by Fitzgerald and Hallpike [2] in 1942 to provide an assessment of unilateral hypofunction using the simple difference between vestibulo-ocular responses.

5 References

1. Bishop C, R.P., Chavda S, Turner A, *Asymmetries of the Lower Limb: The Calculation Conundrum in Strength Training and Conditioning*. Strength and Conditioning Journal, 2016.
2. Fitzgerald, G. and C.S. Hallpike, *Studies in human vestibular function: I. Observations on the directional preponderance ("NYSTAGMUSBEREITSCHAFT") of caloric nystagmus resulting from cerebral lesions*. Brain, 1942. **65**(2): p. 115-137.
3. Jongkees, L.B.W., J.P.M. Maas, and A.J. Philipszoon, *Clinical Nystagmography*. Orl, 1962. **24**(2): p. 65-93.
4. Jongkees, L.B., *The caloric test and its value in evaluation of the patient with vertigo*. Otolaryngol Clin North Am, 1973. **6**(1): p. 73-93.

5. Schmid-Priscoveanu, A., et al., *Caloric and search-coil head-impulse testing in patients after vestibular neuritis*. J Assoc Res Otolaryngol, 2001. **2**(1): p. 72-8.
6. Blakley, B.W. and N. Barakat, *Reliability of caloric testing*. Ir J Med Sci, 2021. **190**(4): p. 1571- 1575.
7. Striteska, M., et al., *Binocular video head impulse test: Normative data study*. Front Neurol, 2023. **14**: p. 1153102.
8. Govender, S., et al., *Magnitude, variability and symmetry in head acceleration and jerk and their relationship to cervical and ocular vestibular evoked myogenic potentials*. J Vestib Res, 2023. **33**(5): p. 325-338.
9. Golub, G.H.V.L., Charles F., *Matrix Computations (Johns Hopkins Studies in Mathematical Sciences)(3rd Edition)* 1996: The Johns Hopkins University Press.
10. Bishop C, R.P., Lake J, Chavda S, & Turner A *Understanding how to calculate differences from bilateral and unilateral tests*. Strength and Conditioning Journal 2018. **40**: **1-6**.
11. Zifchock, R.A., et al., *The symmetry angle: a novel, robust method of quantifying asymmetry*. Gait Posture, 2008. **27**(4): p. 622-7.
12. Wexler, D.B., *Nonlinearity of the Jongkees difference equation for vestibular hypofunction*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1994. **111**(4): p. 485-7.

13. Jacobson, G.P., et al., *Balance Function Assessment and Management, Third Edition*. 2020: Plural Publishing, Incorporated.
14. Todd, N.P., et al., *Ocular vestibular evoked myogenic potentials (OVEMPs) produced by air- and bone-conducted sound*. Clin Neurophysiol, 2007. **118**(2): p. 381-90.
15. Baloh, R.W., V. Honrubia, and H.R. Konrad, *Ewald's second law re-evaluated*. Acta Otolaryngol, 1977. **83**(5-6): p. 475-9.
16. McClure, J.A. and P. Lycett, *Vestibular asymmetry. Some theoretical and practical considerations*. Arch Otolaryngol, 1983. **109**(10): p. 682-7.
17. Aw, S.T., et al., *Three-dimensional vector analysis of the human vestibuloocular reflex in response to high-acceleration head rotations. II. responses in subjects with unilateral vestibular loss and selective semicircular canal occlusion*. J Neurophysiol, 1996. **76**(6): p. 4021-30.
18. Pogson, J.M., et al., *The human vestibulo-ocular reflex and compensatory saccades in schwannoma patients before and after vestibular nerve section*. Clin Neurophysiol, 2022. **138**: p. 197-213.
19. Halmagyi, G.M., et al., *The human horizontal vestibulo-ocular reflex in response to high- acceleration stimulation before and after unilateral vestibular neurectomy*. Exp Brain Res, 1990. **81**(3): p. 479-90.
20. Halmagyi, G.M., et al., *The Video Head Impulse Test*. Front Neurol, 2017. **8**: p. 258.
21. Curthoys, I.S., et al., *A review of the geometrical basis and the principles underlying the use and interpretation of the video head impulse test (vHIT) in clinical vestibular testing*. Front Neurol, 2023. **14**: p. 1147253.
22. Halmagyi, G.M., et al., *Head impulses after unilateral vestibular deafferentation validate Ewald's second law*. J Vestib Res, 1990. **1**(2): p. 187-97.

23. Strupp, M., et al., *Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria Consensus document of the Classification Committee of the Barany Society*. J Vestib Res, 2017. **27**(4): p. 177-189.
24. Kim, T.H. and M.B. Kim, *Effect of aging and direction of impulse in video head impulse test*. Laryngoscope, 2018. **128**(6): p. E228-E233.

6 Conflict of Interest

MS is a consultant to EyeSeeTec GmbH and has received travel compensation. ES is the general manager and a shareholder of EyeSeeTec GmbH. The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

7 Acknowledgments

We thank Konrad Weber for the discussion on using the gain difference instead of the asymmetry index for vHIT, Dario Yacovino, and Jan Kremlacek for their valuable input during the discussion.

11

8 Appendix

8.1 Derivation of Jongkees Formula

For a more rigorous mathematical derivation that delves into the question of what question JF actually answers, let's denote the average $A = (SE + WE) / 2$ and express $SE = 2A - WE$ and $WE = 2A - SE$. Then we can use these substitutions in JF (using one equation each time):

$$\begin{aligned}
 \text{(e)} \quad JF &= (SE-WE) / (SE + WE) \\
 &= (2A - WE - WE) / (2A - WE + WE)
 \end{aligned}$$

$$= (2A - 2WE) / (2A)$$

$$= (A - WE) / A$$

This formulation of JF answers the question:

"how far is the weaker side from the average (relative to the average)".

$$(f) \quad JF = (SE - WE) / (SE + WE)$$

$$= (SE - 2A + SE) / (SE + 2A - SE)$$

$$= (2SE - 2A) / (2A)$$

$$= (SE - A) / A$$

This formulation of JF answers the question:

"how far is the stronger side from the average (relative to the average)".

8.2 Average Norm

Hypothetically, JF could also be calculated using the average of the total response as the norm in the denominator [4, 10, 11]:

$$(g) \quad JF' = (SE - WE) / ((SE + WE) / 2) \times 100 (\%)$$

The calculated result would then reflect the relative distance between WE and SE standardized to the average value. Compared to the sum norm in equation (b), this equation doubles the JF percentage result. Using the values from the previous example, the result would thus be doubled from 33% to 66%, reflecting the "distance" between SE and WE standardized to their average response value. In the extreme case of a complete unilateral loss with a WE response of 0, a clinically meaningless asymmetry of 200% would result. To our knowledge, this equation is not used in the vestibular literature.

4 ZÁVĚR

Komentované publikace reflektují cíle disertační práce, inovaci v oblasti multifrekvenční diagnostiky rovnovážného systému.

- 1 *Navržení a prověření přínosnosti nově vytvořeného vestibulogramu – inovativní vizualizace rozdílných testů vestibulookulárního reflexu (VOR).*

EVEST: Výsledky studie ukázaly přínos vestibulogramu v identifikaci nemocných jedinců a potvrdily schopnost EVEST zobrazit deficit vestibulárních funkcí. Pro identifikaci jakéhokoli vestibulárního deficitu byl VFA s cut-off 6,5 % senzitivnější (91 %) a specifitější (98 %) než jednotlivé testy (maximální senzitivita byla 84 % u kalorické a HST, zatímco specifita 98 % u kalorické, HST a VHIT). EVEST se prokázal jako přínosné inovativní grafické znázornění výsledků několika testů rovnovážného systému v jednom přehledném grafu. Podobnost grafu EVEST a audiogramu zjednodušuje ORL lékařům orientaci a interpretaci výsledků.

Cíl byl splněn publikací Estimated vestibulogram (EVEST) for effective vestibular assessment.

- 2 *Prověření potenciálu head-shaking testu reflektovat časovou osu kompenzace ztráty vestibulárních funkcí.*

Head-shaking nystagmus: doplnil znalosti, které mohou pomoci správně interpretovat výsledky positivity head-shaking nystagmu (HSN), který je součástí EVEST grafu. Doposud panuje nejednotný názor na to, co pozitivita testu znamená. Zda reflektuje periferní deficit, vestibulární asymetrii, či nikoliv. Studie prokázala, že HSN se po jednostranné periferní vestibulární ztrátě, při subjektivně uspokojivé kompenzaci, snižuje s časem. HSN se u pacientů s dobrou kompenzací snižuje v čase na úroveň kontrolní skupiny. U pacientů se špatnou kompenzací HSN

přetrvává a může sloužit jako ukazatel nedostatečného zotavení. HSN může být objektivním ukazatelem funkční stabilizace po jednostranné periferní vestibulární ztrátě.

Cíl byl splněn publikací Head-shaking-induced nystagmus reflect dynamic vestibular compensation: A 2-year follow-up study.

3 *Vytvoření normativních dat pro inovativní binokulární variantu video head impulse testu a zavedení normy pro dyskonjugované oční pohyby.*

Založení normativních dat pro binokulární verzi video head impulse testu, který byl doposud testován převážně monokulárně. Byly stanoveny normativní hodnoty pro konjugované pohyby obou očí během impulzního testu. VHIT je také součástí EVEST grafu.

Autor pokračuje ve vývoji funkcionalit bvHIT ve spolupráci se zahraničními partnery a provádí testování v dále probíhajících studiích.

Cíl byl splněn publikací Binocular video head impulse test: Normative data study.

4 *Matematické testování vhodnosti Jongkeesovy formule pro výpočet vestibulární asymetrie vestibulookulárního reflexu.*

Technicko-teoretická práce zabývající se správným výpočtem a interpretací výpočtu vestibulární asymetrie. Matematickými důkazy byla prokázána nevhodnost současného výpočtu asymetrie vestibulárních funkcí. Výsledky dvou testů z EVEST grafu jsou doposud kalkulovány Jongkeesovou rovnicí, která do výsledků vnáší nelinearitu a podhodnocuje reálnou asymetrii, vedoucí následně k neintuitivnosti klinické interpretace. Pro oba diskutované testy, kalorický test i vHIT, studie navrhla řešení použitím a) referenční hodnoty silnějšího ucha v případě kalorického testu a b) ideální referenční hodnoty 1 v případě vHIT.

Cíl byl splněn publikací Vestibular asymmetry in caloric test and video head impulse test: Do we interpret it correctly?

Publikace autora umožnily splnění cílů disertační práce.

Výstupy pro klinickou praxi

Prvním výstupem pro klinickou praxi je grafický souhrn výsledků několika vestibulárních testů v jednoduchém, souhrnném, a pro ORL lékaře lehce přehledném, EVEST grafu. Protože testy EVEST grafu spadají především pod otologickou část otoneurologie – testují funkci periferního vestibulárního ústrojí (PVU) – byla zvolena vizualizace výsledků na základě principů podobných audiogramu (vizualizace vyšetření sluchu v otorinolaryngologii používané již téměř 100 let). Výsledky jsou stěžejní i pro neurology při diferenciaci mezi periferním a centrálním vestibulárním syndromem. EVEST graf usnadňuje identifikaci a interpretaci různých onemocnění PVU, které mohou odlišně postihovat jednotlivé testované frekvence pohybu hlavou. Sledování změn EVEST grafu v čase má umožnit určit dynamiku onemocnění a identifikovat kompenzaci či návrat funkce PVU.

Další studie zabývající se interpretací head-shaking nystagmu (HSN) (vyšetření i v rámci EVEST grafu) našla silnou korelaci mezi intenzitou nystagmu a kompenzací deficitu. HSN tak umožňuje „datovat“ vznik deficitu u stavů s nejistou anamnézou, určit v jaké fázi deficitu se pacient nachází, jak úspěšný je proces kompenzace. Dle našich pilotních dat je interpretace platná a přínosná i u pacientů sledovaných nebo nově diagnostikovaných s pomalu rostoucím vestibulárním schwannomem, kde nárůst intenzity HSN nebo její vyšší hodnota koreluje s akcelerací růstu nádoru a může tak pomoci k rozhodnutí o změně managementu z protokolu scan-and-wait na proaktivní přístup stereochirurgií nebo klasickou chirurgií (t.č. neopublikovaná data autora).

Studie binokulárního vHIT (jedno z vyšetření v rámci EVEST grafu) založila normativní data pro inovativní přístup testování VOR. Binokulární záznam odstraní směrovou bias monokulárního záznamu. Studie doporučila porovnávat vždy stejné dukční pohyby očí. BVHIT má potenciál diagnostikovat dyskonjugované

okulomotorické léze porovnáním rychlostí obou očí při jejich stejnosměrném pohybu během jednostranného impulzu. BVHIT nabízí potenciál rozšířit diagnostické portfolio vHIT o centrální diferenciální diagnostiku pacientů s poruchou rovnováhy a centrální okulomotorickou lézí.

Poslední studie má pro klinické lékaře význam tím, že vysvětluje neintuitivní výsledky kalorického testu a vHIT, u kterých se doposud počítá vestibulární asymetrie Jongkeesovou formulí, jež do výsledku vnáší nelinearitu a tím podhodnocuje reálný stav asymetrie. Studie nabízí řešení situace.

5 POUŽITÁ LITERATURA

1. Straka, H., B. Fritzsche, and J.C. Glover, *Connecting ears to eye muscles: evolution of a 'simple' reflex arc*. *Brain Behav Evol*, 2014. **83**(2): p. 162-75.
2. Beisel, K.W., et al., *Development and evolution of the vestibular sensory apparatus of the mammalian ear*. *J Vestib Res*, 2005. **15**(5-6): p. 225-41.
3. Curthoys, I.S., et al., *Sustained and Transient Vestibular Systems: A Physiological Basis for Interpreting Vestibular Function*. *Front Neurol*, 2017. **8**: p. 117.
4. Precht, W. and H. Shimazu, *Functional connections of tonic and kinetic vestibular neurons with primary vestibular afferents*. *J Neurophysiol*, 1965. **28**(6): p. 1014-28.
5. Shimazu, H. and W. Precht, *Inhibition of central vestibular neurons from the contralateral labyrinth and its mediating pathway*. *J Neurophysiol*, 1966. **29**(3): p. 467-92.
6. Goldberg, J.M., *Afferent diversity and the organization of central vestibular pathways*. *Exp Brain Res*, 2000. **130**(3): p. 277-97.
7. Striteska, M., et al., *Estimated Vestibulogram (EVEST) for Effective Vestibular Assessment*. *BioMed Research International*, 2021. **2021**: p. 8845943.
8. Goldberg, J.M. and C. Fernandez, *Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. I. Resting discharge and response to constant angular accelerations*. *J Neurophysiol*, 1971. **34**(4): p. 635-60.
9. Baloh, R.W., V. Honrubia, and H.R. Konrad, *Ewald's second law re-evaluated*. *Acta Otolaryngol*, 1977. **83**(5-6): p. 475-9.
10. McClure, J.A. and P. Lycett, *Vestibular asymmetry. Some theoretical and practical considerations*. *Arch Otolaryngol*, 1983. **109**(10): p. 682-7.
11. EWALD, J.R., *Physiologische Untersuchungen uber das Endorgan des NervusOctavus*.
12. Goldberg, J.M. and C. Fernandez, *Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. 3. Variations among units in their discharge properties*. *J Neurophysiol*, 1971. **34**(4): p. 676-84.
13. Striteska, M., et al., *Head-shaking-induced nystagmus reflects dynamic vestibular compensation: A 2-year follow-up study*. *Frontiers in Neurology*, 2022. **13**.
14. Jacobson, G.P., et al., *Balance Function Assessment and Management, Third Edition*. 2020: Plural Publishing, Incorporated.
15. Leigh, R.J., and David S. Zee, *The Neural Basis for Conjugate Eye Movements, The Neurology of Eye Movements, Contemporary Neurology Series*. 2015(5th edition): p. Pages 386–473.
16. King, W.M., *Binocular coordination of eye movements--Hering's Law of equal innervation or uniocular control?* *Eur J Neurosci*, 2011. **33**(11): p. 2139-46.
17. Judge, P.D., et al., *Impact of Target Distance, Target Size, and Visual Acuity on the Video Head Impulse Test*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018. **159**(4): p. 739-742.
18. Diako Mardanbegi, C.C., and Hans Gellersen, *Monocular Gaze Depth Estimation using the Vestibulo-Ocular Reflex*. *Symposium on Eye Tracking Research and Applications (ETRA '19)*, June 25–28, 2019, Denver , CO, USA. ACM, New York, NY, USA, 9 pages, 2019.
19. Mossman, B., et al., *Age dependent normal horizontal VOR gain of head impulse test as measured with video-oculography*. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015. **44**(1): p. 29.
20. Fetter, M., *Vestibulo-ocular reflex*. *Dev Ophthalmol*, 2007. **40**: p. 35-51.
21. Szentagothai, J., *The elementary vestibulo-ocular reflex arc*. *J Neurophysiol*, 1950. **13**(6): p. 395-407.
22. Eggers, S.D.Z., et al., *Classification of vestibular signs and examination techniques: Nystagmus and nystagmus-like movements*. *J Vestib Res*, 2019. **29**(2-3): p. 57-87.

23. Curthoys, I.S. and G.M. Halmagyi, *Vestibular compensation: a review of the oculomotor, neural, and clinical consequences of unilateral vestibular loss*. J Vestib Res, 1995. **5**(2): p. 67-107.
24. Jeffcoat, B., et al., *Alexander's Law revisited*. J Neurophysiol, 2008. **100**(1): p. 154-9.
25. Strupp, M., et al., *Acute unilateral vestibulopathy/vestibular neuritis: Diagnostic criteria*. J Vestib Res, 2022. **32**(5): p. 389-406.
26. Kattah, J.C., et al., *HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging*. Stroke, 2009. **40**(11): p. 3504-10.
27. Vanni, S., et al., *STANDING, a four-step bedside algorithm for differential diagnosis of acute vertigo in the Emergency Department*. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2014. **34**(6): p. 419-26.
28. Hain, T.C., *Head-shaking nystagmus and new technology*. Neurology, 2007. **68**(17): p. 1333-4.
29. Jongkees, L.B.W., J.P.M. Maas, and A.J. Philipszoon, *Clinical Nystagmography*. Orl, 1962. **24**(2): p. 65-93.
30. Jongkees, L.B., *The caloric test and its value in evaluation of the patient with vertigo*. Otolaryngol Clin North Am, 1973. **6**(1): p. 73-93.
31. Shepard, N.T. and G.P. Jacobson, *The caloric irrigation test*. Handb Clin Neurol, 2016. **137**: p. 119-31.
32. Hain, T.C., M. Fetter, and D.S. Zee, *Head-shaking nystagmus in patients with unilateral peripheral vestibular lesions*. Am J Otolaryngol, 1987. **8**(1): p. 36-47.
33. Striteska, M., Valis, M., Chrobok, V., Profant, O., Califano, L., Syba, J., Trnkova, K., Kremlacek, J., & Chovanec, M., *Head-shaking-induced nystagmus reflects dynamic vestibular compensation: A 2-year follow-up study*. Frontiers in Neurology, 2022.
34. Katsarkas, A., H. Smith, and H. Galiana, *Head-shaking nystagmus (HSN): the theoretical explanation and the experimental proof*. Acta Otolaryngol, 2000. **120**(2): p. 177-81.
35. Hotson, J.R. and R.W. Baloh, *Acute vestibular syndrome*. N Engl J Med, 1998. **339**(10): p. 680-5.
36. Baloh, R.W., *Clinical practice. Vestibular neuritis*. N Engl J Med, 2003. **348**(11): p. 1027-32.
37. Halmagyi, G.M., K.P. Weber, and I.S. Curthoys, *Vestibular function after acute vestibular neuritis*. Restor Neurol Neurosci, 2010. **28**(1): p. 37-46.
38. Strupp, M. and T. Brandt, *Vestibular neuritis*. Adv Otorhinolaryngol, 1999. **55**: p. 111-36.
39. Perez, N. and J. Rama-Lopez, *Head-impulse and caloric tests in patients with dizziness*. Otol Neurotol, 2003. **24**(6): p. 913-7.
40. Blodow, A., et al., *[Video head impulse test or caloric irrigation?. Contemporary diagnostic tests for vestibular schwannoma]*. HNO, 2013. **61**(9): p. 781-5.
41. Mezzalana, R., et al., *Sensitivity of caloric test and video head impulse as screening test for chronic vestibular complaints*. Clinics (Sao Paulo), 2017. **72**(8): p. 469-473.
42. Halmagyi, G.M. and I.S. Curthoys, *A clinical sign of canal paresis*. Arch Neurol, 1988. **45**(7): p. 737-9.
43. Halmagyi, G.M., et al., *Head impulses after unilateral vestibular deafferentation validate Ewald's second law*. J Vestib Res, 1990. **1**(2): p. 187-97.
44. Halmagyi, G.M., et al., *The human horizontal vestibulo-ocular reflex in response to high-acceleration stimulation before and after unilateral vestibular neurectomy*. Exp Brain Res, 1990. **81**(3): p. 479-90.
45. Bell, S.L., et al., *A study of the relationship between the video head impulse test and air calorics*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2015. **272**(5): p. 1287-94.

46. Zellhuber, S., A. Mahringer, and H.A. Rambold, *Relation of video-head-impulse test and caloric irrigation: a study on the recovery in unilateral vestibular neuritis*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2014. **271**(9): p. 2375-83.
47. McCaslin, D.L., et al., *Predictive properties of the video head impulse test: measures of caloric symmetry and self-report dizziness handicap*. Ear Hear, 2014. **35**(5): p. e185-91.
48. Mahringer, A. and H.A. Rambold, *Caloric test and video-head-impulse: a study of vertigo/dizziness patients in a community hospital*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2014. **271**(3): p. 463-72.
49. McCaslin, D.L., et al., *The dissociation of video head impulse test (vHIT) and bithermal caloric test results provide topological localization of vestibular system impairment in patients with "definite" Meniere's disease*. Am J Audiol, 2015. **24**(1): p. 1-10.
50. Rambold, H.A., *Economic management of vertigo/dizziness disease in a county hospital: video-head-impulse test vs. caloric irrigation*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2015. **272**(10): p. 2621-8.
51. Schmid-Priscoveanu, A., et al., *Caloric and search-coil head-impulse testing in patients after vestibular neuritis*. J Assoc Res Otolaryngol, 2001. **2**(1): p. 72-8.
52. H., F., *A History of Audiology*. . Translations of the Beltone Institute for Hearing Research. Chicago: The Beltone Institute for Hearing Research. Vol. Vol 22. 1970.
53. Fletcher, H., & Wegel, R. L. , *The Frequency—Sensitivity of Normal Ears*. . Physical Review, 1922. **19**(6): p. 553–565
54. Jr., F.E., *Audiogram interpretation and the fitting of hearing aids*. . Proc Royal Soc Med. , 1943. **36**: p. 391-402.
55. Strupp, M., et al., *Worldwide survey on laboratory testing of vestibular function*. Neurology: Clinical Practice, 2019: p. 10.1212/CPJ.0000000000000744.
56. Striteska, M. and J. Kremlacek, *The headshake enhances oculomotor response to galvanic vestibular stimulation in healthy subjects*. Clin Neurophysiol, 2024. **161**: p. 10-16.
57. Bárány, R., *Untersuchungen uber das Verhalten des Vestibularapparates bei Kopftraumen und ihre praktische Bedeutung*. . Verhandugen der Deutschen otol Gessellschaft. 1907. 252–266.
58. Vogel, K., *Über den Nachweis des latenten Spontannystagmus*. Z. Laryng. Rhinol. , 1932. **22**: p. 202–207
59. Kamei, T., et al., *[Revaluation of the Head Shaking Test as a Method of Nystagmus Provocation. 1. Its Nystagmus-Eliciting Effect]*. Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho, 1964. **67**: p. 1530-4.
60. Lee, Y.J., et al., *Comprehensive analysis of head-shaking nystagmus in patients with vestibular neuritis*. Audiol Neurootol, 2012. **17**(4): p. 228-34.
61. Hall, S.F. and M.E. Laird, *Is head-shaking nystagmus a sign of vestibular dysfunction?* J Otolaryngol, 1992. **21**(3): p. 209-12.
62. Tseng, H.Z. and W.Y. Chao, *Head-shaking nystagmus: a sensitive indicator of vestibular dysfunction*. Clin Otolaryngol Allied Sci, 1997. **22**(6): p. 549-52.
63. Fetter, M., et al., *Head-shaking nystagmus during vestibular compensation in humans and rhesus monkeys*. Acta Otolaryngol, 1990. **110**(3-4): p. 175-81.
64. Perez, P., et al., *Functional significance of peripheral head-shaking nystagmus*. Laryngoscope, 2004. **114**(6): p. 1078-84.
65. Harvey, S.A., D.J. Wood, and T.R. Feroah, *Relationship of the head impulse test and head-shake nystagmus in reference to caloric testing*. Am J Otol, 1997. **18**(2): p. 207-13.
66. Asawavichiangianda, S., et al., *Significance of head-shaking nystagmus in the evaluation of the dizzy patient*. Acta Otolaryngol Suppl, 1999. **540**: p. 27-33.
67. Weber, K.P., et al., *Inter-ocular differences of the horizontal vestibulo-ocular reflex during impulsive testing*. Prog Brain Res, 2008. **171**: p. 195-8.

68. Strupp, M., et al., *The video head impulse test: a right-left imbalance*. J Neurol, 2018. **265**(Suppl 1): p. 40-43.
69. Matino-Soler, E., et al., *Normative data on angular vestibulo-ocular responses in the yaw axis measured using the video head impulse test*. Otol Neurotol, 2015. **36**(3): p. 466-71.
70. Rambold, H.A., *Age-related Refixating Saccades in the Three-Dimensional Video-Head-Impulse Test: Source and Dissociation From Unilateral Vestibular Failure*. Otol Neurotol, 2016. **37**(2): p. 171-8.
71. Kim, T.H. and M.B. Kim, *Effect of aging and direction of impulse in video head impulse test*. Laryngoscope, 2018. **128**(6): p. E228-E233.
72. Janky, K.L., et al., *Video Head Impulse Test (vHIT): The Role of Corrective Saccades in Identifying Patients With Vestibular Loss*. Otol Neurotol, 2018. **39**(4): p. 467-473.
73. Rey-Martinez, J., et al., *Vestibulo-ocular reflex gain values in the suppression head impulse test of healthy subjects*. Laryngoscope, 2018. **128**(10): p. 2383-2389.