

# Usporedba dijagnostičkih vrijednosti obrtajnog i pendularnog pokusa u videonistagmografiji

---

**Blagus, Luka**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:414309>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Luka Blagus**

**Usporedba dijagnostičkih vrijednosti obrtajnog i pendularnog pokusa u  
videonistagmografiji**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Centru za sluh i ravnotežu, Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Klinički bolnički centar „Sestre Milosrdnice“ pod vodstvom doc. dr. sc. Mihaela Riesa i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## **OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU**

**AUC** – Area Under Curve (površina ispod krivulje)

**PKK** – polukružni kanalić

**ROC** – Receiver Operating Characteristics (krivulja osjetljivosti dijagnostičkog testa)

**SHA** – sinusoidalna harmonična akceleracija

**VNG** – videonistagmografija

**VOR** – vestibulookularni refleks

# SADRŽAJ

<b>SAŽETAK</b> .....	5
<b>SUMMARY</b> .....	6
<b>1. UVOD</b> .....	7
1.1 Fiziologija i neuroanatomija vestibulookularnog refleksa.....	7
1.2 Klinička vrijednost vestibulookularnog refleksa .....	9
1.3 Ispitivanje vestibularne funkcije.....	9
1.4 Pokusi u obrtajnom stolcu.....	10
1.4.1 <i>Obrtajni (rotacijski) pokus po Bárányu</i> .....	10
1.4.2 <i>Sinusoidalno harmonično ubrzanje (pendularni ili sinusoidalni pokus)</i> .....	11
<b>2. HIPOTEZA</b> .....	11
<b>3. CILJEVI RADA</b> .....	11
<b>4. ISPITANICI I METODE</b> .....	12
4.1 Dijagnostička oprema i ispitanici.....	12
4.2 Statistička obrada.....	12
<b>5. REZULTATI</b> .....	13
<b>6. RASPRAVA</b> .....	17
<b>7. ZAKLJUČCI</b> .....	18
<b>8. ZAHVALE</b> .....	19
<b>9. LITERATURA</b> .....	19
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	21

## SAŽETAK

### Usporedba dijagnostičkih vrijednosti obrtajnog i pendularnog pokusa u videonistagmografiji

Smetnje ravnoteže mogu predstavljati veliki problem za pacijenta, a uzrok tome može biti ozbiljne prirode (npr. tumor), te je otkrivanje vestibularnog oštećenja u takvih pacijenata važan korak u daljnjem liječenju. Cilj ovog prospektivnog istraživanja bio je pokazati veće dijagnostičke mogućnosti sinusoidalne harmonične akceleracije (SHA) od obrtajnog pokusa u otkrivanju jednostranog vestibularnog oštećenja. Snimanje je obavljeno metodom videonistagmografije (VNG). Ukupno je prikupljen 41 ispitanik (15 muškaraca i 26 žena), a isključni kriterij je bio izostanak smetnji ravnoteže te nepotpisani informirani pristanak. Ispitanici su podijeljeni u dvije grupe prema nalazu u toplinskom pokusu (simetrična i asimetrična vestibularna podražljivost) te su uspoređivani nalazi obrtajnog pokusa i SHA između grupa (simetrija nistagmičkog odgovora u obrtajnom pokusu s prirastom, pomakom u fazi i simetrijom nistagmičkog odgovora u SHA testu). Asimetrija odgovora u toplinskom pokusu smatrana je patološkom ako je bila veća od 20% što ukazuje na jednostrano vestibularno oštećenje te je utvrđeno 17 takvih ispitanika. Za obrtajni pokus dobivena je osjetljivost od 29% te specifičnost od 88%. U SHA testu značajni prediktivni parametar pokazao se pomak u fazi za frekvenciju 0.32 Hz te osjetljivost i specifičnost za navedeni parametar iznose 77% i 71%. Za prirast pri 0.16 Hz, pomak u fazi pri 0.02 Hz i 0.04 Hz bilježi se trend koji ukazuje na mogući doprinos u određivanju jednostranog vestibularnog oštećenja. Simetrija u SHA nije se pokazala kao prediktivni parametar niti za jednu frekvenciju u određivanju postoji li jednostrano vestibularno oštećenje ili ne. U određivanju modela, odnosno koja kombinacija parametara SHA najviše doprinosi u razlikovanju ispitanika s jednostranim vestibularnim oštećenjem od ostalih, korišteni su logistički regresijski modeli te se kao najbolji model pokazala kombinacija sljedećih parametara: prirast 0.16 Hz, pomak u fazi 0.02 Hz i pomak u fazi 0.32 Hz (AUC-ROC 0.82 naspram AUC-ROC 0.58 za obrtajni stolac naspram AUC-ROC 0.70 za pomak u fazi pri 0.32 Hz). Kombinacijom različitih parametara SHA dobiva se još veći prediktivni kapacitet u razlučivanju pacijenata koji imaju ili nemaju jednostrano vestibularno oštećenje, odnosno postoji određena dijagnostička snaga sadržana u kombinaciji pojedinih parametara, međutim *c* statistika (ekvivalent AUC-ROC) nam ne govori o tome kako kombinaciju tih parametara ispravno tumačiti u donošenju konačne dijagnoze te je potrebno provesti još istraživanja kako bi se takvo što utvrdilo. Zaključno, SHA ima veću osjetljivost od obrtajnog pokusa u određivanju jednostranog vestibularnog oštećenja, međutim za specifičnost se ne može sa sigurnošću utvrditi je li postoji razlika između ta dva pokusa te je potreban veći broj ispitanika.

## SUMMARY

### Comparison of diagnostic abilities of rotational and pendular test in videonystagmography

Disorders of balance can be a major problem for the patient and the cause can be serious (e.g., a tumor) and therefore the detection of vestibular damage in such patients is an important step in further treatment. The aim of this study was to show the better diagnostic possibilities of sinusoidal harmonic acceleration test (SHA) in comparison to step velocity test in detecting unilateral vestibular damage. Recording were obtained by videonystagmography (VNG). The research was prospective. A total of 41 respondents (15 men and 26 women) were collected, and the exclusion criterion was the absence of dizziness and unsigned informed consent. Subjects were divided into two groups according to the findings in the caloric test (symmetric and asymmetric vestibular response) and the results of the step velocity test and SHA were compared between the groups (the symmetry of nystagmic response in the step velocity test with the gain, phase and symmetry of the SHA test). Caloric test values were considered pathological if the asymmetry was greater than 20% indicating unilateral vestibular damage and 17 such subjects were identified. A sensitivity of 29% and a specificity of 88% were obtained for the step velocity test. In the SHA test, a significant predictive parameter proved to be a phase shift for the frequency of 0.32 Hz, and the sensitivity and specificity for this parameter were 77% and 71%. Gain for 0.16 Hz and phase shift for 0.02 and 0.04 Hz showed a trend that indicates a possible contribution to the detection of unilateral vestibular damage. Symmetry in SHA test has not been shown to be a predictive parameter for either frequency in detection whether or not unilateral vestibular damage exists. In determining the model, i.e. which combination of SHA parameters contributes the most in distinguishing subjects with unilateral vestibular damage from others, logistic regression models were used and the combination of the following parameters proved to be the best model: gain at 0.16 Hz, phase at 0.02 Hz and at 0.32 Hz (AUC-ROC 0.82 vs. AUC-ROC 0.58 for step velocity test vs. AUC-ROC 0.70 for phase at 0.32 Hz). The combination of different SHA parameters gives an even greater predictive capacity in distinguishing patients with unilateral vestibular damage from others, i.e. there is a certain diagnostic power contained in the combination of individual parameters, however *c* statistics (equivalent to AUC-ROC) do not tell how the combination of these parameters should correctly be interpreted in making the final diagnosis and more research is needed to establish such a thing. In conclusion, SHA test has a higher sensitivity than the step velocity test in determining unilateral vestibular damage, however, for specificity it cannot be determined with certainty whether there is a difference between the two test and a larger number of subjects is required.

# 1. UVOD

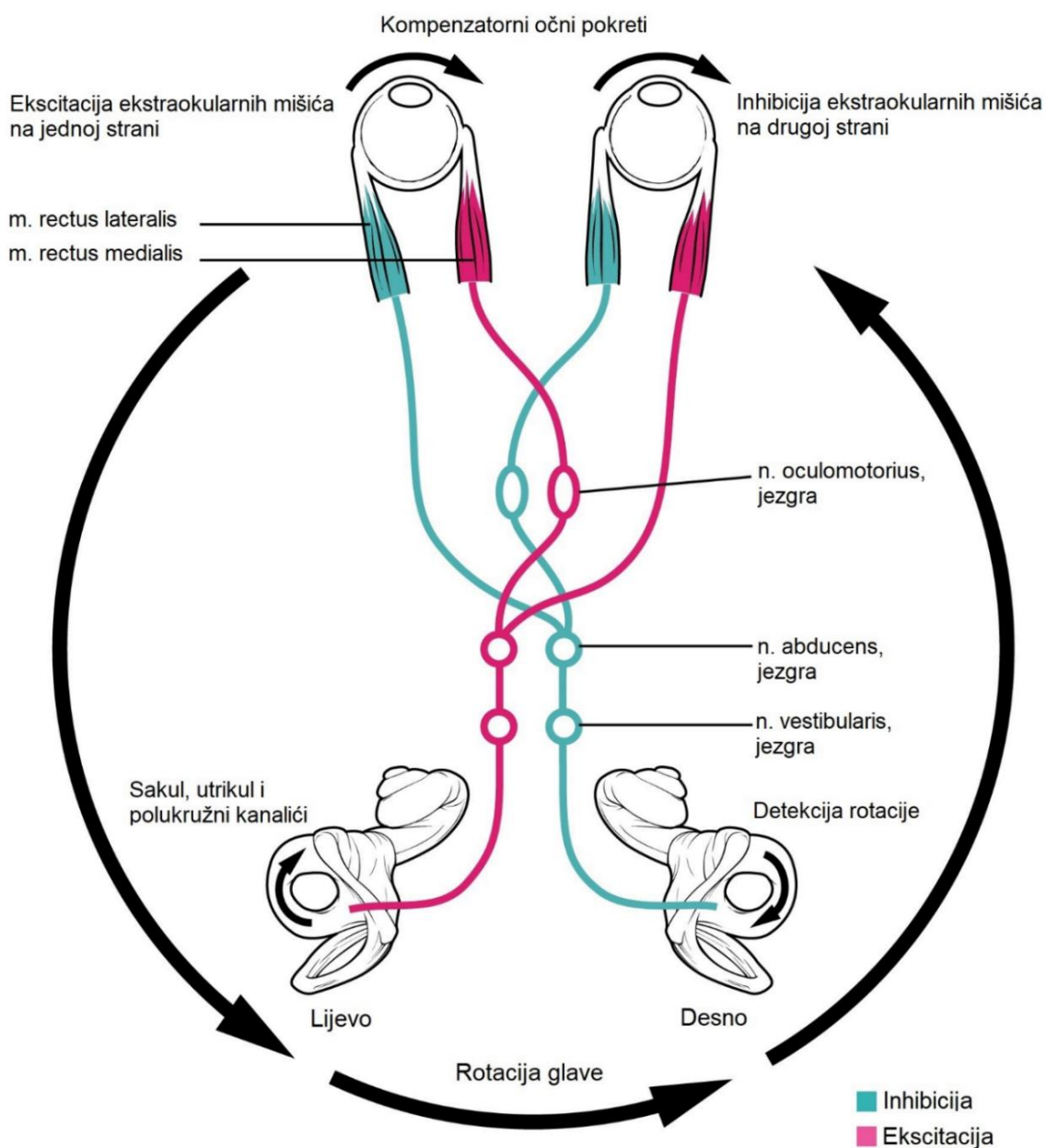
## 1.1 Fiziologija i neuroanatomija vestibulookularnog refleksa

Kako bi održali stabilan pogled prilikom uobičajenih kretnji, primjerice hodanja, ljudsko tijelo koristi vestibulookularni refleks (VOR). Spomenuti refleks omogućava tjelesnu stabilnost i održava ravnotežu tijela iako nam se oči i glava neprestano kreću dok izvodimo većinu radnji. Kada napravimo pokret glave određene brzine, naši se očni mišići trenutno aktiviraju kako bi stvorili očne pokrete potpuno iste brzine, ali suprotne pokretu glave. Rezultat toga je stabilizacija slike na mrežnici održavanjem usredotočenosti oba oka na objekt, unatoč pokretu glave (1). VOR uključuje tri sastavnice: 1. periferni senzorni aparat (senzori pokreta: polukružni kanalići (PKK), otolitni organi - utrikul i sakul); 2. centralni mehanizam obrade; 3. motorni izlaz (mišići pokretači oka) (1). Otolitni organi zapažaju linearno ubrzanje i položaj glave u odnosu na gravitaciju i translaciju glave. PKK-i zapažaju rotacijske pokrete glave, odnosno osjetljivi su na kutno ubrzanje. U čovjeka postoji šest PKK-a i postavljeni su u tri različite prostorne ravnine te su svakoj ravnini pridružena dva kanalića. Svaki par se sastoji od kanalića smještenog lijevo i desno od sagitalne ravnine tijela. Unutar proširenja kanalića nalaze se osjetne stanice s dlačicama uronjene u želatinoznu strukturu a sam kanalić je ispunjen tekućinom. Prilikom rotacije glave tekućina po inerciji zaostaje za kanalićem i u odnosu na kanalić kreće se u suprotnom smjeru. Kretanje tekućine stvara silu na želatinoznu strukturu uzrokujući savijanje dlačica osjetnih stanica. Ovisno o smjeru savijanja dlačica dolazi do povećanja ili smanjenja frekvencije odašiljanja akcijskih potencijala (ekscitacija ili inhibicija). Do stimulacije u kanaliću dolazi prilikom rotacije glave prema tom kanaliću. Istovremeno, u suprotnom kanaliću dolazi do inhibicije (2). Takva karakteristika koplanarnih i suprotnih PKK-a često se referira kao guraj-vuci (eng. push-pull). Brzina kretanja glave određuje razliku između frekvencije odašiljanja akcijskih potencijala dva suprotna kanalića. Kada je glava u mirovanju dolazi do ravnoteže odašiljanja impulsa između lijeve i desne strane. Kako je prije spomenuto, VOR djeluje aktivirajući očne mišiće uzrokujući očne pokrete iste brzine, ali suprotne smjeru kretanja glave kako bi se slika od interesa na mrežnici stabilizirala (1). Očni pokreti suprotni pokretu glave zapravo predstavljaju sporu fazu nistagmusa. *Slika 1* shematski opisuje mehanizam VOR-a. Različiti oblici nistagmusa i neusklađenosti vestibularnog sustava i sustava očnih pokreta mogu se interpretirati razumijevajući organizaciju i strukturu polukružnih kanalića i otolitnih organa (1).

Mali mozak i pojedine jezgre moždanog debla također su dio polisinaptičke vestibularne okularne mreže te zajedno čine integrator skladištenja brzine (eng. velocity storage integrator). U osnovi, integrator skladištenja brzine produljuje vrijeme horizontalnog vestibulookularnog



odgovora što omogućava bolji kompenzatorni odgovor VOR-a na rotacijske kretnje niske frekvencije (dulje trajanje rotacije) (4). Vizualni podražaji također imaju utjecaj na vestibularnu funkciju (5). Primjerice, funkcija VOR-a znatno je narušena u slijepih osoba prilikom čega dolazi do ekcesivnog nistagmusa ili oftalmoplegije (5).



**Slika 1.** Vestibulookularni refleks. OpenStac College, Anatomy & Physiology, Connexions Web site, dopušteno distribuirati od strane Creative Commons (3).

## 1.2 Klinička vrijednost vestibulookularnog refleksa

Poremećaje VOR-a možemo zapaziti u vidu osciloskopije i abnormalnog nistagmusa (6). Osciloskopija rezultira zamagljenim vidom prilikom pokreta glave te predmeti u vidnom polju izgledaju kao da trepere i poskakuju jer nisu stabilno fiksirani u jednu točku na mrežnici oka (7). Pacijenti s osciloskopijom imaju problema prilikom čitanja jer čak i mali pokreti glave dovode do distorzije slike. Kako je potrebno više vremena za razumijevanje i obradu riječi i slova, ponekad se u djece taj poremećaj zamjeni s disleksijom ili diskalkulijom. Abnormalni nistagmus također može rezultirati zamagljenim vidom zbog pretjeranih nesvjesnih očnih pokreta (8, 9). Pacijenti s oštećenim VOR-om skloniji su poteškoćama u održavanju ravnoteže, kinetozu, mučnini itd. Ako senzorni vestibularni organi nisu potpuno funkcionalni na jednoj strani, takav manjak funkcije može uzrokovati vertigo (10, 11, 12). Također, veće periferno vestibularno, ali i centralno oštećenje mogu ometati funkciju integratora skladištenja brzine što dovodi do produljenja faze nistagmičkog odgovora pri niskim frekvencijama rotacije (13).

Postoje razni postupci kojima se pobuđuje vestibulookularni refleks te bilježi odgovor očnih pokreta (videonistagmografija (VNG) i elektronistagmografija) što ima izrazitu dijagnostičku vrijednost. Dva najčešća načina kojima je VOR moguće pobuditi u dijagnostičke svrhe predstavlja kalorijsko ispitivanje i testiranje u obrtajnom stolcu kojima se mjeri vestibularna funkcija u lateralnim PKK-ima (14).

## 1.3 Ispitivanje vestibularne funkcije

Testiranjem u obrtajnom stolcu istovremeno se podražuju osjetila za ravnotežu lijeve i desne strane, dok se prilikom kalorijskog ispitivanja svako osjetilo podražuje posebno, što nije karakteristično za svakodnevne situacije u kojima vestibularni sustav funkcionira. Mehanizam izazivanja VOR-a također se razlikuje.

Kalorijskim ispitivanjem, irigiranjem vode ili zraka (temperature više ili niže od temperature tijela) u zvukovod, toplinska se energija prenosi postraničnom PKK-u što zapravo predstavlja "umjetnu" metodu za reproduciranje rotacijskog podražaja na strani irigiranog uha (15). Prevedeno u kutnu brzinu, odnosno frekvenciju rotacije, kalorijsko ispitivanje je niskofrekventni podražaj (0.002-0.004 Hz i ubrzanje manje od  $10^\circ/s^2$ ) za vodoravne PKK-e, što je znatno manje u odnosu na raspon fizioloških frekvencija (0.5-7 Hz) u kojem vestibularni sustav funkcionira (16). S druge strane testiranje u obrtajnom stolcu omogućava fiziološki podražaj i kvantitativnu analizu funkcije VOR-a lateralnog PKK-a te je moguće testiranje periferne vestibularne funkcije iznad niskofrekventnog područja koje je svojstveno za kalorijsko ispitivanje. Pri tome, testiranjem u

obrtajnom stolcu koristi se računalno kontrolirani rotacijski podražaj (djelovanjem kutnog ubrzanja) kroz široki raspon frekvencija (0.003-2 Hz) (17).

#### 1.4 Pokusi u obrtajnom stolcu

Podražaj rotacijom moguće je precizno kontrolirati, dok je toplinski podražaj značajno ovisan o obliku vanjskog slušnog kanala i srednjeg uha. Osim toga, testovi u obrtajnom stolcu bolje procjenjuju prirodnu funkciju vestibularnog sustava i VOR-a uključujući guraj-vuci karakteristiku (eng. push-pull) u koplanarnim i suprotnim PKK-ima. Nadalje, testovi u obrtajnom stolcu predstavljaju manji stres i ugodniji su za pacijenta jer izazivaju manje vegetativnih smetnji od kalorijskog ispitivanja (18).

Kako je već prije spomenuto, testovima u obrtajnom stolcu koristi se rotacija oko vertikalne osi te je moguće uz kontrolu računala mijenjati komponente rotacije (brzina, ubrzanje, smjer, trajanje) te pratiti razne parametre nistagmičkog odgovora. Upravo mijenjanjem komponenti rotacije i ovisno o tome koje parametre nistagmičkog odgovora promatramo razlikuju se osnovna dva koncepta u stimuliranju VOR-a – obrtajni koncept i sinusoidalni koncept (19). Tako najčešće testove u obrtajnom stolcu koji se danas koriste predstavljaju obrtajni (rotacijski) pokus po Bárányu i onaj manje poznat koji se rijetko koristi u Hrvatskoj - sinusoidalno harmonično ubrzanje (SHA, pendularni ili sinusoidalni pokus).

##### 1.4.1 Obrtajni (rotacijski) pokus po Bárányu

Obrtajni pokus po Bárányu predstavlja obrtajni koncept ispitivanja VOR-a. Obrtajni stolac rotacijski ubrzava oko vertikalne osi do predeterminirane vršne brzine dok se ne postigne konstantna brzina. Vršne brzine tipično iznose od 60°/s do 240°/s. Veće brzine rotacije korisne su u lateraliziranju moguće hipofunkcije tako što u PKK-u suprotnom smjeru rotacije dolazi do smanjenja frekvencije odašiljanja akcijskih potencijala (inhibicija) i na kraju do potpunog prestanka odašiljanja (tzv. cut off) (20). Pri manjim brzinama (60°/s) moguće je odrediti vremenski raspon prilikom kojeg nistagmus perzistira (vremenska konstanta - vrijeme nakon kojeg spora komponenta brzine očnih pokreta iznosi 37% vršne brzine očnih pokreta) i u slučaju jednostrane vestibularne hipofunkcije odrediti je li postoji kompenzacija (simetrični VOR prirast – eng. gain). Ovdje valja naglasiti kako je najvažnija mjera za procjenu asimetrije desno/lijevo brzina spore komponente nistagmusa.

#### 1.4.2 Sinusoidalno harmonično ubrzanje (*pendularni ili sinusoidalni pokus*)

Sinusoidalno harmonično ubrzanje (SHA) predstavlja sinusoidalni koncept ispitivanja VOR-a. Pri tome obrtajni stolac oscilira različitim frekvencijama (rotira se najprije u jednu stranu, zatim u drugu stranu i tako određeni broj puta). Vršne brzine iznose od 50°/s do 60°/s. Varijable od interesa koje dobivamo ovim ispitivanjem jesu prirast (eng. gain – brzina očnih pokreta/brzina rotacije glave), pomak u fazi (razlika u vremenu pojavljivanja vršne brzine očnih pokreta i vršne brzine rotacije glave) i asimetrija između brzine spore komponente nistagmusa prilikom otklona u desnu, odnosno lijevu stranu.

## 2. HIPOTEZA

SHA pokus ima veću osjetljivost i specifičnost od obrtajnog pokusa u otkrivanju jednostranog vestibularnog oštećenja.

## 3. CILJEVI RADA

### Opći cilj

1. Odrediti mogućnosti obrtajnog pokusa i SHA pokusa u određivanju jednostranog vestibularnog oštećenja.

### Specifični ciljevi

1. Odrediti specifičnost i osjetljivost obrtajnog pokusa u određivanju jednostranog vestibularnog oštećenja.
2. Odrediti parametre SHA pokusa (prirast, pomak u fazi, simetrija) koji doprinose određivanju jednostranog vestibularnog oštećenja te odrediti njihovu osjetljivost i specifičnost.
3. Odrediti model, odnosno koja kombinacija parametara SHA najviše doprinosi u razlikovanju ispitanika s jednostranim vestibularnim oštećenjem od ostalih.
4. Usporediti prediktivnu snagu obrtajnog pokusa i SHA pomoću osjetljivosti, specifičnosti i površina ispod ROC krivulja.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1 Dijagnostička oprema i ispitanici

Podaci se prikupljaju uobičajenom anamnezom uz ciljana pitanja o smetnjama ravnoteže tijekom ambulantnog posjeta našem Centru za sluh i ravnotežu, Klinike za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata. Provodi se planirano videonistagmografsko snimanje koje standardno sadrži toplinski i obrtajni pokus. U našem istraživanju uključujemo još pendularni pokus (Sinusoidal Harmonic Acceleration test), koji se već nalazi u standardnoj bateriji testova na vodećim svjetskim klinikama. Za generiranje podražaja koristi se obrtajni stolac Interacoustics Nydiag 200 u sklopu uređaja za VNG snimanje Interacoustics VN415. Parametri obrtajnog pokusa uključuju početno ubrzanje od  $10^\circ/s^2$  do najveće brzine od  $170^\circ/s$ , trajanja vršne brzine 16 s i naglog usporavanja od  $100^\circ/s^2$ . Parametri pendularnog pokusa uključuju penduliranje frekvencijom okretanja 0.02, 0.04, 0.08, 0.16 i 0.32 Hz. U slučaju prvog pokusa izvode se dva ponavljanja, kod drugog do četvrtog četiri i kod posljednjeg, petog, šest ponavljanja. Dobivena mjerenja pohranjena su i kasnije očitana i analizirana u bazi podataka OtoAccess v1.2.1.

Isključni kriterij je izostanak smetnji ravnoteže te nepotpisani informirani pristanak. Ispitanici su podijeljeni u dvije grupe prema nalazu u toplinskom pokusu (simetrična i asimetrična vestibularna podražljivost) te se uspoređuju nalazi obrtajnog i pendularnog testa između grupa. Vrijednosti toplinskog pokusa smatrane su patološkima ako je asimetrija bila veća od 20% što ukazuje na jednostrano vestibularno oštećenje. Brzina spore komponente postrotatornog nistagmusa koji se bilježi tijekom obrtajnog pokusa uvrštava se u formulu za izračun asimetrije. Razlika veća od 20% smatra se patološkom.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice te djeluje u skladu s načelima Internacionalne konferencije za harmonizaciju (ICH GCP) i Helsinške deklaracije.

### 4.2 Statistička obrada

Statistička obrada podataka učinjena je pomoću SPSS statističkog softvera (IBM® SPSS®, version 25). U opisu ispitanika kontinuirane varijable prikazane su kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija, a kategoričke kao apsolutan broj i postotak unutar skupine. Kontinuirane varijable su ispitane za normalnu distribuciju. Usporedba varijabli između pojedinih skupina učinjena je primjenom Student-t testa i Chi-square testa. Učinjena je ROC analiza za obrtajni pokus i za svaki parametar SHA. Za usporedbu prediktivne snage SHA i obrtajnog pokusa

korištene su površine ispod ROC krivulje (AUC-ROC) te izračuni osjetljivosti i specifičnosti. U identificiranju parametara SHA koji doprinose u određivanju jednostranog vestibularnog oštećenja korišteni su logistički regresijski modeli. Chi-square i Hosmer-Lemeshow test korišteni su kako bi se provjerila značajnost i prilagodba pojedinih modela. Varijable u modelima testirane su na kolinearnost. Diskriminatorski kapacitet pojedinih modela procijenjen je primjenom Harrell c statistike (ekvivalent AUC-ROC krivulja). Statistička značajnost definirana je na razini  $p$  vrijednosti manjoj od 0.05.

## 5. REZULTATI

*Tablica 1* prikazuje karakteristike i distribuciju 41 ispitanika podijeljenih u dvije skupine prema nalazu toplinskog pokusa. Prosječna dob ispitanika iznosila je 50 godina ( $50 \pm 14$ SD). Od prikupljenih ispitanika bilo je 15 muškaraca (37%) i 26 žena (63%). Asimetriju u toplinskom pokusu, odnosno jednostrano vestibularno oštećenje imalo je 17 ispitanika (42%), dok ostalih 24 nije (58%). Nema značajnijih razlika između karakteristika dviju skupina, osim po dobi ( $p = 0.01$ ).

**Tablica 1.** Karakteristike ispitanika prema nalazu toplinskog pokusa.

	Jednostrano vestibularno oštećenje			$p^*$
	Prisutno	Neprisutno	Ukupno	
Dob (godine)				
Raspon	28 - 70	26 - 78	26 - 78	
Prosječna vrijednost $\pm$ SD	$57 \pm 11$	$45 \pm 14$	$50 \pm 14$	0.01
Spol				
Muškarci	6 (35.3)	9 (37.5)	15 (36.6)	0.89
Žene	11 (63.7)	15 (62.5)	26 (63.4)	
Vrtoglavica				
U epizodama	12 (75.0)	21 (87.5)	33 (82.5)	0.31
Kontinuirano	4 (25.0)	3 (12.5)	7 (17.5)	
Zanašanje				
Neodređeno	10 (58.8)	15 (62.5)	25 (61.0)	0.81
U jednu stranu	7 (41.2)	9 (37.5)	16 (39.0)	
Smetnje ravnoteže prilikom posjeta				
Ne	13 (76.5)	16 (66.7)	29 (70.7)	0.50
Da	4 (23.5)	8 (33.3)	12 (29.3)	
Vrtoglavca potaknuta				
Kretnjama	10 (62.5)	12 (52.2)	22 (56.4)	0.32
Spontano	6 (37.5)	8 (34.8)	14 (35.9)	
Oboje	0 (0)	3 (13)	3 (7.7)	
Gubitak sluha <sup>a</sup>				
Ne	13 (76.5)	19 (79.2)	32 (78.0)	0.84
Da	4 (23.5)	5 (20.8)	9 (22.0)	
Šum <sup>a</sup>				
Ne	7 (41.2)	11 (45.8)	18 (43.9)	0.77
Da	10 (5.8)	13 (54.2)	23 (56.1)	

**Tablica 1.** Nastavak.

Mučnina <sup>a</sup>					
Ne	9 (52.9)	9 (37.5)	18 (43.9)	0.33	
Da	8 (47.1)	15 (62.5)	23 (56.1)		
Povraćanje <sup>a</sup>					
Ne	13 (76.5)	18 (75.0)	31 (75.6)	0.91	
Da	4 (23.5)	6 (25.0)	10 (24.4)		
Migrena <sup>a</sup>					
Ne	14 (82.4)	20 (83.3)	34 (82.9)	0.93	
Da	3 (17.6)	4 (16.7)	7 (17.1)		
Psihijatrijski simptomi <sup>a</sup>					
Ne	15 (88.2)	21 (87.5)	36 (87.8)	0.94	
Da	2 (11.8)	3 (12.5)	5 (12.2)		
Nedavna trauma					
Ne	16 (94.1)	19 (79.2)	35 (85.4)	0.18	
Da	1 (5.9)	5 (20.8)	6 (14.6)		
Pušač					
Ne	14 (82.4)	15 (62.5)	29 (70.7)	0.17	
Da	3 (17.6)	9 (37.5)	12 (29.3)		
Arterijski tlak <sup>+</sup> (mmHg)					
Sistolički	127 ± 18	125 ± 16	126 ± 17	0.82	
Dijastolički	79 ± 10	79 ± 9	79 ± 9	0.99	

Kategorijske varijable prikazane su kao broj (postotak)

Kontinuirane varijable prikazane su kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

<sup>a</sup>Za kategoričke varijable korišten je Chi-square test, a za kontinuirane nezavisni Student-t test

<sup>+</sup>Simptom prisutan barem jednom prilikom vrtoglavice

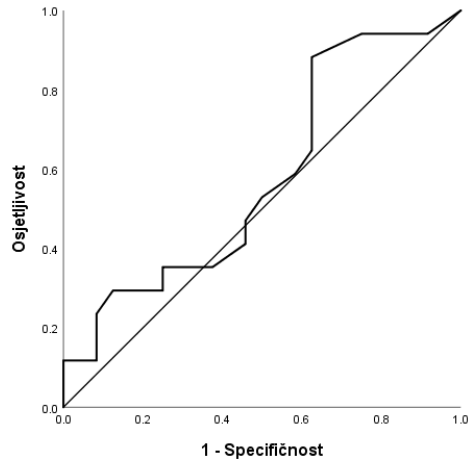
<sup>+</sup>Arterijski tlak izmjeren doma

**Tablica 2** prikazuje raspodjelu ispitanika s obzirom na jednostrano vestibularno oštećenje i asimetriju u obrtajnom pokusu. Od 17 ispitanika s jednostranim vestibularnim oštećenjem obrtajni pokus pokazao je asimetriju, odnosno patološke vrijednosti u 5 ispitanika te ih je 12 lažno negativno, dok je od 24 ispitanika bez takvog oštećenja obrtajni pokus registrirao 21, a 3 su lažno pozitivna. U određivanju jednostranog vestibularnog oštećenja, najbolja procjena osjetljivosti obrtajnog pokusa iznosi 29% (95% CI; 8 - 50%), a specifičnosti 88% (95% CI; 74 - 99%).

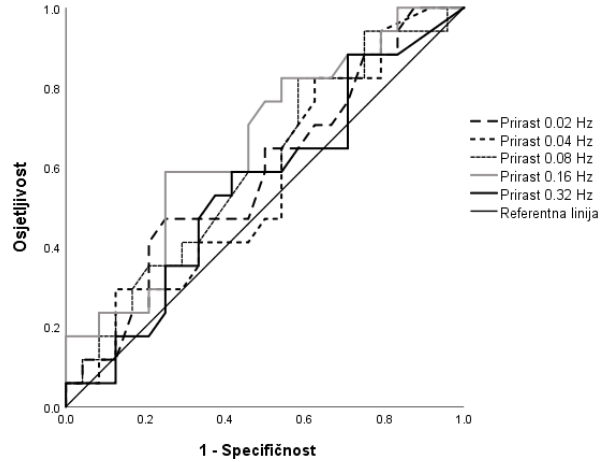
**Tablica 2.** Raspodjela ispitanika s obzirom na rezultate toplinskog i obrtajnog pokusa.

		Jednostrano vestibularno oštećenje		Ukupno
		Prisutno	Neprisutno	
Obrtajni pokus	Pozitivan (asimetrija)	5	3	8
	Negativan (simetrija)	12	21	33
Ukupno		17	24	41

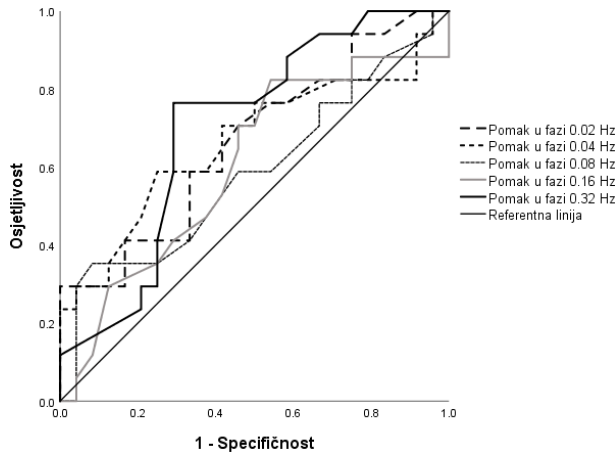
**Slika 2** prikazuje ROC krivulje za simetriju obrtajnog pokusa te prirast, pomak u fazi i simetriju SHA za pet različitih frekvencija za predviđanje jednostranog vestibularnog oštećenja. U **tablici 3** nalaze se površine ispod ROC krivulje (eng. AUC – area under the ROC curve) te *p* vrijednosti za svaku navedenu varijablu koje se dobiju pojedinim pokusom.



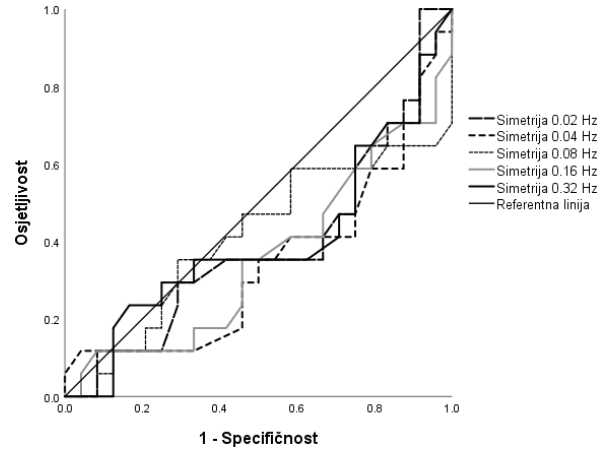
**A**



**B**



**C**



**D**

**Slika 2.** ROC krivulje za usporedbu obrtajnog pokusa i SHA u predviđanju jednostranog vestibularnog oštećenja. **A** – Obrtajni pokus, simetrija; **B** – SHA, prirast; **C** – SHA, pomak u fazi; **D** – SHA, simetrija.

Simetrija obrtajnog pokusa nije se pokazala kao dobar prediktivni parametar, odnosno površina ispod ROC krivulje je bliže vrijednosti 0.5 (AUC-ROC 0.58; 95% CI 0.40 – 0.76;  $p = 0.40$ ). U SHA značajni prediktivni parametar je pomak u fazi za frekvenciju 0.32 Hz (AUC-ROC 0.70; 95% CI 0.54 - 0.86;  $p = 0.03$ ), dok se za prirast pri 0.16 Hz (AUC-ROC 0.66; 95% CI 0.49 - 0.83, pomak u fazi pri 0.02 Hz i 0.04 Hz (AUC-ROC 0.67; 95% CI 0.50 - 0.84 i AUC-ROC 0.66; 95% CI 0.49 - 0.84) bilježi trend koji ukazuje na mogući doprinos u određivanju jednostranog vestibularnog oštećenja. Simetrija u SHA nije se pokazala kao prediktivni parametar niti za jednu frekvenciju u



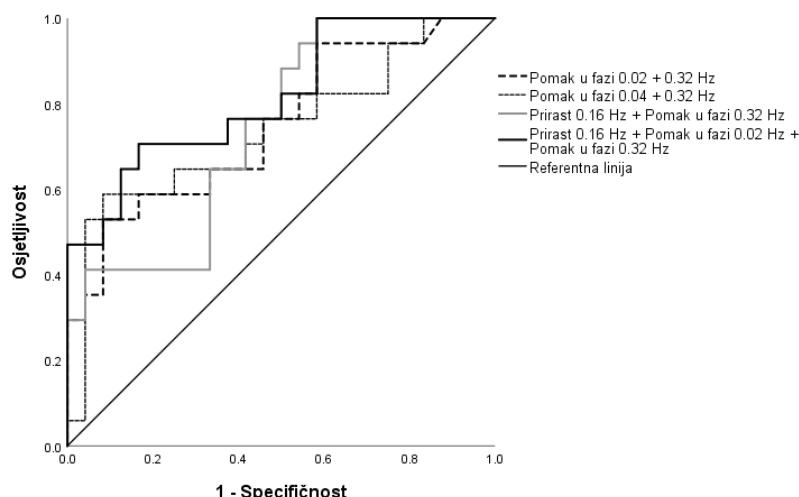
određivanju je li postoji ili ne postoji jednostrano vestibularno oštećenje ( $AUC < 0.5$ ;  $p > 0.05$ ). Odabirom optimalne granične vrijednosti koja iznosi  $-10.5^\circ$  za SHA parametar pomak u fazi 0.32 Hz, najbolja procjena osjetljivosti iznosi 77% (95% CI 57 – 97%), a specifičnosti 71% (95% CI 53 – 89%).

**Tablica 3.** Površina ispod ROC krivulje za parametre obrtajnog pokusa i SHA.

	Površina* (95%CI)	<i>p</i>
Obrtajni pokus, asimetrija	0.58 (0.40 - 0.76)	0.40
SHA, prirast		
0.02 Hz	0.58 (0.41 - 0.76)	0.37
0.04 Hz	0.56 (0.38 - 0.74)	0.50
0.08 Hz	0.60 (0.42 - 0.78)	0.28
0.16 Hz	0.66 (0.49 - 0.83)	0.09
0.32 Hz	0.55 (0.37 - 0.73)	0.59
SHA, pomak u fazi		
0.02 Hz	0.67 (0.50 - 0.84)	0.07
0.04 Hz	0.66 (0.49 - 0.84)	0.08
0.08 Hz	0.59 (0.40 - 0.77)	0.35
0.16 Hz	0.60 (0.42 - 0.79)	0.26
0.32 Hz	0.70 (0.54 - 0.86)	0.03
SHA, simetrija		
0.02 Hz	0.39 (0.21 - 0.57)	0.23
0.04 Hz	0.34 (0.17 - 0.52)	0.09
0.08 Hz	0.41 (0.22 - 0.60)	0.33
0.16 Hz	0.36 (0.18 - 0.53)	0.12
0.32 Hz	0.40 (0.21 - 0.58)	0.27

\*Ispod ROC krivulje, eng. AUC

U određivanju modela, odnosno koja kombinacija parametara SHA najviše doprinosi u razlikovanju ispitanika s jednostranim vestibularnim oštećenjem od ostalih, korišteni su logistički regresijski modeli. Nije bilo kolinearnosti između varijabli u modelima te ja svaki parametar nezavisan prediktor u odnosu na ostale varijable ( $p < 0.05$ ). *Tablica 4* prikazuje vrijednosti *c* statistike za modele koji najbolje pristaju uz podatke (Chi-square  $p < 0.05$ ; Hosmer-Lemeshow test  $> 0.05$ ), dok su na *slici 3* prikazane ROC krivulje za usporedbu različitih logističkih regresijskih modela u predviđanju jednostranog vestibularnog oštećenja. U razlikovanju jednostranog vestibularnog oštećenja kao najbolji model pokazala se kombinacija sljedećih parametara: prirast 0.16 Hz, pomak u fazi 0.02 Hz i pomak u fazi 0.32 Hz (AUC-ROC 0.82; 95% CI 0.68 - 0.95;  $p < 0.001$ ). Drugu najbolju kombinaciju predstavljaju sljedeći parametri: pomak u fazi 0.02 i 0.32 Hz (AUC-ROC 0.75; 95% CI 0.59 - 0.90;  $p = 0.007$ ). U modelima s četiri ili više parametara dolazi do značajne kolinearnosti između varijabli i gubi se statistička značajnost, stoga ti modeli nisu uključeni.



**Slika 3.** ROC krivulje za usporedbu različitih logističkih regresijskih modela u određivanju vestibularnog oštećenja u ispitanika s asimetrijom u toplinskom pokusu.

**Tablica 4.** Usporedba c statistike različitih logističkih modela za pojedine parametre SHA-e.

Model	C statistika (95%CI)	p
Pomak u fazi 0.02 + 0.32 Hz	0.75 (0.59 – 0.90)	0.007
Pomak u fazi 0.04 + 0.32 Hz	0.74 (0.57 – 0.90)	0.010
Prirast 0.16 Hz + Pomak u fazi 0.32 Hz	0.73 (0.59 – 0.89)	0.009
Prirast 0.16 Hz + Pomak u fazi 0.02 + 0.32 Hz	0.82 (0.68 – 0.95)	< 0.001

## 6. RASPRAVA

Smetnje ravnoteže mogu predstavljati veliki problem za pacijenta te njen uzrok može biti ozbiljne prirode (npr. cerebrovaskularni inzult, tumor u stražnjoj lubanjskoj jami). Uloženi su brojni napori kako bi se pronašao pouzdan način utvrđivanja vestibularnog oštećenja te su provedene mnoge studije kojima se nastojalo utvrditi preciznost pokusa u obrtajnom stolcu u određivanju takvih oštećenja.

U određivanju jednostranog vestibularnog oštećenja obrtajni pokus pokazao je malu osjetljivost (29%), što je i očekivano, jer se obrtajnim pokusom obostrano podražuju PKK-i (lateralizacija nije potupna), dok se toplinskim pokusom svaki PKK podražuje zasebno te je lateralizacija potpuna. Specifičnost obrtajnog testa bila je značajno veća (88%).

U SHA pokusu značajni prediktivni parametar bio je pomak u fazi za frekvenciju 0.32 Hz te AUC-ROC približno iznosi 0.7. Inače se kao testove s dobrim diskriminacijskim mogućnostima u dijagnosticiranju pacijenta sa ili bez bolesti smatraju oni testovi koji imaju AUC-ROC veći od 0.7 i što je vrijednost bliža 1 test je osjetljiviji i specifičniji. U SHA testu za prirast nistagmičkog odgovora kod 0.16 Hz, pomak u fazi 0.02 i 0.04 Hz pokazao se trend prema dobrim dijagnostičkim mogućnostima te je za statističku značajnost potreban veći broj ispitanika. *Ahmed i sur.* (21) pokazali su kako su najbolji prediktivni parametri SHA u određivanju perifernog vestibularnog oštećenja bili prirast pri 0.025 Hz (AUC-ROC, 0.62; 95% CI 0.54 - 0.70) i pomak u fazi pri 0.025 Hz (AUC-ROC, 0.58; 95% CI 0.50 - 0.66). Simetrija u SHA nije se pokazala kao prediktivni parametar niti za jednu frekvenciju u određivanju postoji li jednostrano vestibularno oštećenje ili ne. *Hamid* (22) je pokazao kako asimetrija u SHA može detektirati stranu jednostranog vestibularnog oštećenja, ali samo kada je pomak u fazi abnormalan te stoga simetrija (asimetrija) kao samostalan parametar SHA ne može utvrditi postoji li jednostrano vestibularno oštećenje ili ne te je potrebno simetriju promatrati u odnosu na prirast i pomak u fazi.

Odabirom optimalne granične vrijednosti za SHA parametar pomak u fazi pri 0.32 Hz, najbolja procjena osjetljivosti iznosi 77%, a specifičnosti 71%. Osjetljivost je značajno veća u odnosu na obrtajni pokus (29%), međutim za specifičnost se ne može utvrditi razlika jer su intervali pouzdanosti značajno široki i preklapaju se – razlika ne postoji ili ako razlika postoji potreban je veći broj ispitanika kako bi se to sa sigurnošću utvrdilo. AUC-ROC za pomak u fazi pri 0.32 Hz je veći od AUC-ROC za obrtajni pokus (0.70 naspram 0.58) što ukazuje na veću prediktivnu snagu samo jednog parametra SHA u odnosu na obrtajni pokus.

Kombinacijom više parametara SHA dobivaju se veće prediktivne mogućnosti testa, a najbolja se pokazala kombinacija sljedećih parametara: prirast pri 0.16 Hz, pomak u fazi pri 0.02 i pomak u fazi pri 0.32 Hz. Ovaj model ima veće dijagnostičke mogućnosti u određivanju jednostranog vestibularnog oštećenja (AUC-ROC 0.82), međutim ostaje pitanje kako te parametre zajednički interpretirati i naposljetku donijeti odluku je li jednostrano vestibularno oštećenje postoji ili ne.

## 7. ZAKLJUČCI

SHA ima veću osjetljivost od obrtajnog pokusa u određivanju jednostranog vestibularnog oštećenja, međutim za specifičnost se ne može sa sigurnošću utvrditi je li postoji razlika između ta dva pokusa te je potreban veći broj ispitanika. Kombinacijom različitih parametara SHA dobiva se još veći prediktivni kapacitet (AUC-ROC 0.82) u razlučivanju pacijenata koji imaju ili nemaju jednostrano vestibularno oštećenje, odnosno postoji određena dijagnostička snaga sadržana u

kombinaciji pojedinih parametara, međutim c statistika (ekvivalent AUC-ROC) nam ne govori o tome kako kombinaciju tih paramtera ispravno tumačiti u donošenju konačne dijagnoze te je potrebno provesti još istraživanja kako bi se takvo što utvrdilo. SHA se pokazao kao osjetljiviji test u odnosu na obrtajni, međutim hipotezu se ne može prihvatiti jer se isto ne može tvrditi za specifičnost.

## **8. ZAHVALE**

Zahvaljujem Mihaelu Riesu na mentorstvu i velikoj pomoći u izradi diplomskog rada. Uvelike zahvaljujem medicinskim sestrama i tehničarima što su strpljivo i marljivo prikupljali ispitanike.

## **9. LITERATURA**

1. Fetter M. Vestibulo-ocular reflex. *Dev Ophthalmol.* 2007;40:35-51.
2. Sherman KR, Keller EL. Vestibulo-ocular reflexes of adventitiously and congenitally blind adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986 Jul;27(7):1154-9.
3. OpenStac College, Anatomy & Physiology, Connexions Web site [slika s interneta]. 2013 Jun 19 [pristupljeno 13.2.2021.]. Dostupno na: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:1419\\_Vestibulo-Ocular\\_Reflex.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:1419_Vestibulo-Ocular_Reflex.jpg)
4. Bronstein AM, Patel M, Arshad Q. A brief review of the clinical anatomy of the vestibular-ocular connections-how much do we know? *Eye (Lond).* 2015 Feb;29(2):163-70.
5. Lisberger SG, Pavelko TA, Broussard DM. Responses during eye movements of brain stem neurons that receive monosynaptic inhibition from the flocculus and ventral paraflocculus in monkeys. *J Neurophysiol* 1994 Aug;72(2):909-27.
6. Fife TD, Tusa RJ, Furman JM, Zee DS, Frohman E, Baloh RW, Hain T, Goebel J, Demer J, Eviatar L. Assessment: vestibular testing techniques in adults and children: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000 Nov 28;55(10):1431-41.

7. Eckhardt-Henn A, Breuer P, Thomalske C, Hoffmann SO, Hopf HC. Anxiety disorders and other psychiatric subgroups in patients complaining of dizziness. *J Anxiety Disord.* 2003;17(4):369-88.
8. Cha YH, Lee H, Santell LS, Baloh RW. Association of benign recurrent vertigo and migraine in 208 patients. *Cephalalgia.* 2009 May;29(5):550-5.
9. Takahashi M, Okada Y, Saito A, Takei Y, Tomizawa I, Uyama K, Takeuti I, Kanzaki J. Roles of head, gaze, and spatial orientation in the production of oscillopsia. *1990-1991J Vestib Res.* 1(3):215-22.
10. Kaminski HJ, Leigh RJ. International Symposium for Therapy of Ocular Motility and Related Visual Disturbances. *Neurology.* 1997 May;48(5):1178-84.
11. Guinand N, Pijnenburg M, Janssen M, Kingma H. Visual acuity while walking and oscillopsia severity in healthy subjects and patients with unilateral and bilateral vestibular function loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Mar;138(3):301-6.
12. Lambert S, Sigrist A, Delaspre O, Pelizzone M, Guyot JP. Measurement of dynamic visual acuity in patients with vestibular areflexia. *Acta Otolaryngol.* 2010 Jul;130(7):820-3
13. Goldber JM et al. The vestibular System: A Sixth Sense. Published to Oxford Scholarship Online: May-12.2012. p.1-86. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780195167085.001.0001
14. Saadat D, O'Leary DP, Pulec JL, Kitano H. Comparison of vestibular autorotation and caloric testing. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995 Sep;113(3):215-22. doi: 10.1016/S0194-5998(95)70109-5.
15. Rubin W, Brookler KH. *Dizziness: Etiologic Approach to Management.* Stuttgart, Germany: Thieme Medical Publishers, 1991:5Y16
16. Shepard NT, Telian SA, eds. *Practical Management of the Balance Disorder Patient.* San Diego, CA: Singular Publishing Group, Inc., 1996

17. Zalewski CK, McCaslin DL, Carlson ML. Rotary Chair Testing. In: Babu S, Schutt CA, Bojrab DI. Diagnosis and Treatment of Vestibular Disorders. Springer International Publishing. 2019; str. 75-98.
18. Lalsa S P. Objective Evaluation of Patients with Vestibular Disorders. Glob J Oto. 2017;7(4): 555716. DOI: 10.19080/GJO.201707.07.555716.
19. Gimmon Y, Schubert MC. Vestibular Testing-Rotary Chair and Dynamic Visual Acuity Tests. Adv Otorhinolaryngol. 2019;82:39-46. doi: 10.1159/000490270.
20. Goldberg JM, Fernandez C: Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. I. Resting discharged response to constant angular accelerations. J Neurophysiol 1971;34:635-660.
21. Ahmed MF, Goebel JA, Sinks BC. Caloric test versus rotational sinusoidal harmonic acceleration and step-velocity tests in patients with and without suspected peripheral vestibulopathy. Otol Neurotol. 2009 Sep;30(6):800-5. doi: 10.1097/MAO.0b013e3181b0d02d.
22. Hamid MA. Clinical value of sinusoidal harmonic acceleration test results. Site of lesion and side of lesion. Neurol Clin. 1990 May;8(2):287-95

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Zagrebu 1996. Živim na Željezničkoj koloniji od djetinjstva. Završio sam osnovnu školu Antuna Gustava Matoša 2011. i XV. gimnaziju 2015. Upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2015. Kroz obrazovanje u srednjoj školi stekao sam znanje i iskustvo u području matematike i informatike. Na medicinskom fakultetu angažirao sam se kao demonstrator na Zavodu za anatomiju, Zavodu za histologiju i embriologiju te sam bio demonstrator iz predmeta Klinička propedeutika. Bio sam član Studentske sekcije za kirurgiju te sam sudjelovao kao instruktor na tečajevima primarne obrade rane te podučavao studente kirurškom šivanju. Član sam studentske sekcije Hrvatskog katoličkog liječničkog društva te sam sudjelovao u aktivnostima sekcije. Sudjelovao sam aktivno na dva kongresa (CROSS 16 i ESH-ISH 2021 Joint meeting in Glasgow). U slobodno vrijeme igram tenis.