

MUDr. Peter JOMBÍK, PhD.

OKULÁRNE VESTIBULÁRNE EVOKOVANÉ MYOGÉNNE POTENCIÁLY

RECENZENTI Prof. MUDr. M. DROBNÝ, DrSc.
Prof. MUDr. Ľ. LISÝ, DrSc.

MUDr. Peter JOMBÍK, PhD.
dizertačná práca 2005

OKULÁRNE VESTIBULÁRNE EVOKOVANÉ MYOGÉNNE POTENCIÁLY

recenzenti: Prof. MUDr. M. DROBNÝ, DrSc.
Prof. MUDr. Ľ. LISÝ, DrSc.

PREDSLOV AUTORA

Náš výskum vestibulookulárnych reflexných odpovedí na akustické a vibračné stimuly sme začali v roku 1999. Rukopis prvej štúdie sme ponúkli na recenziu JNNP v lete 2003. Takmer priebežne so zhromažďovaním dát pre prvú štúdiu, alebo v krátkej následnosti na to prebiehali aj naše ďalšie výskumy. Ich výsledkom boli rukopisy našich ďalších dvoch publikácií. V tomto období sme predpokladali, že reflexné pohyby očí na vibračné aj akustické stimuly by mohli mať dostatočnú amplitúdu na to, aby mohli byť registrované v priemernom elektrookulograme. To ovplyvnilo nami volené metódy registrácie ako aj našu interpretáciu výsledkov. Neskoršie práce iných autorov však dokázali, že elektrické potenciály registrované v periokulárnej oblasti reprezentujú prevažne elektromyografickú aktivitu očných svalov. Teraz začíname byť svedkami veľkého rozmachu výskumu v tejto oblasti vestibulárnej neurofyziológie v celom svete. Z toho dôvodu som považoval za potrebné predstaviť našu prácu v kontexte s neskoršími výsledkami iných autorov ako aj ďalších preliminárných výsledkov z nášho laboratória a iných pracovísk, s ktorými spolupracujeme. Nakoľko ide o problematiku vestibulárneho aparátu, považoval som za vhodné v prvej časti tejto publikácie uviesť krátky prehľad základných aspektov vestibulárnej fyziológie.

PREDHOVOR

Hodnotenie práce MUDr. Petra Jombíka, PhD. do odbornej publikácie

„Na cestu“ monografického diela: „Peter Jombík: Okulárne vestibulárne evokované potenciály“, ako čiastkový korelát činnosti vestibulárnej časti centračného systému telesnej osi človeka.

Do režimu doktorandského štúdia s metodicky rozpracovanou originálnou neinvazívnou vyšetrovacou metódou elektro-okulografie (EOG) na impulzné stimuly v audio-frekvenčnom pásme nastúpil MUDr. Peter Jombík, PhD. s cieľom dopracovať vyšetrovací postup vestibulárnych reflexov vyvolávaných úderom kladivka, opatreného pyezo-kryštálovým generátorom. Konštrukcia generátora umožnila registrovať 2. deriváciu obecného pohybu pre vytvorenie pevného bodu označujúceho začiatok podnetu a vytvárajúceho grafický znak stimulus-artefaktu. Reflexnú, elektrofyziologicky priemernú odpoveď pri údere kladivka na čelo normálnych subjektov porovnával s odpoveďami pacientov pri periférnej vestibulárnej lézii. Vypracoval normu priemerného EOG, ktorý vyvolával úderom reflexného kladivka na processus mastoides (p.m.) normálneho človeka, ale aj EOG tónom aplikovaným na p.m. normálnej osoby. Odpovede EOG vyvolával aj úderom reflexného kladivka na inion vestibulárne normálneho človeka a EOG provokoval 125Hz tónom, aplikovaným na inion normálnej osoby, podobne aj odpovede EOG pri aplikácii uvedených stimulov na glabelu. Získané normálne odpovede porovnával s odpoveďami, získanými pri vestibulárnej deaferentácii (po operácii neurinómu n. VIII), ale aj so záznamom odpovedí registrovaných na mŕtvoľe, aby si overil, či elektro-fyziologická grafická odpoveď nie je artefakt vyvolaný preneseným tlmeným sínusovým kmitom úderu kladivka. Uvedenými vyšetreniami dokázal identifikovať deaferentáciu vestibulárnych pulzov, ktorá sa prejaví na priemerných krivkách poklesom amplitúdy evokovaných odpovedí. Identifikácia porúch vestibulárneho systému je nie len riešením prostej senzorickej funkcie, ale aj porúch zložitého základného kognitívneho systému, pomocou ktorého sa ľudský jedinec učí orientovať v trojrozmernom priestore, ovplyvňovanom gravitačným poľom Zeme. Táto súčasť kognitívnych funkcií tvorí základ kognície vlastného tela, „implicitného uvedomovania“ si jeho súčastí. Porucha kognície priestoru vedie k obcej neglekcii v priestore a k nepravým vestibulárnym prejavom – (SII zóna pravého parietálneho laloka).

Svojím vyšetrovacím postupom dokázal upútať aj redakčné rady zahraničných odborných periodík s primerane vysokým „impakt faktorom“, v ktorých publikoval 2 práce a tretia práca, ktorá bola akceptovaná „J Vest Res“ je v štádiu tlače. Jednoduchým metodickým postupom dokázal na pozadí kontroly očných pohybov mono-okulárnu reguláciu, ale zároveň sa dá vycítiť z práce „výrazná pohľadová – gaze control regulácia“ pohľadových centier (nc. para-abducens, pohľadové centrum frontálne, okcipitálne a mnohé iné, ktoré postupne objavuje fMRI). Táto regulačná mašinéria je však pomalá. Rýchle reflexné regulačné okruhy by mohli byť súčasťou, ak nie podstatou „centračných mikropohybov očí“, ktoré v 70-tich rokoch minulého storočia rozpracovával Prof. Selzer, Rakúsko.

Autor diela je vzdelaný, pracovitý a zanietený neurológ, ktorý presvedčil redakčné rady zahraničných odborných periodík, vystrojených vysokým impakt-faktorom, spolu s prísny-mi oponentmi o validite vyšetrovacej metódy, ktorá prináša výsledky porovnateľné s vý-sledkami renomovaných, metodicky špičkovito vybavených vestibulologických pracovísk v zahraničí. Za túto úroveň mu patrí uznanie, úcta, ale aj skutočnosť, že práca bola podkla-dom pre obhájenie vedecko – akademickej hodnosti PhD. Jeho kognitívna úroveň mu bola impulzom aj pre publikáciu krstného odborného diela s vestibulologickou tematikou, ktorá metodicky, ale aj interpretačne prekonáva a inovuje klasické vestibulologické poznatky a ich interpretácie. Pri štúdiu a spracovávaní vestibulologickej problematiky dosiahol významnú úroveň odborného a vedeckého poznania, ktorá dosahuje kvality postgraduálneho učiteľa. Vie pracovať samostatne, analyzovať problémy z najrozličnejších aspektov a vie si nájsť cestu k renomovaným odborníkom v oblasti, ktorá je jeho záujmovou doménou.

V Martine dňa 22.9.2008

Prof. MUDr. Michal Drobný, DrSc.
predseda SOK pre vedný odbor 52-12-9 neurológia

Recenzný posudok na knižnú publikáciu MUDr. P. Jombíka, PhD.

Názov: Okulárne vestibulárne evokované myogénne potenciály.

Autor knižky podáva súčasný prehľad anatómie a fyziológie vestibulárneho aparátu ako aj jeho prepojenia na okohybný systém. Navyše, prezentuje hlavne metodiku vyšetrenia a výsledky vlastných štúdií vestibulo-okulárnych reflexov. Práca je ilustrovaná názornými obrázkami. Prezentovaná odborná téma nie je doposiaľ zastúpená v domácej odbornej literatúre. Poskytuje podklady pre štúdium tejto významnej interdisciplinárnej oblasti tak pre študentov medicíny ako aj lekárov v odbore neurológia, otorinolaryngológia a oftalmológia. Kvalitu jeho publikovaných prác z tejto oblasti medicíny v zahraničnej literatúre pozitívne posúdili aj významní odborníci v zahraničí.

Publikáciu považuje za cenný prínos pre skvalitnenie diagnostiky vestibulárnych porúch u nás.

V Bratislave 3. 10. 2008

Prof. MUDr. Ľ. Lisý, DrSc.

OBSAH

PREDSLOV AUTORA	3
PREDHOVOR	5
I. ÚVOD	9
II. ANATÓMIA A FYZIOLOGIA VESTIBULÁRNEHO SYSTÉMU	11
PREHĽAD FYLOGENÉZY, MORFOLOGIE A FYZIOLOGIE PERIFÉRNEHO VESTIBULÁRNEHO APARÁTU	11
Fylogénéza vestibulárneho aparátu	11
Obaly a tekutiny labyrintu	11
Vláskové bunky	12
Aferentná a eferentá inervácia	14
Receptorové orgány vestibulárneho aparátu	16
Semicirkulárne kanály	17
Otolitové orgány	20
Aferentné kódovanie signálu	21
III. CENTRÁLNY VESTIBULÁRNY SYSTÉM	23
VESTIBULOOKULÁRNE REFLEXY	23
Náčrt anatómie	23
Klasifikácia vestibulárnych reflexov	24
Vestibulookulárne reflexy – všeobecná charakteristika	24
Angulárny vestibulookulárny reflex	26
Lineárne vestibulookulárne reflexy	29
Akútna a chronická vestibulárna deaferentácia	32
Organizácia okulárnej motoriky v trojrozmernom priestore	34
IV. ĎALŠIE ASPEKTY OKULÁRNEJ MOTORIKY VO VZŤAHU K VESTIBULOOKULÁRNYM REFLEXOM	35
VIZUÁLNE RIADENÁ OKULOMOTORIKA	35
CERVIKÁLNE REFLEXY	36
INTERAKCIE VESTIBULÁRNEHO, VIZUÁLNEHO A CERVIKÁLNEHO SYSTÉMU	37
EFEKTORY OKULÁRNEJ MOTORIKY	39
BINOKULÁRNA INERVÁCIA	41
V. VESTIBULÁRNE REFLEXNÉ ODPOVEDE NA STIMULY V AUDIOFREKVENČNOM PÁSME	42
VESTIBULOCERVIKÁLNE REFLEXNÉ ODPOVEDE NA IMPUZNÉ STIMULY V AUDIOFREKVENČNOM PÁSME (cVEMP)	42
„VESTIBULO-COLLIC REFLEX“	42

VI. VESTIBULOOKULÁRNE REFLEXNÉ ODPOVEDE NA IMPUZNÉ STIMULY V AUDIOFREKVENČNOM PÁSME (oVEMP)	45
ÚVOD	45
MATERIÁL A METODIKA	49
VÝSLEDKY	51
DISKUSIA	56
ZÁVER	70
VII. LITERATÚRA	71

I. ÚVOD

Závraty a poruchy rovnováhy sú veľmi častým klinickým problémom. Epidemiologické prieskumy ukazujú, že 15 až 30 % ľudí v niektorom období života trpí týmito problémami v takej intenzite, aby vyhľadalo lekára.¹ Incidencia závrátov v USA je 5,5 % čo predstavuje vznik symptómu závrátov u viac ako 15 miliónov ľudí ročne.² Prevalencia výrazne narastá s vekom (1-35%) a podľa niektorých štúdií po 70-tom roku života trpí poruchami rovnováhy až 50-60% tejto populácie.³⁻⁷ Podľa iných prieskumov sa závraty nad 75. rokom života stávajú najčastejším prezentujúcim symptómom v primárnej starostlivosti.⁸ V tejto vekovej skupine výrazne narastá aj závažnosť sociálnych dopadov spôsobených zvýšenou incidenciou úrazov v dôsledku pádov pri poruche rovnováhy a závratoch a s tým súvisiaca morbidita, mortalita, sociálna závislosť a izolácia.⁹⁻¹² Ďalej sa zistilo, že u 70% pacientov závraty pretrvávajú dlhšie ako dva týždne a u 63% sa rekurentné symptómy objavujú aj po troch mesiacoch.¹³

Rovnovážny systém je komplexný multisenzorický systém, ktorý využíva **vizuálnu**, **somatosenzorickú** (hlavne **proprioceptívnu**), **vestibulárnu** aferentáciu ako aj vstupy zo **somatických graviceptorov** v dutých viscerálnych orgánoch. Jeho úlohou je zabezpečiť:

- 1./ jasný vizuálny obraz okolitého prostredia pri pohyboch hlavy a tela
- 2./ stabilizovať a korigovať ťažisko tela vo vzpriamenej polohe, hlavne pri stojí ako aj pri aktívnom a pasívnom pohybe, prípadne aktivovať náležité motorické vzorce t.j. obranné reflexy, ktoré v prípade neodvratiteľného pádu majú zabrániť zraneniu;
- 3./ poskytnúť informácie centrálnemu nervovému systému o polohe hlavy a tela vzhľadom na gravitačný alebo gravitoinerciálny vektor, a tým zabezpečiť orientáciu v trojrozmernom priestore v klude aj pri pohybe.

Hlavnými eferentnými systémami, ktoré zabezpečujú **stabilitu retinálneho obrazu** sú vestibulookulárne reflexy a vizuálne riadená okulomotorika. Čiastočne sa na tejto úlohe podieľajú aj cervikookulárne reflexy. **Udržiavanie rovnováhy** v stojí a pri lokomócií je značne komplexný proces, na ktorom sa zúčastňujú vestibulospinálne reflexy v kooperácii s reflexmi a motorickými programami, ktoré sú realizované na spinálnej, kmeňovej, cerebellárnej, diencephalickej a kortikálnej úrovni. Nakoniec orientácia v trojrozmernom priestore, vedomá percepcia vertikály a pohybu sú realizované na úrovni mozgovej kôry. Táto funkcia si vyžaduje multimodalitné spracovanie informácií, na ktorej sa zúčastňujú viaceré kortikálne oblasti, a preto pravdepodobne neexistuje primárny vestibulárny kortex. Tento názor podporujú aj výsledky elektrofyziologických štúdií, lebo dokazujú multisenzorické vlastnosti neurónov v tzv. vestibulárnych kortikálnych oblastiach. Ich cytoarchitektonická štruktúra je bližšia multisenzorickej, alebo senzoricomotorickej, než unimodálnej kôre. Napriek tomu, že funkčné zobrazovacie metódy poukazujú na dominantnú úlohu parietoinzulárneho vestibulárneho kortexu, jeho neuróny sa zúčastňujú aj na vizuálnych a okulomotorických funkciách.^{14,15}

Vyššie načrtnutá zložitosť rovnovážneho systému ako aj samotného vestibulárneho aparátu je príčinou, prečo klinické vyšetrenie tak často nedáva uspokojivú odpoveď na patogenézu závratov alebo porúch rovnováhy, ktoré pacient prezentuje lekárovi. Aj keď v posledných dekádach došlo k obrovskému rozmachu vývoja viacerých sofistikovaných zobrazovacích metód, pre diagnostiku väčšiny porúch periférneho a často aj centrálneho vestibulárneho aparátu sú tieto techniky málo senzitívne. Citlivosť fyziologických a funkčných metód aj v ich konvenčnej forme je lepšia. Napriek tomu tieto laboratórne metódy, ktoré sú navyše na Slovensku málo dostupné, dokážu objasniť príčinu len u časti porúch.

Obtiažnu diagnostiku výstižne ilustruje vývoj poznatkov o patogenéze a liečbe benígneho paroxyzmálneho polohového vertiga. Prvá publikovaná správa pochádza od Adlera, ktorý v roku 1897 popísal kazuistiky niekoľkých prípadov. Prvý detailný popis ochorenia poskytol v r. 1921 Barany a prvú správu o polohovacom manévri Borries v r. 1925. Trvalo takmer tri dekády, kým v roku 1952 Dix a Hallpike popísali 100 prípadov s uvedeným ochorením, navrhli príslušný provokačný manéver, ako aj doteraz používaný názov ochorenia. Až po takmer ďalších dvoch dekádach v r. 1969 Schuknecht formuloval hypotézu cupulolithiázy. V r. 1980 Brandt a Daroff navrhli viac menej nešpecifický, aj keď účinný spôsob rehabilitačnej liečby. Špecifické patogenetické formy liečby boli vyvinuté na prelome 80. a 90. rokov Semontom a Epleyom.^{16,17} Až potom dochádza k širšej akceptácii tejto nozologickej jednotky, pričom príznaky uvedeného ochorenia boli ešte nedávno a občas aj v súčasnosti pripisované vertebrobazilárnej insuficiencii, cervikogénnemu vertigu, prípadne všeličomu inému. Podľa nedávnej nemeckej štúdie je úplne nesprávne diagnostikovaných až 30% pacientov a u 45% je diagnóza len suponovaná. Až 42% podstúpi CT alebo MRI vyšetrenie mozgu a 28% Dopplerovu ultrasonografiu, ktoré sú väčšinou nepotrebné, ale len 31% neurológov 16% otológov a 2% internistov a všeobecných lekárov vykoná u pacientov diagnostický polohovací manéver. Viac ako 81% týchto pacientov je preto nakoniec nesprávne liečených. Podľa severoamerickej štúdie náklady na zdravotnícku starostlivosť u pacientov s touto diagnózou predstavujú až 2000\$ v priemere na každý jednotlivý prípad a väčšina z nich predstavuje platby za nepotrebné diagnostické a terapeutické postupy.¹⁸ Nebolo by sa čomu diviť, ak by sa jednalo o zriedkavé ochorenie, ale benígne paroxyzmálne polohové vertigo je najčastejšou príčinou vestibulárneho vertiga vôbec. Podľa štúdií zo začiatku 90. rokov, sa incidencia odhadovala na 64/100 000/rok, ochorenie je však pravdepodobne podstatne častejšie.^{19,20} Napríklad u geriatrických pacientov, ktorí boli poukázaní na oto-neurologické vyšetrenie, sa táto diagnóza zistila v 34 percentách.²¹

II. ANATÓMIA A FYZIOLOGIA VESTIBULÁRNEHO SYSTÉMU

PREHĽAD FYLOGENÉZY, MORFOLÓGIE A FYZIOLOGIE PERIFÉRNEHO VESTIBULÁRNEHO APARÁTU

Fylogenéza vestibulárneho aparátu

Orgány špecializované na detekciu síl akcelerácie sú fylogeneticky veľmi staré. Chýbajú len u rastlín a u jednobunkových živočíšnych organizmov. Napriek tomu aj mnohobunkové rastliny prejavujú tzv. **geotropizmus**, založený pravdepodobne na **denzitnom gradiente** určitých nediferencovaných zložiek organizmu v dôsledku pôsobenia gravitácie. Špecializovaný orgán s vláskovými bunkami určený na vnímanie gravitácie tzv. **statocysta** sa objavuje už u bigastrulovaných živočíchov ako sú medúzy asi pred 600 miliónmi rokov. Primitívny receptor sprostredkujúci kinetický reflex sa vyvinul naviac už u morských sasaniek. Ich špecializované vláskové bunky vnímajú vibrácie spôsobené pohybom drobnej koristi v ich blízkosti a prostredníctvom jednoduchého neuronálneho prepojenia aktivujú príhlivé bunky. Vrchol vývoja dosahujú periférne vestibulárne orgány u moderných čelustnatých rýb pred 100 miliónmi rokov. Ryby nemajú dostatočne vyvinuté ostatné senzorické systémy, ako sú zrak, propiocepcia a hmat a preto ich orientácia v priestore je viac závislá na labyrinte ako u vyšších stavovcov. V ďalšom fylogenetickom vývoji dochádza už len k relatívne malým zmenám periférneho vestibulárneho aparátu, ale v súlade s vývojom u ostatných aferentných systémov sa progresívne zvyšuje komplexnosť centrálného vestibulárneho systému a jeho prepojení. Primárnymi senzorickými orgánmi uhlového pohybu u stavovcov sú tri semicirkulárne kanály. Relatívna poloha rovin kanálikov sa u rôznych druhov mení, ale u primátov ich roviny zvierajú približne pravý uhol. Percepciu lineárnych síl zabezpečujú otolitové orgány, sacculus a utriculus.

U niektorých stavovcov dynamické rozpätie senzitivity a reakčného pásma kanálikov rozširuje ďalší orgán, papilla neglecta a funkciu otolitových orgánov dopĺňa lagena.^{14,22}

Obaly a tekutiny labyrintu

Vestibulárne receptory sú uzavreté v blanitom labyrinte, ktorý je pomocou trabeculárnych filamentov suspendovaný v dutinách kosteného labyrintu spánkovej kosti. Blanitý labyrint naplnený **endolymfou** je kompletne ponorený v **perilymfe**. Separácia týchto tekutín plní dve základné funkcie. Prvá mechanická, minimalizuje vplyv zmien atmosférického tlaku na vnútorné ucho a sprostredkuje inerciálny prenos sily uhlovej akcelerácie na cupulu. Druhá funkcia je biofyzikálna. Chemické zloženie endolymfy s vysokým obsahom K^+ iónov a nízkou koncentráciou Na^+ iónov sa podobá intracelulárnej tekutine. Perilymfa má podobné zloženie ako extracelulárne tekutiny. Perilymfa vzniká filtráciou z krvných ciev vnútorného ucha a čiastočne aj mozgomiechového moku. Endolymfu produkujú marginálne bunky stria vascularis v kochlee a tmavé bunky vestibulárneho labyrintu.

V dôsledku odlišnej koncentrácie katiónov vzniká elektrochemický gradient nevyhnutný pre správnu funkciu vlásokových buniek. Apikálny povrch vlásokových buniek je v kontakte s endolymfou a bazolaterálny s perilymfou. Apikálny elektrochemický gradient je nevyhnutný pre funkciu mechanosenzitívnych transdukčných iónových kanálov stereocílií. Bazolaterálny gradient zabezpečuje vlastnosti frekvenčného ladenia vlásokových buniek, ako aj aferentnú a eferentnú synaptickú transmisiu.^{14,22-24}

Vlásokové bunky

Vlastnými receptormi vestibulárneho aparátu sú vlásokové bunky. Fylogeneticky mladšie vlásokové bunky **typu II** majú tvar hrušky, pričom synaptické prepojenie s dendritmi primárnych vestibulárnych aferentov zabezpečuje kalichovitý synaptický terminál, ktorý pokrýva väčšinu bazolaterálneho povrchu bunky. Tieto bunky nemajú priamu eferentnú inerváciu. Fylogeneticky staršie vlásokové bunky typu I majú cylindrický tvar a aferentné dendrity ako aj eferentné axóny ich kontaktujú synapsami gombíkovitého tvaru. Typ II je koncentrovaný v centrálnej oblasti senzorického epitelu a **typ I** prevláda na periférii. Existuje však určitá medzidruhová variabilita v tejto distribúcii, pričom u cicavcov je táto areolárna separácia menej vyjadrená ako u plazov a vtákov. Nakoniec ryby a obojživelníky majú len fylogeneticky starší typ II vlásokových buniek.^{14,22}

Vlásokové bunky majú typicky 40 až 200 tenších **stereocílií** a jedno hrubšie **kinocílium**, ktoré je lokalizované na periférii tohto zväzku. Tým je zabezpečená **morfologická polarizácia** vlásokových buniek. Dĺžka stereocílií vo zväzku na vrchole vlásokovej bunky postupne, alebo schodovito narastá od periférie až ku kinocílii, ktorá je najdlhšia. Dĺžka cílií je väčšia v periférnych častiach receptného epitelu ako centrálnych. Cílie ampulárnych orgánov kanálikov sú vo všeobecnosti podstatne dlhšie ako cílie vlásokových buniek v makulách sakkula a utrikula. Predpokladá sa, že táto rozdielna dĺžka cílií v jednotlivých vestibulárnych orgánoch môže optimalizovať mechanickú interakciu cílií s okolitými tkanivami a endolymfou a v niektorých prípadoch môže zlepšiť dynamickú odpoveď receptorov v určitom špecifickom frekvenčnom pásme a tým prispievať k ich frekvenčnému ladeniu.²³

Deflexia stereocílií smerom ku kinocílii vyvolá depolarizáciu vlásokovej bunky a deflexia v opačnom smere ju hyperpolarizuje. Tak je zabezpečená **funkčná polarizácia** vestibulárnych receptorov. Pôsobenie síl pozdĺž polarizačnej osi je najefektívnejšie a pokiaľ vektor sily s touto osou zvierá určitý uhol, potom efektivita klesá podľa kosínusovej funkcie. Axálne pôsobiace sily (t.j. sily pôsobiace pozdĺž dlhej osi cílií), ako aj sily orientované v pravom uhle k polarizačnej osi, nemajú žiadny efekt.^{14,22,24,25}

Elektrochemický gradient medzi endolymfou a perilymfou ako aj vlastnosti vlásokových buniek, ktorých apikálna časť je aj v pokoji depolarizovaná sú zodpovedné za **pokojoý prúd**, ktorý tečie medzi apikálnym a bazolaterálnym segmentom buniek. Pri deflexii výbežkov vzniká moduláciou pokojoého prúdu **transdukčný prúd**. Hodnoty elektrického potenciálu sú najvyššie v oblasti vrcholov výbežkov vlásokových buniek.¹⁴

U vlásokových buniek otolitových orgánov boli v oblasti vrcholov cílií zistené iónové kanály. Tieto kanály sa otvárajú zmenou polohy susediacich cílií a sú zodpovedné za mecha-

noelektrický prevod. Otvorenie kanálov je sprostredkované napnutím spojov „tip links“ medzi vrcholmi susediacich cilií pri ich deflexii. Pokojové napnutie týchto spojov, ktoré navyše spätne ovplyvňuje mechanické vlastnosti väzku cilií, by mohlo byť zabezpečené aktívnymi a myozínovými štruktúrami prítomnými v stereociliách. Transdukčný prúd vyvoláva sériu následných zmien v permeabilite iónových kanálov bazolaterálnej membrány s uvoľnením neurotransmitterov. Elektrofyziológické štúdie s použitím intracelulárnych mikroelektrod zistili, že receptorový potenciál vykazuje najvyššiu citlivosť a linearitu pre slabé stimuly. Pri silnejších stimuloch dochádza k saturácii, ktorá je navyše nelineárna. Saturácia je výraznejšia pre inhibičné stimuly s deflexiou stereocilií smerujúcej od kinocílie. Zmeny elektrického napätia v blízkosti vláskových buniek je možné registrovať vo forme **mikrofónneho**, alebo **generátorového potenciálu**. Na rozdiel od akčných potenciálov nervu mikrofónny potenciál nemá refraktérnu periódu a preto dokáže sledovať frekvencie presahujúce niekoľko tisíc Hz. Je tiež vysoko rezistentný voči anoxii.^{14,23}

Anatomická stavba semicirkulárnych kanálov a otolitových orgánov umožňuje optimálny pasívny prevod uhlových a lineárnych síl na výbežky vláskových buniek v makromechanických dimenziách. Tento prevod je však ďalej aktívne modulovaný na mikromechanickej a nanomechanickej úrovni vo vláskových bunkách a ich výbežkoch. Generovanie aktívnych síl zohráva zvlášť významnú úlohu v modulácii senzitivity a selektivity v kochleárnom orgáne. Energia generovaná vláskovými bunkami kochley je tak veľká, že môže byť snímaná vo forme otoakustických emisií. Časť tejto energie je produkovaná **somatickou elektromobilitou** vonkajších vláskových buniek, ktoré majú jedinečnú viacvrstvovú štruktúru bunkovej steny a sú vybavené viacerými kontraktibilnými proteínmi. Významnú úlohu tu zohráva prestin. Keď bol rekombinantný prestin experimentálne zavedený do buniek tkanivovej kultúry obličiek, tieto získali schopnosť kontrahovať sa. Zmeny elektrického náboja pri akustickej stimulácii vyvolávajú morfológické zmeny tvaru vonkajších vláskových buniek. Tie sa kontrahujú pri depolarizácii a predlžujú pri hyperpolarizácii. Uvedené konformačné zmeny spôsobujú posuny bazilárnej membrány a mechanizmom pozitívnej spätnej väzby facilitujú fyziologickú stimuláciu vnútorných vláskových buniek. Vonkajšie vláskové bunky tak zohrávajú úlohu zosilňovača akustickej energie vo vnútornom uchu. Vo vestibulárnych vláskových bunkách je však expresia prestinu podstatne menej vyjadrená, čo je v súlade s absenciou somatickej elektromobility týchto buniek. Ich ciliárne výbežky však kontraktibilné bielkoviny obsahujú, preto môžu vykonávať aktívne flagellárne pohyby. Na začiatku prietoku transdukčného prúdu bola pozorovaná rýchla kontrakcia ciliárnych výbežkov vláskových buniek. Je možné, že vestibulárne receptory sú vybavené modulačným mechanizmom, analogickým tomu, ktorý u cochley zabezpečujú vonkajšie vláskové bunky. Predpokladá sa, že vláskové na periférii sensorického epitelu vyvíjajú ťah na cupulu, prípadne na otolitovú membránu a ovplyvňujú tak odpoveď receptorov v centrálnej zóne. Spojie medzi vrcholmi cilií „tip links“ otolitových vláskových buniek sú mechanicky napínané aj v pokoji, čo ovplyvňuje mechanické vlastnosti väzku cilií a ich senzitivitu. Aktívny pohyb stereocilií pravdepodobne zabezpečujú kontraktilné bielkoviny typu aktínu a myozínu. V súčasnosti nie sú dostupné experimentálne údaje o mikromechanike podstatne dlhších väzkov cilií semicirkulárnych kanálikov.^{14,23}

Aferentná a eferentá inervácia

Aferentnú inerváciu vestibulárnych receptorov zabezpečujú bipolárne gangliové bunky sídliace v **ganglion Scarpae**. Už v gangliu sú separované dve skupiny buniek, ktoré vytvárajú hornú a dolnú vetvu **vestibulárneho nervu**. **Horná vetva** inervuje ampulu horizontálneho a predného vertikálneho semicirkulárneho kanálíka, makulu utricula a anterosuperiornú časť sacculárnej makuly. **Dolná vetva** zabezpečuje aferentáciu z ampuly zadného vertikálneho kanálíka a prevažnej časti maculy saccula. Zväzky nervových vlákien z topicky ohraničených oblastí senzorického epitelu zostávajú spolu v ich celom priebehu, až do vestibulárnych jadier. S veľkou pravdepodobnosťou sa predpokladá, že inervujú skupiny susediacich centrálnych vestibulárnych neurónov. Z uvedeného vyplýva, podobná topická reprezentácia vestibulárnych receptorov v centrálnom nervovom systéme, ako majú jednotlivé časti bazilárnej membrány cochley v jadrách sluchového nervu.

Morfologicky sa rozlišujú tri základné typy vestibulárnych aferentov. **Hrubé aferenty** inervujú prevažne centrálnu časť senzorického epitelu. Jeden aferentný dendrit svojim kalichovým terminálom naväzuje spojenie s jednou, alebo niekoľkými vláskovými bunkami typu I. **Tenké aferenty** majú široké terminálne rozvetvenie, pričom kontaktujú veľký počet vláskových buniek typu II, ako aj rozsiahlejšie oblasti senzorického epitelu viac na periférii. Synaptické zakončenia tenkých aferentov sú gombíkovité. Ďalší, **prechodný typ aferentov** predstavujú dimorfické dendrity, ktoré vytvárajú tak kalichovité synapsy na vláskových bunkách typu I, ako aj gombíkové synapsy na vláskových bunkách typu II. Tento typ má rovnomernejšiu distribúciu v porovnaní s predchádzajúcimi a je medzi aferentmi proporci-^{14,22} onálne najviac zastúpený.

V r. 1932 Hoagland zistil, že v aferentných nervoch laterálnej línie rýb je generovaná neustála **spontánna aktivita**. Toto zistenie bolo neskôr postupne potvrdené aj u ostatných aferentov vláskových buniek a predstavuje jeden zo základných objavov v senzorickej fyziológii.^{14,22,24-27} Mechanizmus zodpovedný za spontánnu aktivitu vestibulárnych aferentov zatiaľ nie je kompletne objasnený. Jej význam spočíva v tom, že umožňuje vestibulárnym aferentom obojsmerné odpovede v zmysle zvýšenia frekvencie výbojov pri excitačných a jej zníženia pri inhibičných stimuloch. Takýto typ odpovedí umožňuje prakticky eliminovať senzorický prah a poskytuje zdroj pre posturálny tonus. Frekvencia spontánnej aktivity vestibulárnych aferentov varíruje u rôznych živočíšnych druhov a v závislosti od typu receptora. Je vyššia u aferentov semicirkulárnych kanálikov, ako otolitových orgánov. V primárnych aferentoch kanálikov u cicavcov dosahuje hodnotu asi 90 akčných potenciálov za sekundu a najnižšia je u niektorých aferentov cochleárneho nervu s 1-2 výbojmi za sekundu. Táto spontánna aktivita v aferentoch vestibulárneho nervu je modulovaná, depolarizáciou a hyperpolarizáciou membránového potenciálu vláskových buniek. Stimuly spojené s deflexiou stereocílií smerom ku kinocílií vyvolajú zvýšenie frekvencie výbojov v aferentoch, kým opačné stimuly zníženie frekvencie. Vzhľadom na nelineárny transdukčný mechanizmus vláskových buniek, neprekvapuje, že modulácia výbojov akčných potenciálov primárnych vestibulárnych aferentov je tiež nelineárna. Excitačné stimuly môžu zvýšiť frekvenciu výbojov až na 400 za sekundu, ale inhibičné ju môžu znížiť maximálne na nulu.

Za konverziu postsynaptickej depolarizácie na sériu akčných potenciálov je zodpovedný tzv. kódovač vzruchov „**spike encoder**“ aferentného terminálu. Zistila sa kauzálna závislosť medzi pravidelnosťou výboja primárnych vestibulárnych aferentov a citlivosťou kódovača vzruchov voči synaptickým vstupom ako aj externe aplikovaným elektrickým prúdom.^{14,22}

„Spike encoder“ pravdepodobne určuje základné fyziologické vlastnosti primárnych vestibulárnych aferentov. Na základe pravidelnosti frekvencie generovania akčných potenciálov rozlišujeme dva typy vestibulárnych aferentov. Pravidelnosť, či nepravidelnosť generovania akčných potenciálov v aferentoch charakterizuje ich variačný koeficient. Ten je definovaný ako pomer štandardnej deviácie frekvencie vzhľadom na priemernú frekvenciu generovania akčných potenciálov. Na základe fyziologických pozorovaní bola hraničná hodnota tohoto koeficientu definovaná na úrovni pomeru 0,1. Primárne vestibulárne aferenty s variačným koeficientom vyšším ako je uvedená hraničná hodnota označujeme ako **nepravidelné aferenty**, naopak tie s nižším ako je táto hodnota ako **pravidelné**.^{14,22} Vo všeobecnosti platí, že citlivosť primárnych aferentov je nepriamo úmerná pravidelnosti frekvencie výbojov v stave pokoja. Výnimkou sú nepravidelné aferenty semicirkulárnych kanálikov s kalichovitými terminálmi v centrálnych častiach ampullárnej cistry. Predpokladá sa, že úlohou týchto nepravidelných aferentov je rozšírenie dynamického rozsahu odpovedí, nakoľko v dôsledku zvýšeného prahu nemusia byť saturované ani pri pohyboch hlavy veľkej rýchlosti. Aferenty s kalichovitými terminálmi na vláskových bunkách typu I v centrálnych zónach senzorického epitelu majú nepravidelnú frekvenciu výboja. Aferenty s gombíkovitými terminálmi na vláskových bunkách typu II inervujúce perifériu senzorického epitelu majú pravidelnú frekvenciu výboja. Fyziologické vlastnosti dimorfných aferentov závisia od toho, ktorú časť epitelu inervujú. Axóny z centrálnych častí sú nepravidelné, naopak tie, ktoré inervujú perifériu majú pravidelnú frekvenciu výboja. Ďalšími dôležitými charakteristikami, ktorými sa odlišujú nepravidelné a pravidelné aferenty je ich schopnosť generovať odpovede fázického, alebo tonického typu, ako aj ich tendencia k adaptácii voči stimulom. Fázický typ odpovedí nepravidelných aferentov nekopíruje verne charakteristiky stimulov, naopak tu dochádza k iniciálnemu akcentovaniu odpovedí tak na excitačné ako aj inhibičné stimuly, s následnou rýchlou habituáciou. Naopak pravidelné aferenty majú schopnosť verne kopírovať charakteristiky aj dlhotrvajúcich monotónnych stimulov, ako je napríklad registrácia gravitačnej akcelerácie pri statickej polohe hlavy. V dôsledku toho majú aferenty s pravidelnou frekvenciou výboja veľmi široké lineárne operačné pásmo, čo je dôležité pre zabezpečenie niektorých funkcií vestibulookulárneho reflexu.

Prehľad fyziologických odlišností pravidelných a nepravidelných primárnych vestibulárnych aferentov je uvedený v nasledujúcej tabuľke.^{14,22,24,26-28}

Tabuľka 1. Fyziologické charakteristiky primárnych vestibulárnych aferentov s nepravidelnou a pravidelnou frekvenciou výboja.

Nepravidelné aferenty	Pravidelné aferenty
Hrubé a stredne veľké axóny s kalichovitými, alebo dimorfnými terminálnymi zakončeniami v centrálnych zónach senzorického epitelu.	Stredne veľké a tenké axóny zakončené dimorfnými, alebo gombíkovitými terminálami v periférnej časti senzorického epitelu.
Dynamika odpovedí má fázicko-tonický charakter, včítane citlivosti voči rýchlosti vychýlenia cupuly, alebo posunu otolitovej membrány (s výnimkou kalichovitých jednotiek inervujúcich cristae ampullares semicirkulárnych kanálov, ktoré majú napriek nepravidelnej frekvencii výboja zvýšený prah citlivosti).	Dynamika odpovedí tonického charakteru, podobná tej, ktorá je predvídateľná na báze makromechaniky recepcných orgánov (semicirkulárnych kanálov a otolitových orgánov).
Vysoká citlivosť voči silám uhlovej, alebo lineárnej akcelerácie pôsobiacej na hlavu.	Nízka citlivosť voči angulárnym a lineárnym silám.
Veľké odpovede na elektrickú stimuláciu eferentných axónov.	Malé prípadne chýbajúce odpovede na elektrickú stimuláciu eferentných nervov.
Nízky prah citlivosti voči stimulom tranzientného charakteru a vysoké odpovede vyvolané konštantným galvanickým prúdom aplikovaným v perilymfatickom priestore.	Vysoký prah citlivosti na galvanickú stimuláciu s nízkymi odpoveďami.

Eferentné axóny vytvárajú axónosomatické synapsy na vláskových bunkách typu II, ako aj na dendritoch aferentov oboch typov vláskových buniek. Na rozdiel od inhibičného vplyvu na sluchovú aferentáciu v eferentnej inervácii vestibulárnych receptorov prevažuje excitačný efekt, ktorý sa prejavuje zvýšením frekvencie pokojového výboja vestibulárnych aferentov. Vestibulárne aferenty s nepravidelnou frekvenciou výboja sú ovplyvnené vo väčšej miere ako tie, ktorých frekvencia výboja je pravidelná a niektoré pravidelné aferenty nie sú eferentnými axónmi ovplyvňované vôbec. Je to logické pokiaľ vezmeme do úvahy nevyhnutnosť zabezpečenia lineárnej nervovej kontroly takých systémov ako je vestibulookulárny reflex.^{14,22,23}

Receptorové orgány vestibulárneho aparátu

Senzorické orgány periférneho vestibulárneho aparátu transformujú sily gravitácie a uhlovej akcelerácie, ktoré pôsobia na hlavu, na biologické signály. Podľa druhého Newtonovho zákona o mechanike sa sila pôsobiaca na vestibulárne receptory rovná súčinu akcelerácie a hmotnosti

$$[F \text{ (kg.m.s}^{-2}\text{)} = \text{m.a}]$$

Nakolko je hmotnosť receptorov konštantná, sila vyvolá vo vestibulárnom labyrinte odovzu, ktorá je úmerná **akcelerácii**. Matematická operácia potrebná pre konverziu hodnoty akcelerácie na hodnotu **posunu** hlavy vyžaduje dve integrácie. Prvá transformácia, ktorá poskytuje údaj o **rýchlosti** pohybu hlavy sa uskutočňuje sčasti v periférnych vestibulárnych orgánoch. Druhú vykonáva centrálny vestibulárny systém.

Monitorovanie uhlových a lineárnych síl zabezpečujú vestibulárne orgány uložené v dutinách kosteného labyrintu pyramídy spánkovej kosti. Schopnosť makúl a cristae vykonávať túto funkciu spočíva v ich anatomickej konfigurácii a fyzikálnych vlastnostiach. Trabeculárne filamenty pritom zabezpečujú pevné zakotvenie blanitého labyrintu v spánkovej kosti. Dá sa preto očakávať, že gravitačná aj inerciálna akcelerácia, ktorá pôsobí na temporálnu kosť je identická s tou, ktorej sú vystavené receptory vestibulárneho labyrintu.^{14,23}

Semicirkulárne kanály

Semicirkulárne kanáliky sú prstencovité blanité trubičky, ktoré vytvárajú približne dve tretiny obvodu kružnice o priemere 6,5 mm. Ich lúmen u ľudí má priemer asi 0,4 mm. Roviny semicirkulárnych kanálikov sú usporiadané tak, že vytvárajú približne pravouhlý súradnicový systém. Šesť kanálikov na oboch stranách hlavy tvorí tri koplanárne recipročne aranžované páry. Koplanárne páry tvoria oba horizontálne kanáliky, ipsilaterálny predný kanálik s kontralaterálnym zadným a ipsilaterálny zadný s kontralaterálnym predným kanálikom. Horizontálny kanálik zvisia s horizontálnou rovinou približne 30 stupňový uhol, ktorý je otvorený rostrálne. Vertikálne kanáliky sú navzájom približne kolmé, pričom predný kanál smeruje mediolaterálne a zadný nadol a laterálne okolo utricula.^{14,24,29} Presné merania dokazujú, že kanáliky nie sú navzájom celkom kolmo orientované a nie sú ani perfektne koplanárne. Navyše existuje značná interindividuálna variabilita v orientácii rovín jednotlivých kanálikov. Takmer u 90% ľudí sa horizontálne kanáliky nenachádzajú v identickej rovine, u 70% sa ich roviny skláňajú laterálnym smerom nadol a u 20% laterálne nahor.^{30,31} Priemerná hodnota rostrálnym smerom otvoreného uhla, ktorý zvisia zadný semicirkulárny kanál s Reidovou líniou je 68 stupňov, táto konfigurácia však vykazuje značné rozdiely. Pri štandardnej deviacii 8 stupňov to znamená rozpätie individuálnych hodnôt od 54 do 82 stupňov.^{32,33} V dôsledku odchýliek od pravouhlej konfigurácie a neúplnej koplanarity, akýkoľvek uhlový pohyb stimuluje minimálne dva páry a obvyčajne všetky tri páry semicirkulárnych kanálikov.^{14,24}

V rozšírenej ampullárnej časti kanálikov sa nachádza **crista ampullaris** so senzorickým epitelom, ktorá je orientovaná priečne na os kanálika. Výbežky vláskových buniek zasahujú do cupuly. **Cupula** je tvorená želatínovou hmotou a kompletne prehrádza lúmen ampully. Pri fyziologických presunoch endolymfy spôsobených uhlovým pohybom hlavy sa cupula deformuje viac v strede a menej na okrajoch. Relatívne menší posun cupuly v oblasti výbežkov vláskových buniek nasvedčuje tomu, že rozhodujúcim stimulom pre vláskové bunky nie je ani tak posun cílií, ako skôr strihové napätie medzi susediacimi cíliárnymi výbežkami. Orgán je pritom štruktúrovaný tak, že zabezpečuje, aby najväčšie strihové napätie bolo lokalizované v oblasti výbežkov vláskových buniek. Makromechanické modely, ktoré budú popísané nižšie, dokážu predvídať len volumetrický posun cupuly, nie však strihové napätie vznikajúce v jej vnútri. Pri nízkych frekvenciách stimulácie sa dá očakávať, že strihové napätie bude lineárne úmerné posunu cupuly. Ale pri vysokých frekvenciách môže cupulárna mikromechanika viesť k frekvenčne závislým fázovým posunom medzi pohybom cílií vláskových buniek a vychýlením cupuly. Navyše sa predpokladá, že distribúcia síl strihového napätia nie je pozdĺž povrchu cristy rovnaká. Z toho vyplýva nerovnaké

ovplyvnenie cilií vláskových buniek v rôznych oblastiach cristy. K tejto nerovnomernosti prispieva aj skutočnosť, že cupula má značne nehomogénnu štruktúru. Tieto morfológické vlastnosti môžu tiež zohrávať úlohu v regionálnych rozdieloch pri aktivácii vláskových buniek v rôznych oblastiach senzorického epitelu cristy, ktoré môžu byť navyše závislé na frekvencii stimulácie.²³

Fyziologickým stimulom pre semicirkulárne kanáliky sú sily uhlového zrýchlenia. Hustota cupuly a endolymfy je totožná, preto semicirkulárne kanáliky neodpovedajú na lineárnu akceleráciu. V prípade, že sa vytvorí denzitný gradient, môžu sa aj kanáliky stať receptormi lineárnych síl. Denzitný gradient je v prevažnej miere podkladom pre kalorickú senzitivitu, čo sa využíva v diagnostike vestibulárnych porúch. Pri patologických stavoch sa stáva príčinou rôznych typov periférneho polohového alebo polohovacieho vertiga napríklad pri intoxikácii alkoholom, alebo pri vestibulárnej lithiáze. Uhlové sily vyvolávajú inerciálny pohyb endolymfy. Tuhosť stien membrán labyrintu je o jeden rád vyššia ako tuhosť cupuly, preto sa dá predpokladať a bolo to aj experimentálne dokázané, že tlakové gradienty v lúmene kanála a ampully budú podstatne viac deformovať vlastnú cupulu, ako ductus membranosus labyrintu. V extrémnych situáciách, ako sú veľké akcelerácie, chirurgické manipulácie, alebo dehiscencia kanálov, však môže aj deformácia blanitých stien labyrintu zohrávať úlohu pri stimulácii vláskových buniek.²²⁻²⁴

Malé rozmery kanálikov zaručujú, že inerciálny pohyb endolymfy bude vždy len longitudinálny. Ak by bol systém jednotlivých kanálikov izolovaný, dalo by sa očakávať, že pohyb endolymfy bude úmerný kosínusu uhla, ktorý rovina pohybu zviera s rovinou kanáliku. V dôsledku toho, že kanáliky sú prepojené, sa vyššie spomínané kosínusové pravidlo celkom nenaplní a optimálne roviny stimulácie kanálikov sa odchyľujú približne o 10 stupňov.^{22,23}

Fyziologické vlastnosti semicirkulárnych kanálikov sa dajú najjednoduchšie opísať pomocou fyzikálneho modelu torzného kyvadla, ktorý formuloval Steinhäuser. Podľa Newtonovho tretieho princípu mechaniky, musí **uhlová akcelerácia** prekonať viaceré sily aby vyvolala inerciálny pohyb v cupuloendolymfatickom systéme. Prvou je **elastická** sila cupuly **K**, ktorá je úmerná veľkosti jej vychýlenia. Druhou je **viskozita** cupuloendolymfatického systému **C** a tá je úmerná rýchlosti jeho posunu. Poslednou je **inerciálna** sila **M**, daná hmotnosťou tekutiny, ktorá je úmerná akcelerácii vyvolanej v cupuloendolymfatickom systéme. V bežných podmienkach, keď hlava vykonáva približne sínusoidné pohyby vo frekvenčnom pásme niekoľkých Hz, je veľkosť elastických ako aj inerciálnych síl zanedbateľná. Sile pôsobiacej na cupuloendolymfatický systém za týchto okolností oponuje hlavne jeho viskozita a vychýlenie cupuly bude proporcionálne rýchlosti a nie akcelerácii. Týmto spôsobom kanály vykonávajú konverziu senzorickej informácie na úrovni integrácie prvého stupňa. Dynamické frekvenčné operačné pásmo tohto systému charakterizujú časové konštanty. **Dlhá časová konštanta τ_1** , ktorá ohraničuje dolné frekvenčné pásmo, je závislá na pomere viskózneho koeficientu a pružnosti cupuly (**C/K**), sa odhadovala na 5 až 10 sekúnd, podľa novších údajov je jej hodnota u ľudí 13,2 sekundy. **Krátka časová konštanta τ_2** , definovaná pomerom hmotnosti a viskózneho koeficientu (**M/C**), ktorá ohraničuje horné frekvenčné pásmo, má hodnotu 0,003 sekundy podľa starších a 0,006 sekundy podľa novších údajov.

Frekvenčné limity systému sú určené vzťahom:

$$\omega = 1/2\pi\tau$$

kde ω je uhlová frekvencia, π je Ludolfovo číslo a τ časová konštanta. Po dosadení vyššie uvedených hodnôt časových konštánt do vzorca vyplýva, že frekvenčné limity cupuloendolymfatického systému sú 0,012 alebo 0,023 Hz pre nízke frekvencie a 53 alebo 26,5 Hz pre vysoké frekvencie. Vo frekvenčnom pásme vymedzenom dlhou a krátkou časovou konštantou viskozita toku endolymfy mechanicky integruje uhlovú akceleráciu hlavy preto, lebo generuje vychýlenie cupuly, ktoré je úmerné **rýchlosti pohybu hlavy (Obr. 1)**. Odpovede vestibulárneho systému na mechanické stimuly charakterizuje gain t.j. pomer hodnôt amplitúdy odpovede voči amplitúde stimulu a v prípade sínusových stimulov aj fáza, ktorá odráža časový profil odpovedí vzhľadom na stimuly. Pritom frekvenčné pásmo, v ktorom bude systém pracovať s optimálnym zosilnením a bez fázového skreslenia, bude približne medzi 0,1 a 5 Hz. Pri stimuloch s nižšou frekvenciou ako je dolný frekvenčný limit, je odpoveď atenuovaná hlavne pružnosťou cupuly a systém sa stáva **prevodníkom akcelerácie**. Nad horným frekvenčným limitom budú sily prekonávať zotrvačnosť endolymfy a výstup bude úmerný **posunu hlavy**. Na rozdiel od vyššie popísanej sínusoidnej stimulácie, inerciálna sila spojená s náhlou **krátkou impulznou zmenou uhlovej rýchlosti** vyvolá rýchlu zmenu polohy cupuly, ktorá je ovládaná krátkou časovou konštantou. Po dosiahnutí konštantnej rýchlosti je pozvoľný návrat cupuly do pôvodnej polohy diktovaný dlhou časovou konštantou. Pri stimulácii prolongovanou **konštantnou uhlovou** akceleráciou, inerciálna sila pôsobí po celú dobu trvania stimulu, deflexia cupuly narastá podľa dlhej časovej konštanty a pretrváva, kým stimul pôsobí. Zmeny deflexie cupuly závislé na dlhej časovej konstante majú pritom exponenciálny priebeh.^{14,23,24}

Všetky vláskové bunky cristy semicirkulárneho kanálika sú orientované rovnakým smerom. V horizontálnych kanáloch sú kinocílie orientované mediálne smerom k utriculárnej strane ampully. Vo vertikálnych kanálikoch sú orientované smerom do kanálika a to rostrálne u predných a kaudálne u zadných kanálikov. Opačná morfológická polarizácia spôsobuje, že horizontálne kanály sú excitované ampulopetálnym a vertikálne kanály naopak ampulofugálnym pohybom endolymfy. Morfológická polarizácia a asymetria odpovedí na excitačné a inhibičné stimuly je podkladom **Ewaldových zákonov**, ktoré boli odvodené z experimentálnych pozorovaní na holuboch. Ich formulácia je nasledovná:

1. Reflexné pohyby hlavy aj očí sa dejú vždy v rovine kanála, ktorý je stimulovaný a v smere pohybu endolymfy.

2. Ampulopetálny tok endolymfy v horizontálnom kanále vyvolá vždy väčšiu odpoveď, ako ampulofugálny. Ampulofugálny tok endolymfy vo vertikálnych kanáloch vyvolá vždy väčšiu odpoveď, ako ampulopetálny.

Recipročné usporiadanie komplementárnych párov kanálov kompenzuje asymetrické odpovede individuálnych kanálov a je podkladom pre funkčnú symetriu. Výsledný rozdiel medzi frekvenciou výbojov primárnych aferentov z oboch labyrintov nakoniec mozog interpretuje ako rotáciu hlavy.¹⁴

Otolitové orgány

Každá otolitová **macula** predstavuje senzorickú membránu obsahujúcu receptorové bunky. Jej plocha, ktorá je menšia ako 1 mm^2 nesie na povrchu záťaž, ktorú tvoria kryštáliky uhličitanu vápenatého so špecifickou hmotnosťou približne $2,71 \text{ g/cm}^3$. **Otolity**, v anglosaskej literatúre nazývanej aj „otoconia“, sú inkorporované v povrchovej vrstve otolitovej membrány pozostávajúcej zo siete vlákien a gélovej hmoty mukopolysacharidov. **Macula utriculi** je orientovaná približne v tej istej rovine, ako horizontálny kanálik. **Macula sacculi** je orientovaná v sagitálnej rovine, približne kolmej na rovinu utricula.^{14,22-24}

Aj keď je macula v neutrálnej polohe, v dôsledku tiaže otolitov pôsobí na senzorický epitel axiálna sila, ktorá je produktom **gravitačnej akcelerácie** s približnou hodnotou $9,81 \text{ m/s}^2$ a hmotnosti otolitovej membrány zmenšovanej silou vztlaku otolitovej membrány. Táto axiálna sila však nevyvoláva odpoveď receptorov, pokiaľ pôsobí v osi cílií, lebo vláskové bunky otolitovej membrány odpovedajú len na tangenciálne sily. Pri sklone maculy z neutrálnej polohy vzniká **tangenciálna sila**, ktorej veľkosť je úmerná sínusu uhla, ktorý zvierá vektor gravitačnej akcelerácie s kolmicou voči povrchu otolitovej membrány. Pri **lineárnej inerciálnej**, tzv. „translačnej“ akcelerácii je bezprostredným efektívnym stimulom **gravito-inerciálna akcelerácia**. Intenzita tohto stimulu je priamo úmerná sínusu uhla, ktorý vektor gravitoinerciálnej sily zvierá s kolmicou na otolitovú membránu. Sama gravitoinerciálna akcelerácia je súčtom vektorov gravitácie a inerciálnej akcelerácie, ktorá má voči akcelerácii lineárneho pohybu, ktorý ju vyvolal, opačnú hodnotu (**Obr. 2**).^{14,24,25}

Pri pohybe hlavy sú teda otolity vystavené kombinácii síl gravitácie a lineárnej akcelerácie a majú tendenciu k posunu pozdĺž povrchu maculy. Pohyb otolitov je obmedzovaný **elastickými**, **viskóznymi** a **inerciálnymi** silami, analogicky k silám ovplyvňujúcim pohyb cupuly. De Vries na základe skúmania veľkých sacculárnych otolitov viacerých rýb navrhol model, ktorý je analogický modelu kyvadla popisujúceho makromechanické odpovede cupuloendolymfatického systému. Podľa tohto modelu je pohyb otolitov obmedzený „low pass“ t.j. filtrom s nízkofrekvenčnou priepustnosťou. Posuny otolitov by mali byť podľa tohto modelu najväčšie pri nízkych frekvenciách včítane statickej stimulácie gravitačnou akceleráciou. Pri zvyšovaní frekvencie sa budú znižovať o polovicu pri každom zdvojnásobení stimulačnej frekvencie. Výstup systému je úmerný **akcelerácii**. Časové konštanty otolitových orgánov sú o tri až štyri rády kratšie ako u kanálikov. U ľudí sa **hodnota dlhej časovej konštanty** otolitových orgánov odhaduje na $5 < \tau_1 < 40 \text{ } \mu\text{s}$ a **krátkej** na $0,1 < \tau_2 < 4 \text{ } \mu\text{s}$.^{14,23}

Otolitová masa pozostáva z veľkého množstva otolitových kryštálikov. Maculy otolitových orgánov sú rozdelené na dve polovice, zakrivenou líniou nazývanou **striola**. Zrornosť kryštálikov otolitovej membrány v striolárnej oblasti je jemnejšia ako na periférii. Senzorický epitel, ako aj jeho inervácia majú podobný charakter ako v centrálnych oblastiach senzorického epitelu cristy semicirkulárneho kanálika na jej vrchole. Senzorická organizácia otolitových orgánov je však odlišná od semicirkulárnych kanálov, kde sú všetky vláskové bunky orientované rovnakým smerom, čo im uľahčuje schopnosť určiť smer rotácie. V macule utricula sú kinocílie vláskových buniek orientované proti striole, kým v macule saccula opačným smerom. Nakoľko vláskové bunky otolitových orgánov majú na opačných stra-

nách strioly opačne orientované polarizačné vektory, tangenciálne sily pôsobiace v rovine maculy vyvolávajú opačný efekt v senzorických jednotkách na opačných stranách strioly. Globálny aferentný vstup do mozgu z každej maculy je preto kombináciou excitácie a inhibície. V dôsledku orientácie makúl, ako aj priestorového usporiadania orientačných vektorov vláskových buniek, sú otolitové orgány vybavené schopnosťou poskytnúť kompletnú informáciu o polohe a a lineárnom pohybe hlavy v trojrozmernom priestore.

Všeobecne sa predpokladá, že otolity sú navzájom pevne viazané a makromechanické modely popisujú pohyb otolitovej membrány ako pohyb rigidnej masy. Táto skutočnosť však zatiaľ nebola experimentálne overená. V dôsledku nie celkom homogénnej distribúcie otolitov v membráne, by mohla lineárna akcelerácia vyvolať aj miernu rotáciu otolitovej masy. Teoreticky sa tiež predpokladá možnosť miernej deformácie otolitovej membrány. V dôsledku toho nebude deflexia výbežkov vláskových buniek vo všetkých oblastiach maculy rovnaká. Preto sa dá predpokladať, že smerová citlivosť vláskových buniek makúl bude komplexnejšia, akoby sa dalo očakávať na základe ich priestorovej orientácie a bude mierne závislá aj na frekvencii stimulov. Ku komplikovanosti systému prispieva aj skutočnosť, že poloha otolitových orgánov v lebke leží mimo osi hlavnej, prirodzenej rotácie hlavy. Rotácie hlavy preto generujú aj lineárne **centripetálne** a **tangenciálne** sily, ktoré tiež pôsobia na otolitové receptory.^{14,23} Nakoniec fyzikálny efekt tak statickej gravitačnej akcelerácie pri určitej polohe hlavy, ako aj inerciálnej akcelerácie pri lineárnom pohybe, je na otolitovú membránu ako aj makulárne receptory rovnaký. Ide o tzv. Einsteinov princíp ekvivalencie, podľa ktorého nemôže informácia zo samotného otolitového orgánu umožniť odlíšenie oboch foriem akcelerácie (**Obr. 2**). Zostáva preto na mozgu, aby dekodoval skutočný smer pohybu, alebo určil skutočnú polohu hlavy v trojrozmernom priestore. Predpokladá sa, že sa pritom uplatňuje buď frekvenčná segregácia otolitových vstupov, alebo využitie informácie z kanálikov, nakoľko pohybové stimuly v prirodzených podmienkach sú vždy kombináciou angulárnej, ako aj lineárnej akcelerácie, pričom angulárna akcelerácia môže byť len dynamická.³⁴⁻³⁷ Nakoniec, napriek tomu, že posuny otolitovej membrány utriculárnych makúl na opačných stranách hlavy sú pri statickom úklone hlavy a dynamickej lineárnej translácii v pozdĺž interaurálnej osi rovnaké, súčet vektorov síl, ktoré pôsobia na sacculárne maculy na opačných stranách hlavy je odlišný. CNS by preto mohol na riešenie problému spojeného s princípom ekvivalencie využiť aj simultánnu analýzu utriculárnych a sacculárnych vstupov.³⁸

Aferentné kódovanie signálu

Anatomická stavba vestibulárnych receptorov umožňuje dekompozíciu komplexných akceleračných stimulov na ich individuálne komponenty v trojrozmernom priestore. Každý z týchto komponentov stimuluje určitý orgán, určitú skupinu vláskových buniek a primárnych aferentov. Táto biomechanická špecializácia je zodpovedná za selektivitu vestibulárnych aferentov voči lineárnemu a uhlovému pohybu a zabezpečuje aj priestorové kódovanie smeru akcelerácie. Biomechanické vlastnosti vestibulárnych orgánov sú zodpovedné aj za zmenu časových charakteristík pohybových stimulov a zabezpečujú funkciu primárneho frekvenčného filtra. Prenos vlastného signálu, ako aj jeho dynamika, sú však navyše výz-

namne modifikované na úrovni vláskových buniek, ich synaptických prevodov, ďalej na úrovni primárnych vestibulárnych aferentov a vo vestibulárnych jadrách.^{14, 22-28}

Dynamika odpovedí pravidelných primárnych vestibulárnych aferentov pomerne verne odráža makromechanické charakteristiky reakcie kanálov a otolitov na mechanické stimuly. Zlomová frekvencia, pri ktorej dochádza ku zvýšeniu gain a predbiehaniu fázy, je v oblasti 10-15 Hz. Odpovede majú tonický charakter a aj pri dlhotrvajúcich stimuloch podliehajú len malým zmenám. Odpovede primárnych aferentov s nepravidelnou frekvenciou výboja sa však značne odchyľujú od týchto makromechanických charakteristík. Ich odpovede sú charakterizované progresívnym zvyšovaním gain s predbiehaním fázy pri frekvenciách stimulov presahujúcich 0,5 Hz. Zlomová frekvencia s prudkým zvýraznením tejto deformácie je na úrovni 2 Hz. Odpovede tonických otolitových aferentov sú proporcionálne sile, ktorá na ne bezprostredne pôsobí. Fáziké otolitové aferenty vykazujú dodatočnú senzitivitu voči rýchlosti translácie. U nepravidelných aferentov otolitových orgánov je zlomová frekvencia posunutá o jeden rád nižšie a v rozpätí frekvencií od 0,01 až 2 Hz sa gain zvyšuje až päťnásobne. Odpovede nepravidelných aferentov sú fáziké, so zvýraznením gain na začiatku stimulu a jeho rýchlym poklesom v dôsledku adaptácie, ako aj poklesom frekvencie výboja pod bazálnu úroveň po skončení stimulu a následným pomalým návratom k nej.^{22, 26-28, 39-40}

Naviac sa zistilo, že prenosové charakteristiky primárnych otolitových aferentov s rôznymi polarizačnými vektormi sú odlišné. Pri horizontálnej polohe hlavy na ľavom alebo pravom uchu, keď sa eliminuje pôsobenie gravitačnej sily na receptory saccula, je bazálna frekvencia výboja sacculárnych aferentov z oblastí nad striolou nazývaných aj Z+ vyššia ako u Z- aferentov pod striolou. Rozdiel týchto hodnôt sa vyrovnáva vo vzpriamenej polohe, pri ktorej dochádza k excitácii Z- a inhibícii Z+ aferentov. Fyziologický význam tejto disparity spočíva zrejme v eliminácii vzniku tonickej nerovnováhy v motorických systémoch, ktoré dostávajú informácie z opačne polarizovaných oblastí saccula.²⁵ Zistilo sa, že laterálny úklon hlavy zvýši frekvenciu výboja aj v utriculárnych aferentoch s rostrálne orientovanými polarizačnými vektormi.⁴¹ Experimenty s excentrickou rotáciou ľudí dokazujú, že os vestibulookulárneho reflexu sa prispôsobuje osi gravitoinerciálneho vektora ak centripetálna akcelerácia smeruje k zátylku. Keď však centripetálna akcelerácia smeruje k čelu, tak k tomuto javu u ľudí na rozdiel od opíc nedochádza.³² Preto je možné, že podobné disparity primárnych aferentov s opačne orientovanými polarizačnými vektormi ako v saccule platia u niektorých druhov aj pre utriculus.^{25, 32, 41}

Fyziologická asymetria odpovedí primárnych vestibulárnych aferentov z kanálikov, ktorej podkladom je ich funkčná resp. priestorová polarizácia, sa odráža v Ewaldových zákonoch. Podobné pravidlá platia aj pre primárne aferenty otolitových orgánov. Primárne vestibulárne aferenty preto pracujú ako rektifikátory, s dramatickým zdôraznením excitačných odpovedí. Táto asymetria je ďalej zvýraznená na úrovni centrálnych vestibulárnych neurónov. V centrálnom vestibulárnom systéme dochádza aj k časovej a priestorovej transformácii informácií. V priebehu spracovania informácie tu dochádza naviac buď k akcentácii, alebo potlačeniu informácie primárnych aferentov s rozdielnymi polarizačnými vektormi a to v závislosti na frekvencii stimulu, kontexte a možno aj rozličným spôsobom pre rôzne motorické funkcie.^{14, 24, 42}

III. CENTRÁLNY VESTIBULÁRNY SYSTÉM

VESTIBULOOKULÁRNE REFLEXY

Náčrt anatómie

Primárne vestibulárne aferenty vstupujú do mozgového kmeňa na úrovni **laterálneho** vestibulárneho jadra. Komplex vestibulárnych jadier u ľudí obsahuje asi 200 000 neurónov. Centrálné vestibulárne neuróny získavajú projekcie z 14 000 až 18 000 periférnych axónov. Po vstupe do mozgového kmeňa sa axóny primárnych aferentov vetvia na ascendentné a descendentné vetvy, ktoré vytvárajú synapsy s centrálnymi vestibulárnymi neurónmi. Niektoré končia aj vo vestibulárnom mozočku. Vo všeobecnosti väčšie neuróny vestibulárnych jadier prijímajú labyrintové vstupy prostredníctvom hrubších axónov nepravidelných primárnych vestibulárnych aferentov. Periférne axóny menšieho kalibru náležiacie aferentom s pravidelnou frekvenciou vzruchov kontaktujú menšie neuróny vestibulárnych jadier. Vestibulárne jadrá majú zložité prepojenia navzájom, ipsi a kontralaterálne, s cerebellom, okohybnými jadrami, kmeňovými premotorickými centrami riadiacimi okulárnu motoriku, cerebrálnym kortexom aj spinálnou miechou. Hlavnou úlohou laterálneho vestibulárneho jadra je kontrola vestibulospinálnych reflexov, ale podľa novších poznatkov sa významnou mierou zúčastňuje aj na riadení vestibulárnej okulomotoriky. **Dolné** jadro zohráva úlohu v integrácii signálov z oboch strán, s cerebellom a reticulárnou formáciou. Vestibulookulárne reflexy (VOR) sú sprostredkované a kontrolované hlavne neurónmi **horného, intersticiálneho a mediálneho** vestibulárneho jadra. Popri týchto hlavných jadrách je v ich komplexe možné diferencovať skupiny buniek **F, L, X, Y, Z** a ďalšie. V širšom zmysle k centrálnemu vestibulárnemu systému patria aj ďalšie štruktúry. **Nucleus prepositus hypoglossi** spolu so skupinou neurónov v mediálnom vestibulárnom jadre plnia dôležitú úlohu pri stabilizácii pohľadu. Zabezpečujú funkciu neurálneho integrátora pre horizontálny pohľad a **nucleus interstitialis (Cajal)** plní túto úlohu pre pohľad vo vertikálnom smere. Skupina neurónov **paramediálneho traktu** sprostredkuje „efference copy“ signálov očných pohybov pre flocculus.^{14, 24, 43, 44}

Mnohé z neurónov vestibulárnych jadier zabezpečujúcich horizontálny, alebo vertikálny VOR kódujú nielen príkazy pre rýchlosť, ale aj pre polohu oka. Navyše popri vestibulárnych vstupoch kódujú v rôznej miere aj sakadické a sledovacie signály. Dôležitým bunečným typom je „**position vestibular pause neuron**“, ktorý sprostredkuje disynaptické VOR. Niektoré typy buniek ako „**burst position neuron**“ sú citlivé tak na rýchlosť pohybu hlavy, ako aj oka, zatiaľ čo iné centrálné vestibulookulárne neuróny reagujú len na rýchlosť pohybu hlavy. „**Vestibular only neuron**“ je anatomickým substrátom pre disynaptický „**vestibulo-colic reflex**“. Nakoniec mnohé centrálné vestibulárne neuróny majú duálne projekcie, ktorými sa zúčastňujú tak na generovaní vestibulookulárnych, ako aj vestibulocervikálnych reflexov. Ďalší typ neurónu „**floccular target neuron**“ zabezpečuje pod kontrolou vestibulárneho cerebella adaptáciu vestibulookulárnych reflexov. Náznorným príkladom je adaptácia na šošovky používané pri korekcii refrakčnej chyby oka.^{14, 24, 43, 44}

Klasifikácia vestibulárnych reflexov

Pôvodné klasifikácie vestibulárnych reflexov vychádzali z názoru, že kanály sú kinetickými, otolitové orgány statickými receptormi a s tým súvisel aj zúžený pohľad na ich funkciu. Oba typy aferentov sa podieľajú tak na tonických, ako aj fázických formách reflexných aktivít.

Vestibulárne reflexy je možné zdeliť do troch základných kategórií:

Posturálne reflexy, ich úlohou je zabezpečiť vzpriamenú polohu vzhľadom na gravitačnú vertikálu. Vestibulárne reflexy tohto typu generujú svalové kontrakcie tonického charakteru s antigravitačným efektom. Mnohé z týchto reflexov sa manifestujú na vestibulospinálnej úrovni a ich vestibulookulárnou formou sú „counter roll“ a „counter pitch“. Tieto reflexy sú závislé na otolitových aferentoch.

Kinetické reflexy sa manifestujú fázickými svalovými kontrakciami, zameranými na udržanie rovnováhy a okulárnej stability pri pohyboch a sú sprostredkované tak aferentmi kanálov ako aj otolitových orgánov.

Reflexná regulácia svalového tonusu je závislá tak na aferentácii z kanálikov, ako aj otolitových makúl. Táto úloha vestibulárneho aparátu sa odкрýva a stáva sa klinicky pozorovateľnou pri jednostrannom zlyhaní funkcie v dôsledku vestibulárnej deaferentácie, alebo ako obojstranný deliberačný fenomén v rámci decerebračnej rigidity.¹⁴

Vestibulookulárne reflexy – všeobecná charakteristika

Primárnou úlohou VOR je stabilizácia obrazu na sietnici pri pohyboch hlavy v trojrozmernom priestore a adjustácia vizuálnej vertikály ku gravitačnej vertikále. Z funkčného hľadiska sa VOR delia na dva základné subsystémy, ktoré však vytvárajú interakcie na viacerých úrovniach. Tieto subsystémy tvoria angulárne a lineárne VOR.

Angulárne VOR sú reakciou na tri základné smery rotácie hlavy. Horizontálne rotácie očí sú odpoveďou na rotáciu hlavy okolo dorzoventrálnej Z osi v horizontálnej (**yaw**) rovine, vertikálne rotácie na uhlový pohyb hlavy okolo interaurálnej Y osi v sagitálnej (**pitch**) rovine a torzné pohyby očí na rotácie hlavy okolo rostrocaudálnej X osi vo frontálnej rovine (**roll**). Lineárne, translačné VOR sú reakciami na tri základné smery lineárneho pohybu. Horizontálne rotácie sú odpoveďou na transláciu pozdĺž interaurálnej Y osi (**heave**), vertikálne rotácie na pohyb pozdĺž dorzoventrálnej Z osi (**bob**), a nakoniec vergenčné reakcie vznikajú pri lineárnom pohybe pozdĺž nazooccipitálnej X osi (**surge**). Úklony hlavy vo frontálnej rovine navyše generujú torzné pohyby očí okolo vizuálnej osi.⁴⁴

Priama vestibulookulárna dráha zabezpečuje rýchle disynaptické prepojenie primárnych vestibulárnych aferentov s motorickými neurónmi očných svalov. Vo vestibulárnych jadrách toto reflexné prepojenie sprostredkuje „**position-vestibular-pause neuron**“. Táto priama dráha zabezpečuje rýchle kompenzačné očné pohyby stabilizujúce foveolárne videnie prostredníctvom iniciácie VOR s veľmi krátkou latenciou, menej ako 10 ms. Umožňuje tak okulárnu stabilizáciu skôr, než pomaly pracujúca vizuálne riadená okulárna motorika dokáže vstúpiť do hry. Priama dráha využíva aferentáciu zo semicirkulárnych kanálikov a veľmi pravdepodobne aj otolitových orgánov.^{34,44}

Nepriama vestibulookulárna dráha s pomalšou dynamikou je ďalším významným systémom, vykonávajúcim komplexné funkcie v riadení vestibulárnej okulárnej motoriky. Vzhľadom na jeho fyziologické efekty sa jeden z jej subsystémov označuje ako „**velocity storage integrator**“. Anatomickým substrátom tohto integrátora sú polysynaptické reverberačné okruhy, ktoré využívajú mechanizmus pozitívnej spätnej väzby a zabezpečujú pre centrálny vestibulárny systém funkcie krátkodobej pamäti. „Velocity storage“ predlžuje dlhú časovú konštantu angulárneho VOR nad časový rámec trvania deflexie cupuly. Ďalej zlepšuje výkon angulárneho vestibulookulárneho reflexu pri rotáciách nízkej frekvencie tým, že zvyšuje jeho gain ako aj zmenšuje jeho fázový posun. Potláča postrotačný nystagmus, ktorý sa objavuje pri stimulácii presahujúcej dobu 5-10 sekúnd. Nakoľko optokinetický a vestibulárny systém využívajú spoločný „velocity storage“, jeho funkcia sa prejavuje aj v udržiavaní rýchlosti pohybu očí na konštantnej úrovni pri optokinetickej stimulácii a jej perzistenciu v tme „optokinetic after nystagmus“ (OKAN). Významnou fyziologickou funkciou tohto systému je aj integrácia informácií z kanálov a otolitových orgánov pri generovaní adekvátnych okulárnych motorických odpovedí v trojrozmernom priestore. Prejavuje sa napríklad v prispôbení osi pohybu pomalej fázy indukovaného vestibulárneho aj optokinetického nystagmu pri zmene polohy hlavy vzhľadom na gravitačný vektor. Tieto funkcie vykazujú určité medzidruhové rozdiely a u človeka sú slabšie vyjadrené ako u primátov. Je nápadné, že predĺženie dlhej časovej konštanty angulárneho VOR sa odráža v neurálnej aktivite všetkých centrálnych vestibulárnych neurónov, ale len cieľená lézia určitých oblastí spôsobí jej skrátenie na hodnotu blízku tej, ktorú poskytujú primárne vestibulárne aferenty. Predpokladá sa, že základným anatomickým substrátom tohto systému sú „vestibular-only“ a „vestibular-pause-saccade“ neuróny v rostrálnej časti mediálneho vestibulárneho jadra aj ich komisurálne spoje. Ďalšími dôležitými štruktúrami tohoto vestibulárneho subsystému sú nodulus a uvula. „Velocity storage system“ je závislý na periférnej vestibulárnej aferentácii a ovplyvňujú ho aj cervikálne vstupy. Nedostatočné nabitie „velocity storage“ pri periférnych vestibulárnych poruchách je fyziologickým podkladom pre konvenčné rotačné testy a „head shaking nystagmus“ využívaných v diagnostike periférnych vestibulárnych porúch.^{14, 24, 29, 34, 44}

Informácia, ktorú sprostredkujú primárne vestibulárne aferenty, reprezentuje rýchlosť pohybu, ale okohybné svaly musia dostať aj príkaz o amplitúde pohybu t.j. polohový signál. Aktivita motorického neurónu inervujúceho očný sval vykazuje skutočne fázový posun 90 stupňov v porovnaní so signálom prezentovaným primárnymi vestibulárnymi aferentmi. Konverziu signálu kódujúceho rýchlosť na polohový signál vykonáva „**velocity to position integrator**“ nazývaný aj „**neural integrator**“, pričom jeho neuróny vykonávajú matematickú operáciu v zmysle výpočtu integrálu. Konceptiu neurálneho integrátora, ktorá je v súčasnosti všeobecne akceptovaná, navrhli bioinžinieri Skavenski a Robinson na prelome šesťdesiatych a sedemdesiatych rokov minulého storočia. Jeho lokalizácia ako aj funkčná organizácia sú stále predmetom diskusie. Je možné, že operácia je vykonávaná na úrovni jedného neurónu, ale boli navrhnuté aj modely využívajúce zložitejšie okruhy so spätnou väzbou. Je veľmi pravdepodobné, že túto premotorickú funkciu zabezpečuje tá istá skupina neurónov tak pre vestibulárne, ako aj vizuálne riadenú okulárnu motoriku v príslušnej rovi-

ne. Dokázalo sa, že funkciu integrátora pre očné pohyby v horizontálnej rovine zabezpečujú neuróny, ktoré sa nachádzajú v nucleus prepositus hypoglossi a mediálnom vestibulárnom jadre. Sídлом integrátora pre vertikálne očné pohyby je nucleus interstitialis Cajal. Model predpokladá aj integrátor polohového signálu pre vergenčné očné pohyby, ale jeho anatomická lokalizácia zatiaľ nebola zistená. Predpokladá sa, že cerebellum, konkrétne flocculus a paraflocculus zlepšujú vo svojej podstate nedokonalú efektívnosť kmeňových centier a adaptívnu kontrolu časovej konštanty integrátora.^{34, 44, 45}

Angulárny vestibulookulárny reflex

Angulárny vestibulooculárny reflex je odpoveďou na uhlovú akceleráciu hlavy registrovanú semicirkulárnymi kanálmi. Pokiaľ majú pohyby hlavy malú amplitúdu a sú krátko trvania, os pohľadu je fixovaná v priestore. Pohyby väčšej amplitúdy provokujú nystagmus. **Pomalá fáza nystagmu** predstavuje vlastný angulárny VOR udržiavajúci stabilitu pohľadu v priestore. Je smerovaná opačne ako pohybový stimul, ktorý ju vyvolal, má preto kompenzačný charakter. **Rýchla fáza vestibulárneho nystagmu** opätovne refixuje oči v smere rotácie hlavy. Zabraňuje tomu, aby poloha očí nezostala mimo ich operačného pásma pre adekvátne vizuálne vnímanie okolia a možno aj ich nasmerovanie na oblasť centra záujmu. Jeho smer je antikompenzačný a neurálne okruhy, ktoré ju generujú, majú blízky vzťah k fylogeneticky mladšiemu sakadickému systému.^{14, 24, 44, 46}

Anatomickým substrátom angulárneho VOR je reflexná dráha tvorená tromi neurónmi. Reflex je recipročne organizovaný a adekvátnym stimulom pre CNS je rozdiel frekvencie akčných potenciálov primárnych aferentov v recipročnom systéme koplanárneho páru semicirkulárnych kanálikov. Centrálné usporiadanie rozdiely v periférnej aferentácii ešte zvýrazní. Je to čiastočne aj preto, lebo pokojová frekvencia aktivity sekundárnych vestibulárnych neurónov je podstatne nižšia, ako v primárnych aferentoch. Uhlové zrýchlenie v rovine komplementárneho páru kanálikov vyvolá excitáciu sekundárnych vestibulárnych neurónov typu I vestibulárnych jadier na tej strane, ktorá je v smere akcelerácie a disfacilitáciu na opačnej strane. Vo vestibulárnych jadrách boli identifikované dva druhy neurónov **typu I**. Prvý z nich je excitačný a aktivuje motorické neuróny agonistického páru očných svalov, druhý má inhibičný vplyv na antagonistický pár. Zvýšenie aktivity ipsilaterálnych a súčasné zníženie aktivity kontralaterálnych primárnych aferentoch vyvolá opačný efekt v aktivite centrálnych inhibičných neurónov **typu II**, ktoré sú prostredníctvom komisurálnych spojov pod excitačným vplyvom kontralaterálnych neurónov typu I. Výsledkom je, že primárnymi aferentmi excitované ipsilaterálne neuróny typu I sú navyše ešte dezinhibované, pri súčasnej disfacilitácii zvýšenej inhibícií v kontralaterálnom jadre. Cieľom je kontrakcia agonistických očných svalov „yoked muscles“ pre daný smer rotácie oka so simultánnou relaxáciou antagonistov a pohyb oka približne v rovine podráždeného kanála. Tento systém usporiadania zabezpečuje reflexom vysokú mieru stability a zlepšuje dynamické lineárne rozpätie systému. Spontánna aktivita primárnych vestibulárnych aferentov má za následok, že očné svaly majú neustále určitú úroveň tonickej aktivity a odpovedajú na minimálne zmeny v aktivite periférnych vestibulárnych orgánov.^{14, 24, 44}

Fyziologická a funkčná asymetria periférneho aj centrálneho vestibulárneho systému je podkladom druhého Ewaldovho zákona. Ten sa prejavuje dokonca aj u plne kompenzovanej periférnej vestibulárnej poruchy tým, že na intenzívnejšie stimuly v inhibičnom smere vzhľadom na intaktný kanálik komplementárneho páru, systém nie je schopný generovať adekvátne reflexné vestibulookulárne odpovede. U opíc sa zistilo, že odpoveď na stimuláciu v inhibičnom smere je saturovaná pri akcelerácii 700 stupňov/s².⁴⁷ Pri stimuloch s vyššou akceleráciou je gain vestibulookulárneho reflexu insuficientný. Takéto stimuly vyvolávajú oscilopsiu a vizuálne pozorovateľné refixačné „catch up“ sakády. Táto skutočnosť je podkladom tak klasického „head shaking“ testu, ako aj novších metód, ktoré využívajú impulzné stimuly. Rozdiel medzi nimi spočíva v tom, že „head shaking nystagmus“ je generovaný asymetrickou aktiváciou „velocity storage“ systému, kým „head impulse test“ odráža priamo funkciu oligosynaptického VOR.⁴⁸⁻⁵²

Axóny centrálnych vestibulárnych neurónov, ktoré zabezpečujú prenos signálu k motorickým jadram očných svalov, sa nachádzajú vo **fasciculus longitudinalis medialis**. Vo všeobecnosti platí, že excitačné spoje sú v tomto zväzku uložené kontralaterálne a inhibičné ipsilaterálne. Ďalšie excitačné axóny horizontálneho angulárneho VOR idú cestou **ascendentného Deitersovho traktu** k motorickým neurónom m. recti mediales. Efektormi horizontálneho angulárneho VOR je ipsilaterálny m. rectus lateralis a kontralaterálny rectus medialis, ktoré spôsobujú rotáciu očí smerom od excitovaného kanála. Pri stimulácii koplanárneho páru vertikálnych kanálikov očí vykonávajú okrem príslušnej vertikálnej rotácie aj torzný pohyb okolo vizuálnej osi. Smer tejto torznej zložky očného pohybu je vzhľadom na excitovaný kanálik komplementárneho páru orientovaný vždy opačne. Excitácia predného kanáliku vyvolá kontrakciu ipsilaterálneho m. rectus superior a kontralaterálneho obliquus inferior. Excitácia zadného kanáliku spôsobí kontrakciu ipsilaterálneho m. obliquus superior a kontralaterálneho rectus inferior. Antagonistické páry očných svalov sú simultánne inhibované.^{14,24,44}

Vyššie načrtnutý prehľad organizácie angulárneho VOR a aktivácie očných svalov je však len schematickým zjednodušením podstatne zložitejšieho regulačného systému. Zložitosť kinematiky angulárnych VOR je daná aj tým, že kód kanálov je projekciou uhlovej rýchlosti pohybu hlavy do súradnicového referenčného systému kanálov a tento kód musí byť v centrálnom vestibulárnom systéme **priestorovo transformovaný** na adekvátne kompenzačné očné pohyby. Semicirkulárne kanály nie sú úplne koplanárne, preto každá rotácia hlavy aktivuje minimálne dva páry kanálikov a často všetky tri. Smer ťahu očných svalov nie je úplne zhodný s osou rovín kanálov a naviac rotácia očnej gule pri kontrakcii vertikálnych očných svalov závisí od jej východiskovej polohy v horizontálnom smere. Priame vertikálne svaly spôsobujú rotáciu očnej gule okolo jej horizontálnej osi t.j. vertikálnu dukciu pri jej abdukcii, ale pri addukcii vyvolávajú prevažne torzný pohyb približne okolo vizuálnej osi. U šikmých svalov je to naopak. Os pohybu oka pri aktivácii VOR preto závisí od východiskového postavenia bulbu. Predbežné poznatky naznačujú, že priestorová transformácia sa uskutočňuje konvergenciou signálov z aferentov kanálikov na úrovni vestibulárnych jadier a ich divergenciou na úrovni motorických jadier pre očné svaly. V posledných rokoch sa

tiež zistilo, že prenos sily priamych očných svalov na oko je ovplyvnený myotendinóznymi orgánmi, ktoré vytvárajú akési kladky vo vzdialenosti približne desať milimetrov od úponu svalov na očnú guľu. Tieto kladky, ktoré ovplyvňujú prenos sily očných svalov na bulbus pravdepodobne nie sú len pasívnymi elementmi, nakoľko ich hladké svalstvo je inervované viacerými neurotransmitermi. Sú to katecholamíny, acetylcholíni ako aj NO.^{14, 24, 34, 44}

Kinematika vizuálne riadených očných pohybov sa líši od kinematiky VOR. Poloha oka počas fixácie sa riadi matematickým pravidlom nazývaným **Listingov zákon**. Podľa tohto zákona oko zaujíma akúkoľvek novú pozíciu z pôvodnej referenčnej polohy rotáciou okolo osí, ktoré ležia v jednej rovine oka. Je to približne ekvatoriálna rovina očnej gule vo frontálnej rovine. V prípade, že smer optickej osi v referenčnej polohe je kolmá na túto rovinu, t.j. oko je v primárnej pozícii, tak túto rovinu nazývame Listingovou rovinou. V terciárnych polohách pohľadu t.j. šikmom pohľade dochádza k tzv. falošnej torzii oka. Podľa **Dondersovho zákona** je uhol tejto falošnej torzie špecifický a konštantný pre každý šikmý pohľad. Tento uhol závisí od stupňa horizontálnej a vertikálnej rotácie, bez ohľadu na to ako očná guľa dosiahla danú polohu. Okulárny fixačný systém plne podlieha Listingovmu, aj Dondersovmu zákonu a do značnej miery sa ním riadia aj sakadické a sledovacie očné pohyby. VOR však uniká tomuto pravidlu, lebo musí zabezpečovať stabilitu pohľadu pri pohyboch hlavy v trojrozmernom priestore. Často vykonáva pohyby aj okolo vizuálnej osi, ktorá je kolmá na Listingovu rovinu, t.j. rotácie vo frontálnej rovine tzv. „roll plane“. Okulomotorické reflexy generované vestibulárnym systémom sa preto neriadia Listingovým zákonom.^{34, 44, 53}

Rotačná os hlavy sa nachádza dorzálna od rotačnej osi očí, preto gain angulárneho VOR vykazuje nepriamo úmernú závislosť na vzdialenosti cieľa vizuálnej fixácie a zvyšuje sa v prípade blízkeho objektu. V dôsledku excentrickej pozície orbít vzhľadom na prirodzenú rotačnú os hlavy nielen translačné pohyby, ale aj izolované rotácie hlavy spôsobujú lineárny posun orbít vzhľadom na fixovaný objekt. Tieto geometrické aspekty nadobúdajú dôležitosť pri blízkyh objektoch a vyžadujú nezávislú motorickú kontrolu oboch očí, inak by to spôsobilo disparitu vizuálneho priemetu obrazov na sieťniciach.^{24, 44}

V prípade simultánneho pohybu vizuálneho cieľa v smere pohybu hlavy dochádza k **supresii VOR**. Predpokladalo sa, že tento mechanizmus je viazaný na sledovací systém. Tento názor podporovala závislosť na integrite mozočka ako aj výrazná frekvenčná závislosť. Efektívnosť oboch funkcií výrazne klesá s narastajúcou frekvenciou a už pri frekvencii stimulácie niekoľkých Hz klesá na nulovú hodnotu. Podľa súčasných názorov má mechanizmus supresie vestibulookulárneho reflexu dve zložky. Prvá s krátkou latenciou pod 30 ms má parametrickú povahu nezávislú na vizuálnej späťnej väzbe. Druhá s dlhou latenciou presahujúcou 100 ms by mohla využívať spoločné mechanizmy so sledovacím systémom. Každopádne napriek tomu, že efekt supresie je možné experimentálne pozorovať už po 14 ms, schopnosti tohto mechanizmu inhibovať VOR sú v prvých 50 ms veľmi slabé a vykazujú navyše značnú interindividuálnu variabilitu.^{14, 24, 44, 54}

Reflex ovplyvňuje „**high pass filter**“, ktorý sa prejavuje miernym zvýšením gain v závislosti na narastajúcej frekvencii stimulácie od 0,1 Hz vyššie. Pri optimálnej frekvencii

stimulov v pásme niekoľkých Hz je gain **horizontálnych** a **vertikálnych** komponentov angulárneho VOR blízky hodnote 1.^{14, 24, 29, 34, 55-57} Toto frekvenčné pásmo je jeho fyziologickým operačným pásmom. Pohybom s takouto frekvenciou je hlava vystavovaná pri bežných každodenných aktivitách. Nakoľko vizuálne riadená okulomotorika je značne pomalá, neumožňovala by za týchto podmienok stabilizáciu obrazu na sietnici. Angulárny VOR môže zabezpečovať túto funkciu preto, lebo má veľmi krátku latenciu, ktorá sa podľa rôznych štúdií u ľudí odhaduje na 4 až 16 ms.^{50, 58, 59} Nízky gain reflexu pod týmto frekvenčným pásmom je dokonale suplementovaný vizuálne riadenou okulomotorikou.^{14, 44, 57} Gain **torzného** pohybu oka pri aktivácii VOR vo frontálnej rovine „roll plane“ je však podstatne nižší a dosahuje hodnotu len 0,65. To pravdepodobne svedčí o jeho menšom fyziologickom význame. Skreslenie vizuálneho vnímania pri torznom posune obrazu je menšie, nakoľko sa týka len periférie foveolárnej oblasti, kde je denzita receptorov menšia ako v jej centre. Vizuálny perцепčný systém je tiež lepšie usposobený na kompenzáciu torzných porúch obrazu. Preto bývajú torzné disparity u chorobných stavov pacientmi dobre tolerované a často zostávajú nepovšimnuté napr. Wallenbergov syndróm.^{44, 56}

Lineárne vestibulookulárne reflexy

Lineárne vestibulookulárne reflexy sú odpoveďou na výsledný vektor lineárnej akcelerácie pôsobiacej na hlavu, ktorý je registrovaný otolitovými orgánmi. Ide o súčet vektorov lineárnej inerciálnej t.j. translačnej akcelerácie a statickej gravitačnej akcelerácie. Otolitová aferentácia je podkladom pre dva základné typy lineárneho vestibulookulárneho reflexu a to kompenzačný, alebo translačný VOR a tonický, alebo orientačný VOR.

Žiadny izolovaný očný pohyb nedokáže zabezpečiť stabilizáciu celého zorného poľa. Za stabilizáciu foveolárneho videnia zodpovedá **translačný VOR**.³⁴ Ide o kinetický typ reflexu, ktorý podobne ako angulárny VOR zabezpečuje rýchly pohyb očí resp. pohľadu v kompenzačnom smere. Pri translačnom pohybe môže dochádzať medzi stacionárnym objektom v priestore a vizuálnymi osami oboch očí k podstatne väčším geometrickým zmenám, ako pri uhlovom pohybe. Kompenzačný pohyb očí potrebný na stabilizáciu priemetu stacionárneho objektu na foveolárnu oblasť sietnice, bude preto závisieť na jeho vzdialenosti ako aj smere pohybu. Senzitivita translačného VOR sa preto v závislosti na vzdialenosti sledovaného cieľa dramaticky mení. V prípade vzdialeného objektu v nekonečne, nie je pri translačnom pohybe potrebná žiadna kompenzácia a reflexný pohyb očí je skutočne veľmi malý. So skracujúcou sa vzdialenosťou však senzitivita reflexu a amplitúda očných pohybov výrazne narastá.^{34, 44, 55, 60-70} Predpokladá sa, že riadiacim signálom pre veľkosť reflexnej odpovede očí je v tomto prípade stupeň konvergenencie alebo akomodácia. Pozorovania pri reflexných štúdiách však poukazujú na to, že zvýšenie amplitúdy kompenzačného pohybu očí môže konvergenčný pohyb predchádzať.⁶¹ Lineárny pohyb pozdĺž interaurálnej osi Y, alebo dorzoventrálnej osi Z, pokiaľ objekt vizuálnej fixácie nie je príliš blízko, vyžaduje prevažne konjugované horizontálne, alebo vertikálne rotácie očí okolo osí Z a Y. Na rozdiel od toho však akcelerácia v rostrokaudálnom smere vzhľadom na súradnicovú sústavu hlavy generuje aj vergenčné očné pohyby. Ak sa objekt vizuálnej fixácie pri translačnom pohybe pozdĺž X osi nachádza v strede medzi vizuálnymi osami oboch očí, budú obe oči konver-

govať alebo divergovať v rovnakej miere.^{61,64} Asymetrická poloha fixovaného objektu na vizuálnej osi jedného z očí však vyžaduje disociovaný kompenzačný pohyb, pričom bude vergenčné pohyby vykonávať len kontralaterálne oko. Navyiac v prípade deviácie pohľadu ktorýmkoľvek smerom kompenzácia vyžaduje zvýraznenie tejto deviácie pri pohybe smerom dopredu a jej zníženie pri pohybe opačným smerom.^{61,64} Z vyššie uvedených faktov vyplýva, že geometrické aspekty lineárneho pohybu dopredu alebo dozadu často vyžadujú nezávislú kontrolu oboch očí a platí to aj pre lineárny pohyb v laterálnom smere hlavne pri fixácii blízkeho cieľa.⁴⁴

Zistilo sa, že latencia lineárneho translačného VOR je u opíc podobne krátka ako u angulárneho typu. U ľudí je však jeho priemerná latencia 30 – 40 ms a v porovnaní s angulárnym typom vykazuje značnú interindividuálnu variabilitu 12 – 90 ms.⁶⁵⁻⁷⁰ Jeho krátka latencia u primátov ako aj u niektorých ľudí poukazuje na disynaptické prepojenie, podobne ako v prípade angulárneho reflexu. Je dôvod predpokladať, že angulárny aj lineárny VOR zdieľajú tú istú eferentnú časť reflexného oblúka. Bol by to nakoniec ten najefektívnejší spôsob využitia reflexných okruhov, nakoľko oba reflexy pracujú v rovnakom frekvenčnom pásme.³⁴ Neuroanatomické a fyziologické štúdie dokazujú, že na niektorých centrálnych vestibulookulárnych neurónoch konvergujú tak primárne aferenty z kanálov, ako aj otolitových receptorov. Niektoré z nich menia aktivitu v závislosti na vzdialenosti vizuálneho cieľa a ich aktivita je modulovaná aj pasívnymi a aktívnymi pohybmi hlavy.^{34,42,44,71} Je možné, že vyššie popísaná veľká fyziologická variabilita latencie translačného VOR súvisí s procesmi parametrického nastavenia reflexu vzhľadom k vizuálnemu kontextu. Uchino pritom predpokladá existenciu rýchlej priamej dráhy, ktorá nezávisí od vzdialenosti vizuálnej fixácie, aj keď výsledky experimentálnych štúdií ukazujú, že gain sa v tejto súvislosti mení už na začiatku.⁷² Latencia vestibulárne generovaných reflexných vergenčných pohybov, ktoré sú závislé na otolitovej aferencii je u opíc asi 45 ms.⁷³

Supresia reflexu pri fixácii simultánne sa pohybujúceho objektu, je podobne ako v prípade angulárneho typu počas prvých desiatok až 100 ms slabá a vykazuje značnú interindividuálnu variabilitu.⁷⁰ Dynamiku translačného VOR ovláda „**high pass filter**“, ktorého dolný limit je v porovnaní s angulárnym VOR nastavený o jeden rád vyššie t.j. na hodnotu 1 Hz. So zvyšujúcou sa frekvenciou stimulov „**gain**“ reflexu dramaticky narastá a to nezávisle od vzdialenosti objektu vizuálnej fixácie.^{34,55,60-62}

Adjustáciu periférie zorného poľa zabezpečuje tonický typ lineárneho VOR. Raphan a Cohen ho nazývajú orientačným VOR.³⁴ Úklony hlavy vo frontálnej rovine vyvolávajú šikmú deviáciu očí a súčasne ich rotáciu okolo vizuálnej osi, ktoré smerujú k vyššie postavenému uchu „**skew torsion**“, alebo „**counter roll**“. Navyiac u primátov, včítane ľudí dochádza k miernej laterálnej deviácii očí smerom k uchu, ktoré je nižšie, ale u zvierat, ktorých oči sú uložené na laterálnych stranách hlavy má táto deviácia opačný smer. Predklon a záklon v sagitálnej rovine generujú tonické deviácie očí vo vertikálnom smere „**counter pitch**“ a mení sa pritom aj ich vergenčné postavenie. Pri záklone očí konvergujú a pri predklone naopak divergujú.⁷⁴ Tonické VOR, na rozdiel od reflexných odpovedí na dynamické stimuly majú „**low pass filter**“ a uplatňujú sa preto prevažne len pri statických polohách a stimuloch níz-

kej frekvencie pod 0,5 Hz.^{34,60-62} Samozrejme ako už bolo vyššie spomenuté otolitové orgány samy osebe nedokážu odlíšiť statickú gravitačnú akceleráciu od inerciálnej, ktorá vzniká pri translačnom pohybe, preto lineárny pohyb, ktorý je paralelný s interaurálnou osou vyvolá popri horizontálnom kompenzačnom pohybe očí aj miernu torznú odpoveď.^{34-37,60,61} Akcelerácia s nízkou frekvenciou pod 0,5 Hz v predozadnom smere zas evokuje vertikálne pohyby očí, podobne ako statický sklon v sagitálnej rovine.⁶⁰ Zaujímavé je pritom zistenie, že zmena orientácie hlavy tieto torzné a vertikálne odpovede na translačnú akceleráciu nápadnejšie neovplyvňuje. Ide o to, že pokiaľ by mali tieto reflexy prispôsobovať polohu očí vzhľadom na gravitoinerciálny vektor, mala by sa ich senzitivita a fáza pri zmene orientácie hlavy meniť. Ony však odpovedajú len na priemet vektora v horizontálnej rovine hlavy. Príčina nie je jasná, ale možným vysvetlením by mohla byť skutočnosť, že prispôbenie polohy sietnice vzhľadom ku gravitačnej vertikále sa v prirodzených podmienkach realizuje obyčajne pri vzpriamenej polohe hlavy. Za týchto okolností bude efektívnosť týchto reflexov lepšia ak sa senzorické vstupy obmedzia na aferenty, ktorých polarizačné vektory sú orientované len v horizontálnej rovine. Nakoniec treba podotknúť, že aktivácia tonických VOR pri dynamickej lineárnej akcelerácii nijak nezlepšuje, ale skôr degraduje jasné videnie a preto je nevyhnutná ich supresia.⁶⁰ Vskutku, aktivácia tonických VOR je pri translačných pohyboch len minimálna, dokázateľná len v experimentálnych podmienkach. Predpokladá sa, že na odlíšenie statických a dynamických stimulov pri lineárnej akcelerácii využíva centrálny vestibulárny systém frekvenčnú segregáciu s rozhraním okolo 0,1 až 0,2 Hz.³⁴ Podľa inej hypotézy sa izolované lineárne pohybové stimuly pri bežných aktivitách nevyskytujú a všetky sú kombináciou lineárnej, ako aj angulárnej akcelerácie. Práve táto angulárna zložka dynamických stimulov je pre centrálné vestibulárne neuróny kľúčom pre odlíšenie inerciálnej akcelerácie od gravitačnej.³⁵⁻³⁷

Vo všeobecnosti je „gain“ tonických VOR aj pri statických stimuloch dosť nízky. V prípade „counter roll“ nepresahuje u ľudí hodnotu 0,1.^{14,38} Tieto reflexy sú lepšie pozorovateľné u nižších stavovcov a cicavcov, ktoré nemajú vyvinuté foveolárne videnie a preto aj chudobnú okulárnu motoriku. Naviac „gain“ tonických VOR narastá v nepriamej úmere k stupňu dosiahnutej úrovni fylogenetického vývoja. V porovnaní s primátmi u zajacov dosahuje hodnotu 0,17 a u rýb dokonca až 0,30. Tieto hodnoty sú stále vzdialené od plnej kompenzácie, ale v podmienkach prirodzeného správania, keď sa naviac uplatňuje synergistický efekt cervikookulárnych reflexov a vizuálnej aferentácie nadobúdajú tieto reflexy u zajacov plne kompenzačný charakter.⁷⁴

Úlohou recipročného usporiadania spomínaného u semicirkulárnych kanálikov je zabezpečenie primeranej citlivosti systému. Napriek tomu, že na rozdiel od semicirkulárnych kanálov sú polarizačné vektory vláskových buniek otolitových orgánov na opačných stranách každej makuly rozdelené striolárnou líniou orientované opačne, recipročný princíp sa uplatňuje aj v tomto prípade. Aferentné vstupy z opačných strán každej maculy sú vo vestibulárnych jadrách podrobené **transstriolárnej inhibícii**. Zistilo sa, že táto je silnejšia pre sacculus ako pre utriculus. Recipročný mechanizmus aferentácie z labyrintov na opačných stranách hlavy je však ďalej podporovaný aj **komisurálnymi spojmi**, ktoré sú v prípade utricula prevažne inhibičné.⁷⁵

Akútna a chronická vestibulárna deaferentácia

Nakoľko hlavným kľúčom pre CNS pri interpretácii vestibulárnych vstupov je rozdiel frekvencie výboja primárnych aferentov z oboch strán, vzniká pri akútnej unilaterálnej peririférnej vestibulárnej lézii ilúzia pohybu. Aktivujú sa vestibulookulárne aj vestibulospinálne reflexy. Najnápadnejší je spontánny horizontálne rotačný **nystagmus**, ktorého rýchla zložka smeruje ku zdravej strane. Posturálna synkinéza „**ocular tilt reaction**“, pozostávajúca zo šikmej deviácie a torzie očí, ako aj úklonu hlavy smerujúcimi ku strane hypofunkčného labyrintu často uniká klinickej detekcii. Niekedy môže táto šikmá deviácia očí spôsobovať vertikálnu diplopiu.^{76,77}

Tieto vestibulookulárne reakcie spolu s vestibulospinálnymi úchylkami sú prejavmi statickej nerovnováhy spôsobenej deaferentáciou a dysfacilitáciou vestibulárnych jadier na strane lézie a dezinhibíciou na opačnej, nepostihnutej strane. Príznaky statickej nerovnováhy sa zmierňujú už v priebehu niekoľkých dní a ustúpia úplne po niekoľkých týždňoch v dôsledku obnovenia spontánnej aktivity v deaferentovaných jadrách postihnutej strany. Určitú, aj keď menšiu úlohu v iniciálnom štádiu kompenzácie zohráva aj zníženie senzitivity centrálnych vestibulárnych neurónov nepostihnutej strany k aferentným vstupom. Na obnovení statickej rovnováhy má významný vplyv somatosensorická a propioceptívna aferentácia.^{14,24,44,76,78,79}

Vyššie popísané statické motorické príznaky sú vyjadrené v pokoji, naopak dynamické symptómy sa objavujú len pri pohybe. Dynamická nerovnováha zostáva trvalým následkom napriek tomu, že sa citlivosť deaferentovaných neurónov vo vestibulárnych jadrách na strane lézie voči stimulom, ktorým je vystavený kontralaterálny labyrint na intaktnej strane zvýši. V dôsledku smerovej a funkčnej asymetrie kanálových receptorov sú VOR vyvolané uhlovým zrýchlením v inhibičnom smere vzhľadom na reziduálny systém kanálov na nepostihnutej strane, trvale insuficientné. V súlade s druhým Ewaldovým zákonom a fyziologickými vlastnosťami vláskových buniek, ako aj primárnych vestibulárnych aferentov, sú prejavy insuficiencie VOR manifestné hlavne pri intenzívnejších stimuloch, s vyššou akceleráciou.⁸⁰ Tento jav je fyziologickým podkladom pre „head shaking nystagmus“ a „head impulse test“.^{48,52,78,81,82} Naviac je dokázané, že v dôsledku chýbania dezinhibície z postihnutej strany je VOR reflex menej citlivý aj voči excitačným stimulom pôsobiacim na nepostihnutý labyrint.^{14,24,44,78,80} „Gain“ **angulárneho horizontálneho VOR** sa pri excitácii intaktného kanálika síce znižuje len o 15%, ale pri stimuloch v inhibičnom smere zníženie citlivosti dosahuje až o 60% prípadne aj viac.⁵¹ Výsledky štúdií týkajúcich sa **lineárneho VOR** reflexu sú čiastočne rozporné. Mierny stupeň „ocular counterroll“ a s tým súvisiaca úchylna subjektívnej vizuálnej horizontály alebo vertikály zostávajú trvalým reziduom.⁸³⁻⁸⁶ Excentrická rotácia generuje tangenciálnu centripetálnu akceleráciu v rovine, ktorá je kolmá na os rotácie. Pri pretrvávajúcej rotácii tento stimul nadobúda prakticky statický charakter. Experimenty s využitím tejto metódy stimulácie umožňujú diagnostikovať poruchy otolitovej aferentácie. Ich výsledky tak s použitím psychofyziologickej metódy určenia subjektívnej vizuálnej horizontály, ako aj s registráciou „ocular counterroll“ poukazujú na to, že rozhodujúcu úlohu pri detekcii priemetu výsledného gravitoinerciálneho vektora do

interaurálnej Y osi majú aferenty z mediálnej časti utricula. Reziduálny defekt tejto funkcie po unilaterálnej deaferentácii je trvalý.^{83,85-89} Na druhej strane horizontálny lineárny VOR evokovaný impulznými translačnými inerciálnymi stimulmi v interaurálnej Y osi v štúdií Lemperta a jeho kolegov bol insuficientný len v akútnom štádiu, a to len pri akceleračných stimuloch smerujúcich na chorú stranu.⁹⁰ To by sa dalo interpretovať aj tak, že za generovanie „ocular counterroll“ je viac zodpovedná mediálna strana utricula, kým horizontálny kompenzačný pohyb oka sprostredkujú aferenty z jeho laterálnej časti. Elektrofyziológické štúdie na mačke dokazujúce mohutné disynaptické excitačné prepojenie utricula s ipsilaterálnym jadrom abducentu, v porovnaní so slabšou polysynaptickou kontralaterálnou projekciou však tomuto nálezu odporujú.⁹¹ Tieto rozpory ďalej prehlbujú výsledky štúdií Markhama a Diamonda. Ich metóda stimulácie pomalou rotáciou ($3^\circ/\text{s}$), celého tela okolo horizontálne situovanej nazooccipitálnej X osi hlavy vo frontálnej rovine tiež generovala lineárnu akceleráciu v interaurálnej Y osi a aktivovala utriculárne receptory. Vzhľadom na pomalosť rotácie šlo takmer o statický gravitačný akceleračný stimul, porovnateľný so statickým úklonom. „Ocular counterroll“ vyvolaný touto metódou stimulácie bol u pacientov s unilaterálnou labyrintovou léziou abnormálny vtedy, keď gravitačná akcelerácia smerovala ku zdravému utrunculu, t.j. keď bolo zdravé ucho nižšie. Pri rotácii smerom k chorej strane boli odpovede normálne.⁹² Tieto nálezy sú preto v rozpore s výsledkami stimulácie excentrickou rotáciou. Čo sa týka kompenzácie stratenej utriculárnej funkcie v chronickom kompenzovanom štádiu, Lempert a jeho kolegovia hodnotili efektívnosť reflexných odpovedí oka až v intervale 300-500 ms po aplikácii stimulu, takže v tomto intervale sa už mohla plne uplatniť substitúcia neefektívneho VOR vizuálnymi sledovacími systémami. V ďalšej štúdií s použitím impulzných stimulov, boli testované subjekty vystavené rotácii v roll rovine okolo horizontálnej osi, pričom ich hlava bola excentricky situovaná vzhľadom na os rotácie. Excentrická rotácia generuje dva typy lineárnej akcelerácie, centripetálnu a tangenciálnu, ktoré majú inverzný vzťah v závislosti od polomeru rotácie. Vzhľadom na veľký polomer rotácie bola aj tejto štúdií dominantným stimulom tangenciálna akcelerácia v interaurálnej Y osi. Senzitivita reflexu sa hodnotila v intervale 70-100 ms. po aplikácii stimulu. U pacientov v chronickom štádiu v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých osôb, bol kompenzačný horizontálny pohyb očí redukovaný v oboch smeroch o 40-60%.⁹³ Zníženie efektívnosti horizontálneho translačného otolitového VOR po unilaterálnej deaferentácii pri stimulácii oboma smermi, ale viac pri stimuloch smerujúcich k chorej strane potvrdzujú aj experimenty na opiciach.⁹⁴

Popri uplatnení komisurálnych spojov, ktoré sprostredkujú neurónom vestibulárnych jadier na postihnutej strane informácie z intaktného labyrintu, sa na dynamickej kompenzácií vestibulárnej insuficiencie významnou mierou podieľa aj substitúcia s využitím aferentácie z iných systémov a v prípade vestibulookulárnych reflexov je vizuálna zložka najdôležitejšia.^{44,78,95}

Organizácia okulárnej motoriky v trojrozmernom priestore

Podľa Brandta je vestibulárne riadená okulárna motorika organizovaná v troch rovinách. Pre očné pohyby v **horizontálnej** rovine zabezpečuje polohový signál pravdepodobne skupina neurónov, ktorá sa nachádza v mediálnom vestibulárnom jadre a v nucleu prepositus hypoglossi. Aferentácia pre vestibulookulárne reflexy v tejto rovine pochádza z horizontálnych kanálov, ako aj otolitových aferentov, ktorých polarizačné vektory sú orientované paralelne s interaurálnou osou. Integrátorom pre **frontálnu** rovinu je nucleus interstitialis (Cajal) v mezencefale. Toto jadro spracováva informácie z kontralaterálnych vertikálnych semicirkulárnych kanálikov a otolitových aferentov s polarizačnými vektormi vo frontálnej aj sagitálnej rovine. Úklon alebo rotácia hlavy okolo prednej osi X aktivuje kontralaterálne Cajalovo jadro a vyvolá rotáciu očí okolo príslušnej osi, opačným smerom vzhľadom na smer stimulu. Pohyby v **sagitálnej rovine** aktivujú tento integrátor na oboch stranách, s príslušnými kompenzačnými konjugovanými vertikálnymi rotáciami oboch očí. Premotorickým centrom pre sakády a rýchlu fázu nystagmu v horizontálnej rovine je paramediálna pontínna retikulárna formácia. Vo frontálnej a sagitálnej rovine túto funkciu zabezpečuje rostrálne intersticiálne jadro mediálneho longitudinálneho fasciklu.⁹⁶

IV. ĎALŠIE ASPEKTY OKULÁRNEJ MOTORIKY VO VZŤAHU K VESTIBULOOKULÁRNYM REFLEXOM

VIZUÁLNE RIADENÁ OKULOMOTORIKA

Už aj vyššie uvedené skutočnosti naznačujú, že multisenzorická integrácia rovnovážneho systému sa týka aj na vestibulookulárnych reflexov. Najvýznamnejšie sú vzťahy k vizuálne riadenej okulárnej motorike a propioceptívne generovanému cervikookulárnemu reflexu. Tieto subsystémy musia navzájom kooperovať, prípadne sa dopĺňať pri identifikácii pohybujúcich sa objektov, alebo pri pohybe pozorovateľa pri ich úlohe udržiavania stability pohľadu.

Dichgans zistil, že neuróny vo vestibulárnych jadrách ryby odpovedajú na vestibulárne aj vizuálne stimuly. Weaspe a Henn dokázali na bdelej opici, že všetky centrálné vestibulárne neuróny, ktoré odpovedajú na horizontálnu rotáciu zvieratá v tme, sú aktivované aj horizontálnou rotáciou vizuálneho okolia. Existencia vestibulárnych neurónov, ktoré reagujú na vizuálne vstupy reprezentuje nový koncept v organizácii vestibulookulárnych reflexov.^{14,97}

Vo všeobecnosti je možné očné pohyby bez ohľadu na to, či sú vestibulárne alebo vizuálne riadené, rozdeliť na základe ich binokulárnych vzťahov na **konjugované**, t.j. **verziálne** a **diskonjugované**. Diskonjugované očné pohyby rovnakej amplitúdy ale opačného smeru sa označujú ako **disjunktívne** a ich špeciálnou formou sú **vergenčné** pohyby. Pokiaľ je amplitúda diskonjugovaných očných pohybov odlišná, alebo ak sa pohybuje len jedno oko, hovoríme o **disociovaných** očných pohyboch.⁹⁸ Všetky uvedené formy očných pohybov, včítane disjunktívnych a disociovaných sa uplatňujú aj za fyziologických okolností, pri zabezpečení binokulárneho videnia. Z funkčného hľadiska slúži okulárna motorika buď na udržanie stability pohľadu, ako je to v prípade vestibulookulárnych a optokinetických reflexov, alebo k presunu pohľadu v prípade sakád. U sledovacích a vergenčných pohybov sa uplatňujú obe funkcie.⁴⁴

Pri rýchlych pohyboch hlavy vyššej frekvencie stabilizáciu pohľadu zabezpečujú vestibulookulárne reflexy. Angulárny VOR sa však v dôsledku mechanických vlastností semicirkulárnych kanálikov v prípade rotačných pohybov s nízkou frekvenciou a dlhého trvania stáva neefektívnym. Napriek tomu, že „velocity storage system“ do určitej miery tento jeho nedostatok kompenzuje, reflex po dosiahnutí konštantnej rýchlosti rotácie postupne vyhasne. Za týchto okolností jeho funkciu preberajú vizuálne sledovacie systémy. Fylogeneticky starší **optokinetický systém**, ktorý sa vyvinul u afoveolárnych zvierat, je aktivovaný pomalým pohybom nízkej frekvencie, alebo v experimente, či pri vyšetrení pohybom celého vizuálneho okolia. Využíva subkortikálne prepojenie cez jadrá akcesórneho optického systému, centrálny tegmentálny trakt, oliva inferior a flocculonodulárny lalok mozočka na vestibulárne jadrá a nakoniec na okulárne motorické neuróny. Charakteristickou vlastnosťou optokinetického systému je „velocity storage“, ktorý zdieľa spoločne s vestibulookulárnymi reflexmi.^{14,44,97,99} U živočíchov s foveolárnym videním je navyše prítomný aj foveolárny **sledovací systém**, ktorý využíva kortikálne prepojenie cez primárnu a asociačnú zrkovú kôru, pontínne jadrá

a cerebellum. Dráha optokinetického systému s pomalšou dynamikou je označovaná ako nepriama, zatiaľ čo dráha sledovacieho systému s rýchlejšou dynamikou ako priama. Fyziologické štúdie naznačujú vzájomnú synergistickú interakciu oboch systémov. U primátov neuróny pretectálneho komplexu prijímajú vstupy prevažne zo zrakovéj kôry, pričom odpovedajú rovnako na foveolárne obrazy, ako aj na pohyb celého vizuálneho okolia. Okulárny fixačný systém má čo sa týka funkcie k sledovaciemu systému blízky vzťah, nakoľko by mohol reprezentovať špeciálnu formu sledovania objektu, ktorého rýchlosť je nulová. Preto viacerí autori popierajú jeho samostatnosť, aj keď ojedinelé prípady s izolovaným postihnutím oboch funkcií by mohli naznačovať opak.^{14,44,97,100} **Sakadický systém**, ktorý zabezpečuje rýchle očné pohyby, odpovedá na chybový signál reprezentovaný rozdielom medzi polohou objektu vizuálneho záujmu a smerom pohľadu. Fylogeneticky staršou formou sakád sú rýchle fázy nystagmu. Oba systémy pravdepodobne využívajú spoločnú konečnú dráhu, počínajúc paramediálnou pontinnou reticulárnou formáciou pre očné pohyby v horizontálnej rovine a rostrálne intersticiálne jadro fasciculus longitudinalis medialis vo vertikálnej rovine. V prípade potreby generovania šikmých očných pohybov využíva CNS stratégiu interakcie oboch premotorických centier. Tieto sakadické centrá podliehajú inhibičnej kontrole tzv. „omnipause neurons“, ktorých neustála tonická aktivita prestáva len tesne pred generovaním sakády, alebo rýchlej fázy nystagmu.^{14,44,46,97,101} **Vergenčný a akomodačný systém**, ktorého premotorické centrá sa nachádzajú v mezencefale, sú nevyhnutné pre adekvátny priemet pozorovaného objektu na foveolárne oblasti oboch očí. Stimulom pre vergenčné pohyby je jednak disparita vizuálnych priemetov na sieťnici, ktorá vyvoláva tzv. **fúziálnu vergenciu**, ako aj rozostrenie foveolárneho priemetu obrazu, ktoré vyvoláva **akomodačnú vergenciu**. Pokiaľ sú vergenčné pohyby očí provokované izolovane, sú typicky pomalé, ale za fyziologických okolností, keď sa spájajú so sakadickými pohybmi nadobúdajú podstatne väčšiu rýchlosť. Objekty v zornom poli sa nelíšia len horizontálnou a vertikálnou polohou, ale aj vzdialenosťou v hĺbke priestoru. Spojenie sakád a vergenčných očných pohybov je preto nevyhnutné pri presmerovaní pohľadu na objekty v trojrozmernom priestore. Veľmi rýchle vergenčné očné pohyby s pomerne krátkou latenciou sú aktívované aj v rámci nazooccipitálneho lineárneho translačného VOR.^{14,34,44,73,74,102}

CERVIKÁLNE REFLEXY

Fyziologické vzťahy vestibulárnej a cervikálnej motoriky sú známe už dávno. Antagonistickú interakciu vestibulospinálnych a cervikospinálnych reflexov, ktoré zohrávajú dôležitú úlohu pri riadení postury, popísali už začiatkom minulého storočia Sherington a Magnus. Aj vo vzťahu k okulárnej motorike majú cervikálne reflexy úzke prepojenie. Koordinácia pohybu očí a hlavy sú nevyhnutné. Tieto funkcie zabezpečujú cervikookulárne, vestibulo-cervikálne a cervikocervikálne reflexy.

Cervikookulárny reflex využíva proprioceptívnu aferentáciu z prvých troch kraniálnych cervikálnych segmentov. Reflexná dráha nie je presne známa. Napriek tomu, že u mačky boli zistené priame prepojenia na jadrá niektorých očných svalov, jeho latencia u ľudí poukazuje na prevažne polysynaptický prevod sprostredkovaný vestibulárnymi jadrami.^{14,24,44,99,103-106}

Jeho pomalú tonickú zložku je problematické registrovať dokonca aj za týchto okolností, keď dochádza k facilitácii tohto reflexu v rámci procesu substitúcie a kompenzácie chýbajúcej vestibulárnej informácie.^{106, 107} Tonické cervikookulárne reakcie, ktoré sú synergistické s vestibulookulárnym reflexom, je možné ľahko vyvolať u nižších cicavcov napr. zajaca, ale u ľudí sú demonštrovateľné len v novorodeneckom období. Z toho vyplýva, že cervikookulárne reflexy sú u vyšších cicavcov rudimentárne.^{14, 24, 44}

V priebehu chôdze a behu je hlava vystavená pasívnym pohybom a silám, ktoré by mohli narušiť jasné vizuálne vnímanie okolia. Schopnosť vestibulookulárných reflexov kompenzovať tieto pohyby je limitovaná, nakoľko k saturácii rýchlosti kompenzačného očného pohybu generovaného týmito reflexmi dochádza približne na úrovni 350°/s. Merania pasívnych rotačných pohybov hlavy však poukazujú na to, že uhlová rýchlosť obvyčajne nepresahuje hodnotu 100°/s, dokonca ani počas behu. Dominantné frekvenčné pásmo týchto pasívnych pohybov je v rozsahu 0,5-5 Hz, ale niektoré vyššie harmonické frekvencie dosahujú až niekoľko desiatok Hz. Frekvencia pasívnych rotačných pohybov hlavy v sagitálnej rovine je dvojnásobná v porovnaní s pohybmi v horizontálnej rovine. Uhol orientácie hlavy v sagitálnej rovine je však pri chôdzi aj behu udržiavaný v úzkom rozmedzí so štandardnou deviaciou nepresahujúcou 3°. ^{44, 97} Na stabilizácii hlavy sa podieľajú štyri mechanizmy. Prvým z nich je pasívny systém mechanických síl viazaný na zotrvačnú hmotnosť hlavy, svalstvo šije, ako aj ostatné tkanivá, ktoré jej poskytujú oporu. Druhým je rýchly disynaptický „**vestibulo-colic reflex**“, pomocou ktorého vestibulárne vstupy zabezpečujú adekvátnu aktiváciu svalov šije. Tento reflex stabilizuje hlavu vzhľadom na okolitý priestor. Tretí, „**cervico-colic reflex**“, ktorý je v podstate segmentálnym spinálnym reflexom šijových svalov, stabilizuje hlavu voči trupu. Nakoniec sa na stabilizácii hlavy podieľa aj **voluntárna kontrola**. Zistilo sa, že za bežných okolností väčšiu časť výchyliek hlavy stačí absorbovať pasívny systém jej inerciálnej hmotnosti a viskoelastických síl tkanív šije. Na druhej strane, relatívne veľká hmotnosť hlavy a jej excentrické umiestnenie ju predisponujú k osciláciám v sagitálnej rovine a aktívny svalový tonus v tomto prípade zohráva tiež významnú úlohu pri jej stabilizácii.^{44, 108, 109}

Pri pasívnych pohyboch hlavy je aktivita cervikovestibulárných a cervikocervikálnych reflexov synergistická, ale pri pohyboch trupu je ich efekt antagonistický. Preto vzhľadom na zložitosť celého systému ich presná úloha zatiaľ nie je celkom jasná.

INTERAKCIE VESTIBULÁRNEHO, VIZUÁLNEHO A CERVIKÁLNEHO SYSTÉMU

Jednou z dôležitých charakteristík uvedených vestibulárne, vizuálne aj cervikálne riadených motorických systémov je to, že fylogeneticky staršie mechanizmy buď nepodliehajú, alebo sú značne nezávislé na voluntárnej kontrole. Týka sa to vestibulookulárných a vestibulocervikálnych reflexov, rýchlej fázy nystagmu, optokinetického systému aj vestibulárne aktivovaných vergenčných očných pohybov. V porovnaní s VOR je spracovanie vizuálnych informácií relatívne pomalé. Vizuálne riadené očné pohyby majú preto dlhú latenciu, ktorá nemôže byť v žiadnom prípade kratšia ako 75 a obvyčajne presahuje aj 100 ms. Sledova-

cie očné pohyby sú založené na systéme negatívnej spätnej väzby, naopak VOR využíva rýchly „open loop system“. Vizualne a vestibulárne riadená okulomotorika sa navzájom dopĺňajú, lebo optimálne frekvenčné operačné pásmo oboch systémov je odlišné. Spoločný „velocity storage system“, ktorý zdieľajú tak vestibulookulárny, ako aj optokinetický systém, zabezpečuje posilnenie žiadúcich okulárnych motorických reakcií a potlačenie tých, ktoré sú nevýhodné, alebo vyslovene nežiadúce. Tlmí postrotačný nystagmus a nielen, že zlepšuje výkonnosť angulárneho VOR pri nízkych frekvenciách, ale predlžuje aj jeho dlhú časovú konštantu nad rámec trvania deflexie cupuly zo 7-10 ms na troj až päť násobok. Toto má fyziologický význam pri pretrvávajúcom angulárnom pohybe s nízkou frekvenciou, keď sa subjekt pohybuje po trajektórii kruhu s veľkým polomerom. V dôsledku adaptácie však dochádza k vyhasnutiu kompenzačných vestibulárne generovaných očných pohybov a obvykle aj ku zmene smeru nystagmu. Úlohu neefektívneho VOR v takejto situácii preberá optokinetický a sledovací systém, pričom „velocity storage system“ udržiava rýchlosť pohybu očí na konštantnej úrovni. Takže „velocity storage system“ zlepšuje aj výkonnosť optokinetického systému. Navyše integruje otolitové vplyvy na očné pohyby riadené aferentáciou zo semicirkulárnych kanálov alebo vizualne, čím umožňuje prispôbenie vertikálnej osi sietnice k orientácii gravitačného alebo gravitoinerciálneho vektora. Tieto schopnosti sú však u rôznych druhov stavovcov rôzne vyjadrené a zdá sa, že „velocity storage system“ ľudí je v porovnaní s mnohými inými cicavcami menej výkonný.^{33,36}

Ak sa sledovaný objekt pohybuje simultánne rovnakou rýchlosťou a smerom ako pozorovateľ, normálny subjekt je schopný kompletne potlačiť vestibulárne generované očné pohyby pri nízkych frekvenciách pod 0,1 Hz. Na supresii VOR zohrávajú úlohu tak jeho parametrická zmena, ako aj vizualne sledovacie mechanizmy. Centrálny nervový systém má k dispozícii aj ďalšie efektívne mechanizmy na potlačenie nežiadúcich reflexných aktivít, ktoré by spôsobili degradáciu jasného videnia. Ak presmerovanie pohľadu vyžaduje väčšiu amplitúdu pohybu očí, využíva sa stratégia kombinácie pohybu hlavy a sakády. Aj pri sledovaní pohybujúcich sa objektov, subjekt často využíva kombináciu pohybu hlavy a sledovacích pohybov očí. V takejto situácii by bola aktivácia VOR, ako aj vestibulocervikálnych reflexov kontraproduktívna. Preto v závislosti na potrebe je senzitivita týchto reflexov primerane znížená, takže napriek podráždeniu vestibulárnych receptorov a cervikálnych proprioceptorov sa tieto reflexy neaktivujú. Predpokladá sa, že „position vestibular pause neuron“ ako aj „vestibular only neuron“ prijímajú kontrolný signál „efference copy“ z vyšších motorických centier, ktoré primerane potláčajú ich aktivitu. V prípade, že inhibícia aktivity uvedených centrálnych vestibulárnych neurónov nie je kompletná, ako to dokazujú elektrofyziologické štúdie, motorické neuróny očných svalov získavajú z premotorických vestibulárnych, prípadne sakadických centier signál opačnej polarít, ktorým sa motorický príkaz zruší.^{24, 42, 44, 110}

Medzi vestibulárnymi jadrami a sakadickými centrami v mozgovom kmeni je úzke prepojenie. V prípadoch vestibulárnej hypofunkcie sa na substitúcii hypofunkčného, alebo chýbajúceho VOR podieľajú vestibulárne „**catch up**“ sakády.¹¹¹ Podobný jav je dávno známy u vizualne generovaných sledovacích očných pohybov. V prípade, že rýchlosť alebo frek-

vencia pohybu vizuálneho cieľa presahuje možnosti sledovacieho systému, deficit sledovacích pohybov kompenzujú „catch up“ sakády.^{14,44} Vestibulárne „catch up“ sakády sú na rozdiel od rýchlej fázy nystagmu generované v smere neefektívneho VOR t.j. ich smer je kompenzačný. Ich latencia sa v priebehu procesu zvyšovania efektivity substitúcie znižuje z 100 až 200 ms na 75 ms.¹¹² Podobný efekt, t.j. generovanie cervikálnych „catch up“ sakád, bol pozorovaný u rýchlej fázy cervikookulárneho reflexu u pacientov s periférnou vestibulárnou insuficienciou.¹⁰⁷

EFEKTORY OKULÁRNEJ MOTORIKY

Oko je zavesené v kónicky formovanej orbite prostredníctvom fibrózneho vaku, resp. fascie, ktorá sa nazýva Tenonov vak. Jej úpon medzi prednou časťou steny orbity a prípon v oblasti prednej časti bulbu za limbu mechanicky determinuje vôľu pohybu očnej gule. Jej pohyb ovláda šesť očných svalov.

V porovnaní s priečne pruhovanými skeletálnymi svalmi vykazujú očné svaly určité zásadné rozdiely. Veľkosť motorickej jednotky je najmenšia spomedzi všetkých svalov a pozostáva približne z desiatich svalových vlákien. Niektoré svalové vlákna majú najrýchlejší kontrakčný čas spomedzi všetkých svalov a pritom zostávajú rezistentné voči únave. Očné svaly vykazujú v porovnaní s kostrovými svalmi výrazné rozdiely v náchylnosti na postihnutie mnohými vrodenými aj získanými chorobami. Anatomicky pozostávajú okohybné svaly z dvoch častí, tzv. **orbitálnej** a **globálnej** vrstvy, ktoré majú odlišnú štruktúru a plnia rôznu funkciu. Na základe anatomických, histochemických, elektrofyziologických a funkčných vlastností je možné svalové vlákna očných svalov rozdeliť na tri základné skupiny. „**Twitch fibers**“ sú inervované jediným axónom, majú len jednu neuromuskulárnu platničku, generujú akčné potenciály a vyznačujú sa rýchlou kontrakciou. Existuje viacero histochemických typov týchto vlákien s rôznym stupňom unaviteľnosti. „**Multiply innervated non-twitch fibers**“ sú inervované viacerými axónmi, negenerujú akčné potenciály a ich kontrakcia má graduovaný, pomalý tonický charakter. **Prechodný typ** získava inerváciu z viacerých axónov, ale generuje akčné potenciály. Mnohopočetne inervované svalové vlákna sú značne rezistentné voči únave.^{44, 113-115}

Podľa klasických názorov sa na rôznych druhoch očných pohybov zúčastňujú všetky typy svalových vlákien. Novšie výskumy však odhalili značný stupeň špecializácie. Svalové vlákna orbitálnej vrstvy, ktoré sú rezistentné voči únave, sú aktívne počas celého rozsahu očného pohybu. Sú preto aktívne aj pri pohybe oka opačným smerom, vzhľadom na smer pohybu, pri ktorom pracuje daný sval ako agonista pohybu. Ich aktivita prestáva len pri statickej fixačnej polohe oka v tomto antagonistickom smere. Svalové vlákna globálnej vrstvy s krátkym kontrakčným časom, sú aktivované až vtedy, keď poloha oka dosiahne príslušný prah pre ich nábor. Sú silnejšie, ale aj rýchlo unaviteľné a preto sú aktivované len v priebehu sakády, počas ktorej zabezpečujú rýchly pohyb oka. Očné svaly musia prekonať pri pohybe oka viskózne trenie tkanív orbity ako aj elastické sily, ktoré pôsobia na očnú guľu po jej vychýlení z neutrálnej polohy. Len 20% aktivity výboja motorickej jednotky je úmerné rýchlosti pohybu oka, ale až 80% zabezpečuje prekonanie uvedených pasívnych

síl. Rýchla zmena polohy oka musí prekonať viskózne trenie tkanív orbity a vyžaduje tzv. inervačný „**pulse**“. Jeho udržanie v novej polohe napriek opačne pôsobiacim elastickým silám potrebuje inervačný „**step**“. Inervačný príkaz „pulse“ predstavuje informáciu, ktorá je kódovaná vo forme rýchlosti pohybu, naopak „step“ signál predstavuje polohový kód. Polohový signál je generovaný z kódu rýchlosti procesom matematickej integrácie vzhľadom na čas a túto funkciu zabezpečuje pre všetky druhy očných pohybov v danom smere už vyššie spomínaný „velocity-position integrator“. Vykonalie prvého z inervačných príkazov „pulse“ zabezpečujú silné rýchle, ale unaviteľné svalové vlákna globálnej vrstvy, kým druhý „step“ je zas závislý na vláknach orbitálnej vrstvy očných svalov, ktoré sú rezistentné k únave.^{14, 24, 44, 113, 115}

Experimenty s pasívnym vychýlením oka do excentrickej polohy dokazujú, že návrat očného bulbu do neutrálnej polohy má exponenciálny priebeh ovládaný časovou konštantou, ktorej hodnota sa pohybuje v rozpätí 200 až 300 ms v závislosti na smere vychýlenia. Polohový signál, ktorý má charakter „step“ inervácie zabezpečuje už vyššie spomínaný „**neural integrator**“. Jeho funkcia však nie je ideálna ani za normálnych okolností. Oči zdravých jedincov sa pri fixácii v tme, keď chýba spätná väzba vizuálnej informácie, vracajú do neutrálnej polohy s časovou konštantou 20 až 70 ms. Táto nedokonalosť integrátora, ktorá sa v odbornej literatúre vyjadruje termínom „**leaky**“ sa pri poškodení zodpovedných nervových štruktúr môže značne zvýrazniť. Prejaví sa to skrátením vyššie uvedenej časovej konštanty a klinicky nystagmom v smere pohľadu. Bilaterálna lézia integrátora pre horizontálny smer pohľadu v nucleus prepositus hypoglossi, alebo integrátora pre vertikálne torzné pohľady v nucleus interstitialis Cajal skráti časovú konštantu na 200 ms t.j. hodnotu blízku tej, ktorá je determinovaná pasívnymi elastickými silami orbitálnych tkanív. Lézie postihujúce flocculus a paraflocculus skráti časovú konštantu návratu očí do neutrálnej polohy len na 1,5 sekundy. Iritračné lézie integrátora sa prejaví jeho tzv. „**nestabilitou**“. Klinickým korelátom je nystagmus s rýchlou zložkou smerujúcou centripetálne. Stretávame sa s ním u niektorých foriem kongenitálneho nystagmu alebo cerebellárnych lézií.^{24, 44, 45}

Napriek tomu že okohybné svaly sú vybavené svalovými vretienkami, ako aj Golgiho receptormi otázka proprioceptívnej kontroly okulárnej motoriky je stále predmetom diskusií. Sherrington predpokladal, že recipročná inervácia očných svalov je založená na princípe ťahovacích reflexov, podobne ako je to u skeletálneho systému. Existencia ťahovacích reflexov sa však u očných svalov nedokázala. Sily, ktoré musia motorické jednotky končatinových svalov generovať na zabezpečenie pohybu, závisia od polohy končatiny, jej hmotnosti, ako aj na povahe síl, ktoré treba prekonať. Je to náročná úloha, ktorá nevyhnutne vyžaduje spätnú väzbu. Viskózne a elastické sily, ktoré musia očné svaly prekonať, sú predvídateľné a vyplývajú z polohy oka, ako aj rýchlosti jeho pohybu. Spätnú väzbu tu navyše poskytuje vizuálny systém. Niektoré modely preto predpokladajú, že mozog pri kontrole polohy a pohybu oka využíva skôr tzv. „**efference copy**“ okulárnych motorických príkazov ako proprioceptívne informácie.^{24, 44, 115, 116} Existujú však viaceré experimentálne dôkazy o tom, že okulárna propriocepcia zohráva úlohu vtedy, keď je vizuálna spätná väzba oslabená, pri binokulárnom nasmerovaní očí na vizuálny objekt „**ocular alignment**“, ako aj

pri vývoji normálneho binokulárneho videnia. Podľa najnovších poznatkov sa zdá, že kľúčovú úlohu v okulárnej proprioceptcii zohrávajú **palisádové zakončenia** v oblasti distálnych myotendinóznych spojení mnohopočetne inervovaných tonických svalových vlákien v orbitálnej vrstve očných svalov. Tieto svalové vlákna sú inervované separátnou skupinou tzv. „C skupinou“ malých tonických motorických neurónov. Je možné, že tieto neuróny zohrávajú úlohu pri procese nasmerovania očí riadenom nepriamou vestibulookulárnou dráhou. Aferentné axóny proprioceptívnych neurónov idú cestou ophtalmickej vetvy trojklaného nervu do jeho spinálneho jadra, pričom ich neuróny v semilunárnom gangliu sú somatotopicky aranžované. Niektoré proprioceptívne axóny sa však nachádzajú aj v motorických okohybných nervoch. Z trigeminového jadra sú proprioceptívne informácie distribuované k viacerým štruktúram, ktoré sa zúčastňujú na kontrole okulárnej motoriky (ncl. prepositus hypoglossi, colliculus superior, vestibulárne jadrá, cerebellum, a okulárne motorické centrá frontálnej kôry), ale aj do oblastí, ktoré spracovávajú vizuálne informácie (corpus geniculatum laterale, pulvinar a vizuálny kortex).^{44,98,117,118}

BINOKULÁRNA INERVÁCIA

Model binokulárnej inervácie bol založený na hypotetickom princípe spriahnutých párov očných svalov „yoked pairs“, pričom sa predpokladalo, že obe oči dostávajú identický príkaz k pohybu rovnakej veľkosti aj smeru v prípade verzionálnych pohybov a rovnakej veľkosti, ale opačného smeru u vergenčných pohybov. Tento model bol formulovaný už v devätnástom storočí a získal všeobecnú akceptáciu ako „Heringov zákon“. Uvedený princíp navyše predpokladá, že spoločný motorický príkaz je generovaný jednou premotorickou štruktúrou. Jeho súčasník Helmholtz navrhoval monokulárny model ovládania očných pohybov, pričom binokulárna koordinácia je v priebehu ontogenézy do istej miery formovaná učením. Samozrejme vizuálna fixácia objektov v blízkosti očí ako aj lineárny translačný vestibulookulárny reflex vyžadujú monokulárne motorické príkazy, ktoré sú rozdielne pre každé z očí.^{24,44,119,120} Štúdie evolučnej anatómie a fyziológie zdôrazňujú, že základná okulárna motorika stavovcov vykazuje len malé odlišnosti.^{118,121} Elektrofyziologické štúdie dokazujú, že „position vestibular pause neurons“ ako aj sakadické premotorické centrá poskytujú monokulárne signály.^{122,123} Zistilo sa tiež, že sakadické očné pohyby opíc počas REM spánku sú diskonjugované, prípadne aj disjunktívne.¹²⁴ Fluor a Mellström pri štúdiách očných pohybov evokovaných stimuláciou vestibulárnych orgánov u mačky zistili, že poškial boli zvieratá v bdelom stave, vyvolané očné pohyby boli koordinované, ale v hlbokjej anestézii, ako aj u decerebrovaných živočíchov boli nekoordinované.¹²⁵⁻¹²⁷ Poukazuje to na to, že konjugácia očných pohybov je zabezpečovaná nad úrovňou kmeňových sakadických generátorov a závisí na stupni bdelosti. Nakoniec, aj keď je koncept spriahnutých očných párov užitočný pri interpretovaní bežných výsledkov klinických testov, je pravdepodobné, že aj na tých najjednoduchších horizontálnych očných pohyboch sa rôznou mierou zúčastňujú všetky očné svaly.⁴⁴

V. VESTIBULÁRNE REFLEXNÉ ODPOVEDE NA STIMULY V AUDIOFREKVENČNOM PÁSME

VESTIBULOCERVIKÁLNE REFLEXNÉ ODPOVEDE NA IMPULZNÉ STIMULY V AUDIOFREKVENČNOM PÁSME (cVEMP)

„VESTIBULO-COLLIC REFLEX“

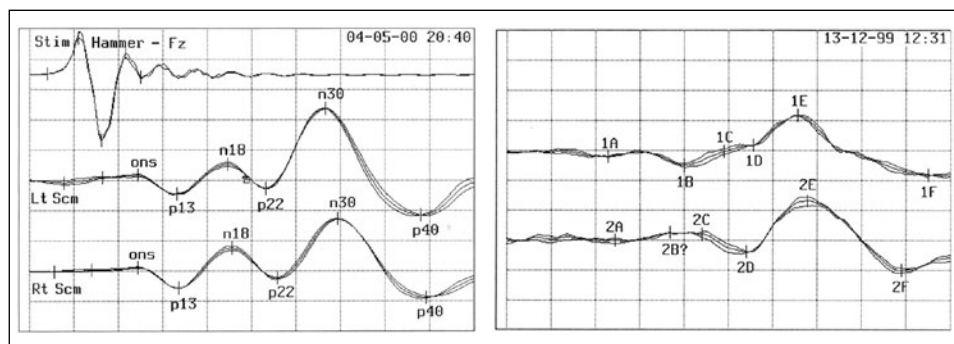
Vyššie načrtnutá zložitosť vestibulárneho aparátu, ako aj komplikovanosť jeho vzťahov k ostatným subsystémom rovnovážneho systému je príčinou, že klinické vyšetrenie často neposkytuje uspokojivú odpoveď na pacientove problémy. Konvenčné laboratórne metódy vyšetrenia VOR poskytujú informáciu len o funkcii horizontálneho kanálika a to len pri nízkych frekvenciách, ktoré sú mimo jeho optimálneho fyziologického operačného pásma. Vestibulospinálne vzťahy sú ešte komplikovanejšie a posturografické techniky odrážajú súčasne vplyvy viacerých neurálnych systémov.^{14,24,44,128,129} V posledných dekádach boli vyvinuté viaceré sofistikované techniky aktivácie angulárnych a lineárnych VOR v ich fyziologicky optimálnom frekvenčnom operačnom pásme. Väčšina z nich však vyžaduje technicky náročnú aparaturu, ktorá zaberá veľa priestoru a naviac je aj finančne nákladná, čo značne sťažuje ich klinické využitie.^{14,33,38,41,49-52,58,59,65-70,83-90,92,93,127} Registrácia vestibulárnych reflexov evokovaných stimulmi v audiofrekvenčnom pásme však nevyžaduje nákladnejšie vybavenie a naviac umožňuje získať informácie o tých zložkách vestibulárneho aparátu, ktoré sú konvenčným metódam nedostupné.

V dvadsiatych rokoch minulého storočia Tullio systematicky študoval vestibulárne reflexné odpovede očí hlavy, ako aj posturálne zmeny vyvolané zvukovými stimulmi u experimentálnych zvierat s fenestrovaným labyrintom. Od tej doby je príznak vestibulárnej aktivácie zvukom u labyrintovej fistuly pomenovaný po ňom. O niekoľko rokov neskôr si Békési u ľudí všimol reflexné pohyby hlavy, ako odpoveď na stimuláciu zvukom pri intenzite 114-134 dB SPL, aj pri intaktnom labyrinte. Poskytol dôkaz o nezávislosti týchto odpovedí na sluchu. Bol presvedčený, že tieto reflexné odpovede sú dôsledkom stimulácie otolitových orgánov akustickou energiou a predpokladal, že sú sprostredkované vírivými Foucaultovými prúdmi, alebo presunmi endolymfy. Neskôr bol efekt vestibulárnej aktivácie intenzívnym hlukom u ľudí systematicky pozorovaný v blízkosti reaktívnych prúdových leteckých motorov.¹³⁰

Elektrofyzologickú registráciu zvukom evokovaných odpovedí prvý raz uskutočnil Geisler v r 1958. Odpovede registroval v oblasti inion a na oboch stranách krku, ale predpokladal, že sa jedná o cerebrálne kortikálne evokované potenciály.¹³¹ Reflexný myogénny pôvod týchto odpovedí neskôr dokázal Bickford. Amplitúda odpovedí narastala v priamej úmere k intenzite tonickej kontrakcie svalov, z ktorých boli registrované. Vzhľadom na to, že odpovede bolo možné registrovať aj u pacientov s ťažkou senzoreineurálnou poruchou sluchu a chýbali v prípade hluchoty združenej s vestibulárnou poruchou, predpokladalo sa, že sú podmienené vestibulárnou aktiváciou, konkrétne stimuláciou sacculárnych receptorov.^{132,133} Sacculus je u mnohých rýb sluchovým orgánom, u žiab je senzorom vibrácií a naviac sa nachádza

v blízkosti stapes.^{22, 134} V ďalších experimentoch však bola špecifičnosť týchto myogénnych odpovedí registrovaných v oblasti inion vo vzťahu k vestibulárnemu systému spochybnená. Ukázalo sa, že ich evokovanie je možné tak vizuálnymi, ako aj somatosenzorickými stimulmi, aj keď s dlhšou latenciou. Young a Frenandez o niekoľko rokov neskôr v elegantnom a precíznom experimente na opiciach dokázali, že prakticky všetky primárne vestibulárne aferenty, najmä však tie s nepravidelnou frekvenciou výboja, sú mimoriadne citlivé na vibrácie v audiofrekvenčnom pásme a sacculárne aferenty sú preferenčne aktivované hlasným zvukom.¹³⁵ Napriek tejto skutočnosti sa takmer dvadsať rokov nikto nezaoberal možnosťou klinického využitia týchto výsledkov. V r. 1994 uverejnili Colebatch a jeho kolegovia štúdiu o možnosti klinického využitia vestibulárne evokovaných myogénnych odpovedí v m. sternocleidomastoideus, pri stimulácii akustickými klikmi.¹³⁶ O rok na to Halmagyi so svojimi kolegami publikoval o metóde evokovania týchto odpovedí vibračnými stimulmi, vyvolanými poklepom reflexným kladivkom na hlavu.¹³⁶ Tieto metódy získali veľmi skoro širokú akceptáciu vo svete a to aj napriek určitým nejasnostiam, týkajúcich sa pôvodu reflexných odpovedí.^{134, 138-144} Popri akustickom kliku a klepnutí sa začali používať aj tonálne akustické, alebo vibračné stimuly a nakoniec aj galvanické stimuly.^{140, 145-151}

Odpovede svalov šíje vyvolané týmito stimulmi majú krátku latenciu a je prakticky isté, že odrážajú aktivitu disynaptického vestibulocervikálneho reflexu vedeného mediálnym vestibulospinálnym traktom. Amplitúda odpovedí je podobne ako u dorzálnych svalov šíje priamo úmerná intenzite stimulácie, ako aj tonickej kontrakcii m. sternocleidomastoidei.^{136, 152, 153} Stimuly v audiofrekvenčnom pásme predovšetkým aktivujú nepravidelné aferenty.^{130, 135, 154} Pokiaľ sú vyvolané akustickými klikmi, odrážajú prevažne funkciu sacculárnych receptorov a ich aferentov uložených v dolnej vetve vestibulárneho nervu.¹⁵⁴⁻¹⁵⁸ Stimulácia s vyššou intenzitou môže podráždiť aj niektoré aferenty semicirkulárnych kanálov.¹³⁰ Evokované odpovede v ipsilaterálnom svalu majú charakter inhibície a následnej excitácie, kým kontralaterálne odpovede sú nižšej amplitúdy, variabilnejšie, pričom tu prevažuje excitačne inhibičný typ odpovedí.^{136, 159} Vibračné stimuly aktivujú tak sacculárny, ako aj utriculárny systém a pri vyšších intenzitách aj niektoré aferenty semicirkulárnych kanálikov.¹³⁰ Pri poklepe na čelo sú u normálnych jedincov evokované bilaterálne inhibičné odpovede s následnou excitáciou. Na strane vestibulárnej lézie odpoveď buď vyhasne, alebo nadobúda v porovnaní so zdravou stranou opačný charakter excitácie, s následnou inhibíciou (Obr. 1).^{137, 144, 149}



Obr. 1. „Vestibulo-colic reflex“ (cVEMP) evokovaný reflexným kladivkom na čelo.

Vľavo sú odpovede u normálneho subjektu, vpravo u pacienta s pravostrannou vestibulárnou léziou. Pre názornosť metodiky je vľavo zobrazená aj krivka „trigger“ signálu reflexného kladivka. Pod ňou sú EMG záznamy ľavého a pravého m. sternocleidomastoideus. Spriemernených bolo 2x30 odpovedí a krivky sú superponované spolu s priemernou krivkou z oboch pokusov generovanou dotatočne. Horizontálne delenie zodpovedá 5ms/dielik; vertikálne 250 μ V/dielik; záznam je zobrazený s predstihom 5ms vzhľadom na stimul.

Odpovede vyvolané vibračným tónom aplikovaným v oblasti mastoidálnej kosti sú prevažne ipsilaterálne.¹⁴⁷ Latencie inhibičných odpovedí vrcholí medzi 12-16 ms a následná excitačná odpoveď medzi 18-23 ms.^{136,137} Neskoršie odpovede nemajú špecifický vzťah k vestibulárnemu systému, bez ohľadu na spôsob ich evokovania.¹³⁶ V prípade evokovania týchto myogénnych reflexných odpovedí kladivkom je potrebná opatrnosť v prípade hodnotenia odpovedí s oneskorenou latenciou. Podobný typ inhibične excitačných odpovedí, ako v prípade vestibulocervikálnych reflexov je totiž možné vyvolať aj stimuláciou trojklaného nervu. Trigemino-cervikálne reflexy v kývačoch hlavy sú však v porovnaní s vestibulocervikálnym reflexom oneskorené v priemere o 5-6 ms.¹⁶⁰ U pacientov s perilymfatickou fistulou, bez ohľadu na to či je spôsobená dehiscenciou predného semicirkulárneho kanálika, syndrómom širokého vestibulárneho akveduktu, alebo inou léziou, je prah vestibulocervikálnych reflexných odpovedí na akustické stimuly výrazne znížený. Viaceré štúdie navyše dokumentujú u týchto pacientov aj vestibulookulárne odpovede vo forme nystagmu. Boli dokonca registrované aj tranzientné vestibulookulárne odpovede s krátkou latenciou.¹⁶¹⁻¹⁶⁸ U zdravých ľudí sú tieto reflexné odpovede pri stimulácii klikmi bežného trvania 100 μ s, na rozhraní rozlišovacej schopnosti dostupných registračných metód, ale u opíc akustické stimuly dlhšieho trvania evokovali podobné odpovede, ako u pacientov s labyrintovou fistulou.¹⁶⁹

VI. VESTIBULOOKULÁRNE REFLEXNÉ ODPOVEDE NA IMPULZNÉ STIMULY V AUDIOFREKVENČNOM PÁSME (oVEMP)

ÚVOD

Vyššie spomínané metódy registrácie vestibulocervikálnych reflexov využívame v našom elektrofyziologickom laboratóriu už od roku 1996 (**Obr. 5 a 6**). Chýbanie konvenčnej techniky na vyšetrenie vestibulookulárnych reflexov nás nútilo hľadať alternatívne metódy s využitím vestibulárnej stimulácie v audiofrekvenčnom pásme. Vychádzali sme z hypotézy, že vestibulookulárne a vestibulocervikálne reflexy by mali byť u cicavcov úzko koordinované. Absencia takejto úzkej koordinácie by zhoršovala možnosti prežitia v prírode a pravdepodobne by neodolala selekčnému tlaku prirodzeného výberu.

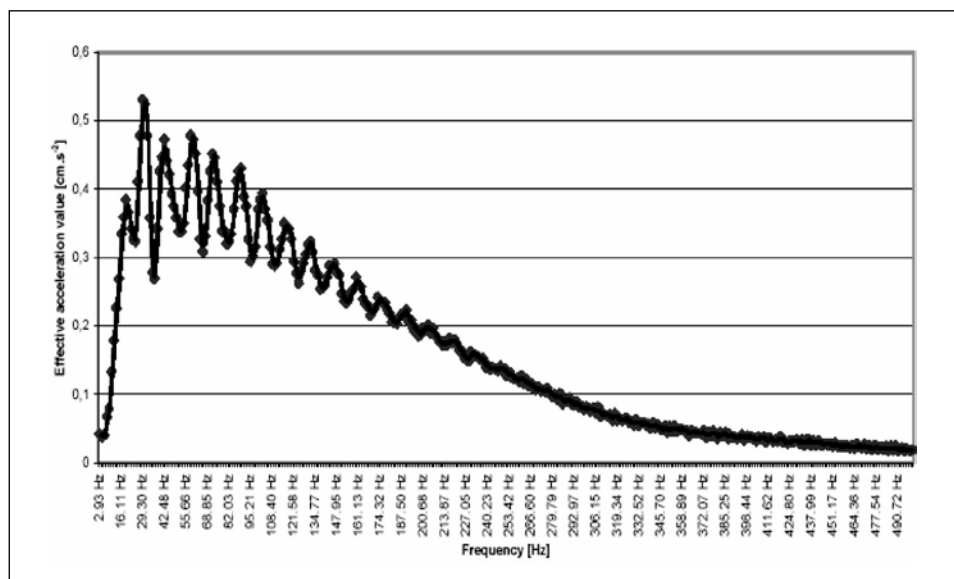
Mechanizmus šírenia vibrácií v lebke bol intenzívne študovaný v období tridsiatych až šesťdesiatych rokov minulého storočia. Tieto štúdie boli orientované na kostné vedenie zvuku v súvislosti s podráždením kochleárných receptorov. Až v r. 1974 Lackner a Graybiel prvý raz popísali vestibulárny efekt pôsobenia vibrácií.¹⁷⁰ Vibrácie lebky alebo šíje môžu vyvolať ilúziu pohybu, posturálne reakcie, zmeny vnímania subjektívnej vizuálnej horizontály alebo vertikály, nystagmus, ako aj torznú deviáciu očí. Otázka generovania týchto perцепčných a motorických reakcií je predmetom diskusie. Prevažujú skôr názory preferujúce nepriamy, cervikovestibulárny mechanizmus, než priamu vestibulárnu aktiváciu.¹⁷¹⁻¹⁷⁷

Rýchlosť vedenia zvuku kostou je podľa niektorých štúdií závislá na frekvencii. Pri nízkych frekvenciách vibrácií je rýchlosť šírenia 100 m/s, so zvyšujúcou sa frekvenciou narastá a medzi 500 až 1000 Hz dosahuje 300 m/s. Podľa iných je táto hodnota 260 m/s a je nezávislá na frekvencii vlnenia.¹⁷⁸ V mieste aplikácie vibrácie na lebku dochádza k výraznej atenuácii vibračnej energie s poklesom jej intenzity o 20 dB.¹⁷⁹ Šírenie vlnenia lebku sa aspoň pri nízkych frekvenciách deje len s malými stratami dosahujúcimi najvyšš 3 až 5 dB, ale pri vyšších frekvenciách je tento dekrement podstatne výraznejší.^{14, 179, 180} Vibrácie s nízkou frekvenciou spôsobujú translačný pohyb hlavy smerom od aplikácie stimulu a späť. V tomto frekvenčnom pásme nastáva aj inerciálny pohyb voľne pripojených častí lebky, a to stredoušných kostí a mandibuly.¹⁷⁸ Skorší autori predpokladali, že spôsob šírenia sa zvuku v lebke pri vyšších frekvenciách je kompresný. Nakoľko však je matematické modelovanie trojrozmerného šírenia zvuku v lebke veľmi ťažké, k dispozícii sú len výpočty platné pre zjednodušený model dutej gule naplnenej tekutinou. Podľa týchto novších modelov sa pri šírení zvuku kostou uplatňuje skôr trojrozmerný distorzny efekt, než mechanizmus prostej kompresie.¹⁸¹ Zvuk sa však šíri aj v povrchových mäkkých tkanivách lebky a nakoniec vibrácie kostí lebky vytvárajú tlakové vlny aj v jej obsahu. Tie sa cestou kochleárneho akveduktu a ďalších komunikácií vnútorného ucha s intrakraniálnymi tekutinami prenášajú do vnútorného ucha. Podľa viacerých novších štúdií by tento posledný mechanizmus mohol zohrávať významnú úlohu pri stimulácii kochleárných receptorov vyššími frekvenciami,

t. j. 2000 Hz.^{180, 182, 183} Najpravdepodobnejšie je, že podráždenie kochleárných aj vestibulárných receptorov vnútorného ucha spôsobujú sily, ktoré sú vektorovým súčtom jednotlivých vyššie uvedených mechanizmov. Ich rozhodujúce komponenty budú pritom závisieť tak na frekvencii, ako aj na mieste aplikácie stimulov.

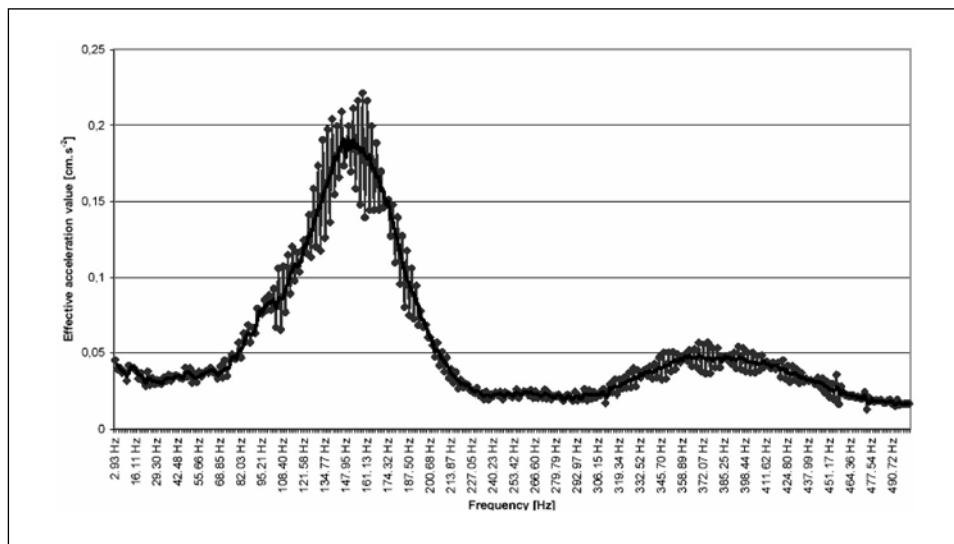
Spôsob, akým dochádza ku stimulácii vestibulárných receptorov nie je jasný, ale pri nízkych frekvenciách by sa mohol vo významnej miere uplatňovať inerciálny efekt translačnej akcelerácie hlavy.

V prípravnej štúdii sme akceleráciu lebky po klepnutí reflexným kladivkom, ako aj pri aplikácii vibračných tónov, snímali jednorozmerným akcelerometrom. Analýza hodnôt akcelerácie lebky metódou FFT ukázala, že pri poklepe reflexným kladivkom ide o pomerne širokopásmový stimul v rozsahu 16 Hz až niekoľko 100 Hz s približne exponenciálnym poklesom mohutnosti silového spektra, v závislosti na narastajúcej frekvencii. Maximálna akcelerácia bola v spektrálnom pásme 16 až 32 Hz. Pri stimulácii tónom 125 Hz sa v dôsledku skreslenia spôsobeného konštrukčnými nedostatkami audiometrického kostného vibrátora KH-70 (Grahner Pracitronic GmbH, Dresden, Germany) maximálna akcelerácia posunula do oblasti spektra 160 Hz, ale tóny frekvencie 250 Hz boli prenášané verne (Obr. 2-4).



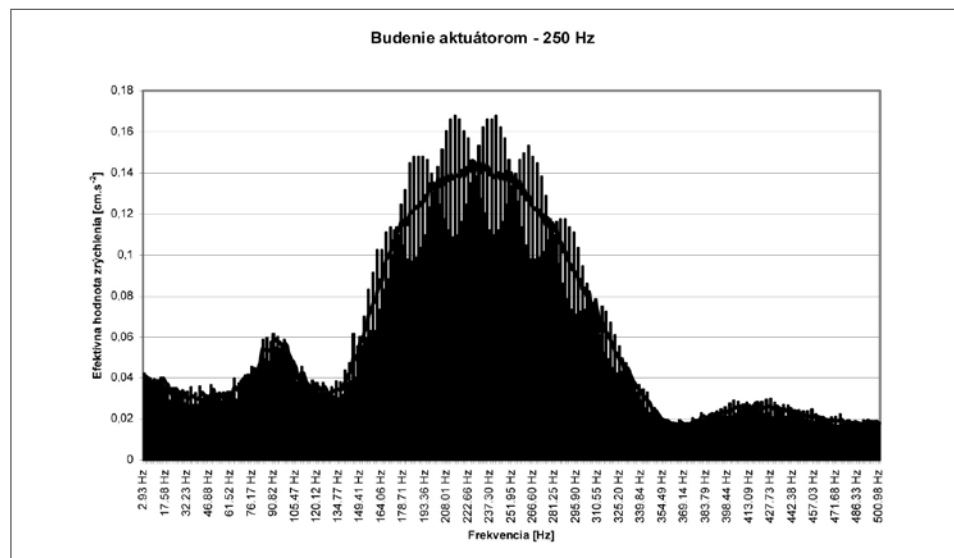
Obr. 2. Analýza akcelerácie lebky metódou FFT pri stimulácii reflexným kladivkom.

Silové spektrum stimulu má širokopásmovú distribúciu s maximom v oblasti 16-32 Hz.



Obr. 3. Analýza akcelerácie lebky metódou FFT pri stimulácii frekvenciou 125 Hz.

V dôsledku skreslenia spôsobeného stimulačnou aparátúrou sa maximálne silové spektrum stimulu posunulo do frekvenčného pásma v oblasti 163 Hz.



Obr. 4. Analýza akcelerácie lebky metódou FFT pri stimulácii frekvenciou 250 Hz.

Maximálna denzita frekvencie silového spektra stimulu sa nápadnejšie nezmenila, ale došlo k miernemu zníženiu jeho intenzity.

Výsledky našich predbežných štúdií s registráciou odpovedí v priemernom elektro-okulograme (EOG) pri klepnutí gumeným reflexným kladivkom na lebku poukazovali na to, že u normálnych osôb je možné konzistentne vyvolať bifázické až trifázické odpovede s krátkou latenciou, ktoré začínajú približne 7 ms po aplikácii stimulu a vrcholía pred 15 ms. Odpovede s takouto latenciou má aj disynaptický VOR. Charakter EOG odpovedí sa konzistentne mení v závislosti na mieste aplikácie stimulov, čo mohlo poukazovať na aktiváciu vestibulárnych receptorov so špecifickými priestorovými polarizačnými vektormi.

Na druhej strane však viaceré štúdie poukazujú na to, že mechanické a vibračné stimuly, ktorých frekvencia presahuje 10 Hz, môžu vyvolávať pasívne oscilačné pohyby očí, ako aj ostatných tkanív orbity. Akustické stimuly by však podobné pasívne oscilácie nemali generovať. G.M. Halmagyi a jeho kolegovia zistili, že pri použití akustických stimulov so širokým frekvenčným pásmom v podobe kliku s trvaním 100 μ s je síce možné evokovať VOR u pacientov s Tulliovým fenoménom, ale u zdravých ľudí sú tieto odpovede na hranici možnosti registrácie.¹⁶⁸ Krivka frekvenčného ladenia citlivosti vestibulárnych receptorov na stimuly v audiofrekvenčnom pásme má však strmý priebeh. Ich citlivosť mimo optimálneho frekvenčného pásma strmo klesá. Odpoveď vestibulocervikálneho reflexu na krátke akustické tóny vo frekvenčnom pásme 500-1000 Hz má vyššiu amplitúdu, ako keď je evokovaný širokopásmovými klikmi.

Ďalšiu námitku by mohla predstavovať skutočnosť, že stimuly v audiofrekvenčnom pásme môžu evokovať aj iné kmeňové reflexy, prípadne evokované potenciály s podobnou latenciou, ako majú disynaptické vestibulookulárne odpovede.

Pokiaľ by však registrácia týchto vestibulárne evokovaných periokulárnych odpovedí nebola znemožnená mechanickými artefaktmi, alebo inými simultánne evokovanými kmeňovými reflexmi, potom by táto metóda mohla rozšíriť spektrum objektívnych kvantitatívnych vestibulárnych testov a obohatiť naše poznatky týkajúce sa fyziológie vestibulookulárneho reflexu. Na základe vyššie uvedených skutočností sme formulovali aj ciele našich štúdií.

- I. Zistiť či majú odpovede v priemernom EOG evokované aplikáciou **vibračných stimulov** na lebku **okulárny pôvod**. Na objasnenie tejto otázky by mohli poslúžiť nálezy u kadaverov a pacientov s parézami okohybných svalov.
- II. Ozrejiť, či **odpovede na vibračné stimuly v priemernom EOG odrážajú funkciu vestibulárneho aparátu**. Odpoveď na túto otázku by mohlo poskytnúť porovnanie výsledkov kontrolnej skupiny **zdravých subjektov** s nálezmi u pacientov s **unilaterálnou vestibulárnou poruchou** ako aj **bilaterálnou vestibulopatiou**. Pokiaľ by mali evokované odpovede v rámci jednotlivých skupín konzistentný charakter a súčasne by dovoľovali jednotlivé skupiny odlíšiť, mohlo by to poukazovať na ich vestibulárny pôvod.
- III. Zistiť či je možné evokovať **VOR** u zdravých ľudí, ak sa na vestibulárnu stimuláciu použijú **krátke akustické tóny**.
- IV. Podrobnejšie preskúmať možnosť **aktivácie vestibulárnych receptorov a aferentov so špecifickými priestorovými polarizačnými vektormi** **vibračnými stimulmi** a **disynaptický VOR** vo viacerých priestorových rovinách.

Vlastné štúdie ODPOVEDE

1. **Jombík P, Bahýl V.** Short latency responses in the averaged electro-oculogram elicited by vibrational impulse stimuli applied to the skull: can they reflect vestibulo-ocular reflex function? *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 76 (2005), 222-228.
2. **Jombík P, Bahýl V.** Short latency disconjugate vestibulo-ocular responses to transient audio-frequency sound and vibration. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 76 (2005), 1398-1402.
3. **Jombík P, Bahýl V, Spodniak P, Drobný M.** Vestibulo-ocular (oVEMP) responses produced by bone-conducted sound stimuli applied to the mid-sagittal plane of the head. *J Vestib Res*, In press.

MATERIÁL A METODIKA

Testované subjekty v prvej štúdii

Vyšetrovali sme dve skupiny pacientov s unilaterálnou vestibulárnou léziou. Prvá z nich predstavovala desiatich pacientov s kompletnou unilaterálnou stratou vestibulárnej funkcie po operácii neurinómu statoakustického nervu, druhou bola heterogénna skupina štrnástich pacientov po vestibulárnej neuronitíde, postraumatickej lézii vestibulárneho labyrintu v dôsledku fraktúry temporálnej kosti, alebo idiopatickou unilaterálnou vestibulárnou poruchou. Tretiu skupinu predstavovalo päť pacientov s bilaterálnou vestibulopatiou po liečbe gentamycínom, alebo idiopatického pôvodu. Jeden ďalší pacient mal kompletnú parézu n. III na ľavej strane, ďalší progresívnu externú oftalmoplégiu v pokročilom štádiu. Nakoniec sme vyšetrili aj dvoch kadaverov. Kontrolnú skupinu predstavovalo desať normálnych voluntérov. U všetkých subjektov sme vyšetrovali vestibulocervikálne reflexy vyvolané klepnutím na lebku. Tieto reflexy boli u kontrolnej skupiny ako aj u pacientov s parézami očných svalov normálne. U pacientov s jednostrannou alebo bilaterálnou vestibulopatiou boli primerane znížené alebo vyhasnuté.

Testované subjekty v druhej štúdii

Štyridsať normálnych subjektov, jedna pacientka s vrodennou bilaterálnou perцепčnou hluchotou a štyria pacienti s unilaterálnou vestibulárnou poruchou pri neurinóme statoakustického nervu, pričom dvaja z nich boli už po operácii. Všetky testované osoby, okrem pacientov s neurinómom, ktorí mali areflexiu na postihnutej strane, mali normálne vestibulocervikálne reflexy vyvolané monoaurálne aplikovaným akustickým tónom.

Testované subjekty v tretej štúdii

Dvanásť zdravých subjektov s normálnymi vestibulocervikálnymi reflexmi evokovanými klepnutím na hlavu.

Metódy stimulácie v prvej štúdii

Na vestibulárnu aktiváciu vibračnými stimulmi sme použili jemné klepnutie gumeným reflexným kladivkom na lebku, alebo kostný vibrátor používaný v audiometrii na vyšetrovanie vedenia zvuku kosťou.

Audiometrickým kostným vibrátorom (KH-70 Ghranert Präcitronic GMBH Dresden) aplikovali jednu periódu tónu s frekvenciou opakovania 3,1/s. Použili sme tóny s frekvenciou 125 Hz, ktoré boli generované akustickým stimulátorom pre sluchové evokované potenciály.

Oba druhy stimulov sme aplikovali v oblasti inion, oboch mastoidov a vertexu. Predpokladali sme, že stimulácia v oblasti inion vyvolá akceleráciu hlavy po nazooccipitálnej osi (x) a stimulácia v oblasti inion po interaurálnej osi (y), s príslušných efektom na priestorové polarizačné vektory vestibulárnych receptorov. Vzhľadom na polohu pyramídy temporálnej kosti je však smer jej akcelerácie pri stimulácii v oblasti vertexu menej jasný.

Metódy stimulácie v druhej štúdii

Stimuly predstavovali krátke tóny od 250 do 1500 Hz, trvajúce 3–4 ms, s intenzitou 132 dB SPL. Aplikovali sme ich monoaurálne prostredníctvom slúchadiel.

Metódy stimulácie v tretej štúdii

Vibrácie lebky boli generované klepnutím reflexným kladivkom. Aplikovali sme ich na rôzne body horizontálneho obvodu hlavy od inion k mastoidálnym výbežkom temporálnej kosti, až po glabellu. Vo finálnej verzii štúdie, ktorá bola akceptovaná a je teraz v tlači, sme však vyvolávali akceleráciu hlavy pozdĺž dvoch navzájom približne kolmých osí v strednej sagitálnej roviny, predozadnej osi (x) a vertikálnej (z). Použili sme pritom vibračné tóny 125 a 250 Hz obdobne ako v prvej štúdii, ktoré sme kostným vibrátorom KH-70 aplikovali na inion, glabellu, vertex a horné rezáky.

Experimentálny protokol

Vyšetrovanie sa vykonávalo v pološere, pričom testované osoby sedeli a vizuálne fixovali malý svetelný objekt (LED) v centre neutrálneho pohľadu, vzdialený 3,5 m. Niektoré osoby v prvej štúdii boli testované aj pri fixácii blízkeho cieľa, pri excentrických laterálnych a vertikálnych pohľadoch, ako aj v ľahu na boku, chrbte a bruchu.

Registrácia periokulárnych očných odpovedí a ich hodnotenie

Periokulárne odpovede sme registrovali pomocou obojstrannej monokulárnej vertikálnej a binokulárnej horizontálnej elektrookulografie (EOG). EOG bol registrovaný 5 ms pred a 45 ms po aplikácii stimulu. Zosilnený signál pri rozlíšení 16 bitov, s použitím pásmových filtrov 5 Hz –2 kHz, bol vzorkovaný s frekvenciou 10 000 Hz. Spravidla bolo pri stimulácii reflexným kladivkom spriemernených 2 x 30 odpovedí a pri stimulácii vibračnými tónmi 2 x 100 až 200 odpovedí. Na kalibráciu očných pohybov sme využívali vertikálne aj horizontálne sakadické pohľady s amplitúdou 10 uhlových stupňov v oboch smeroch z neutrálneho pohľadu.

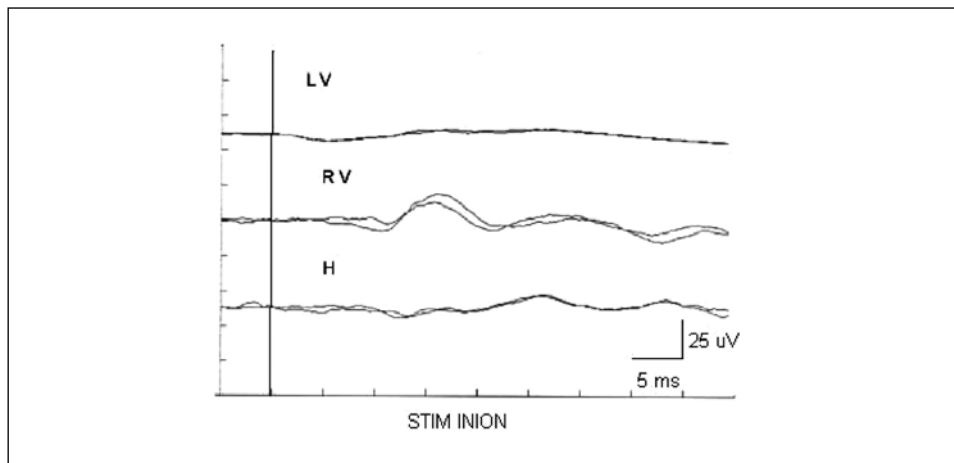
Štatistická analýza

Kvantitatívnu analýzu výsledkov sme v prvej štúdii obmedzili na hodnotenie symetrie amplitúd odpovedí vo vertikálnych EOG kanáloch v μV . Štatistická analýza týchto dát bola vykonaná pomocou Studentovho t testu a variačnej analýzy ANOVA. Rozdiely medzi jednotlivými skupinami v prvej štúdii sme analyzovali Kruskal-Wallisovým testom. Pri kategorickej analýze dát operovaných pacientov s unilaterálnou vestibulopatiou sme pravdepodobnosť náhodnosti testovali pomocou binominálnej distribúcie. V ďalších štúdiách sme vykonali aj detailnú analýzu latencií prvých troch vrcholov trifázických odpovedí. Rozdiely boli opäť hodnotené metódami Studentovho t testu a variačnej analýzy ANOVA.

VÝSLEDKY

Prvá štúdia

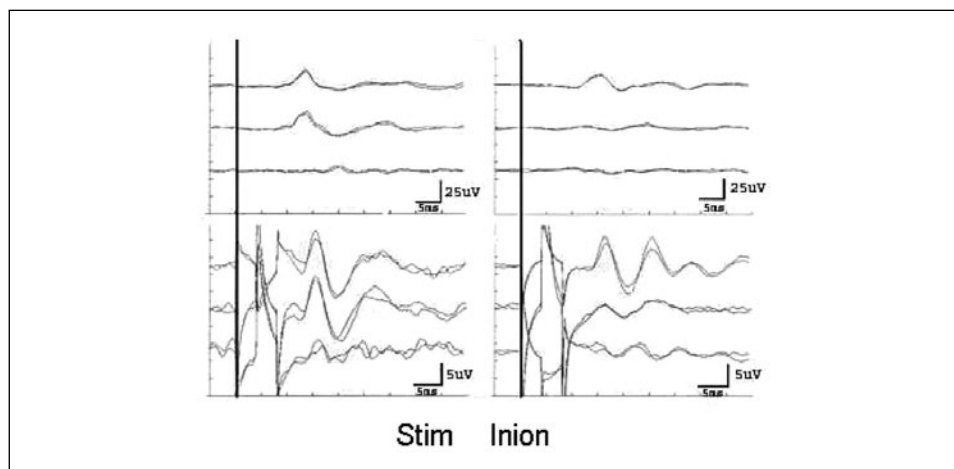
U normálnych osôb sme v intervale medzi 5 až 15 ms registrovali bi- alebo trifázické periokulárne odpovede. Variabilita latencií bola veľmi nízka. U kadaverov sme neregistrovali žiadne odpovede, mimo pasívnej oscilačnej odpovede s nulovou latenciou, ktorá vymizla do 5 ms. U pacientov s bilaterálnou periférnou vestibulopatiou a parézami okohybných svalov odpovede buď chýbali, alebo boli primerane znížené (Obr. 5).



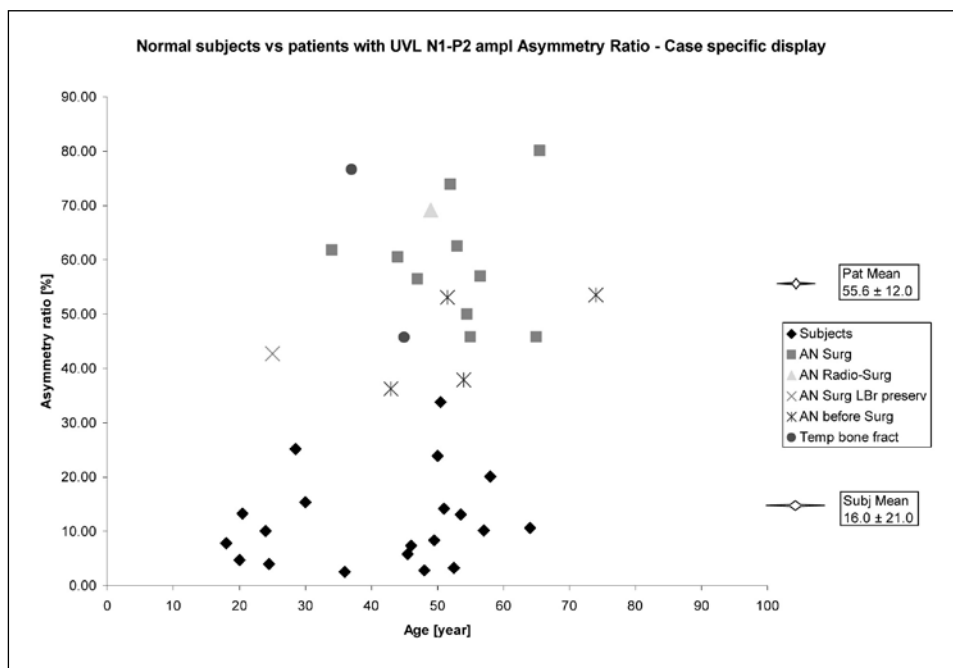
Obr. 5. Spriemernené EOG odpovede pri klepnutí na inion u pacienta s parézou okulomotorického nervu vľavo. (LV, RV a H označujú ľavý a pravý vertikálny resp. horizontálny binokulárny EOG kanál). Hrubá vertikálna čiara zodpovedá momentu aplikácie stimulu.

Vo vertikálnom EOG normálnych subjektov stimulácia tejto oblasti hlavy evokovala dis-konjugované odpovede, pričom odpovede vyvolané z opačných strán vytvárali zrkadlový obraz. U pacientov s unilaterálnou vestibulopatiou mali odpovede vyššiu amplitúdu na postihnutej strane a spomínaný zrkadlový obraz, prítomný u zdravých osôb, nebol prítomný.

Odpovede zdravých osôb vo vertikálnych EOG kanáloch boli spravidla symetrické, pri stimuloch aplikovaných na inion ako aj vertex. Všetci pacienti s jednostrannou vestibulárnou poruchou mali asymetrické diskonjugované odpovede s vyššou amplitúdou na chorej strane (Obr. 6). Tieto rozdiely boli štatisticky významné (Obr. 7).



Obr. 6. Spriemernený EOG pri stimulácii v oblasti inion. Horné panely predstavujú záznam pri klepnutí, dolné pri aplikácii tónu kostným vibrátorom. Panely vľavo boli registrované u kontrolného subjektu, tie vpravo u pacienta s unilaterálnou vestibulárnou deafferenciáciou po operácii neurinómu statoakustického nervu vľavo.

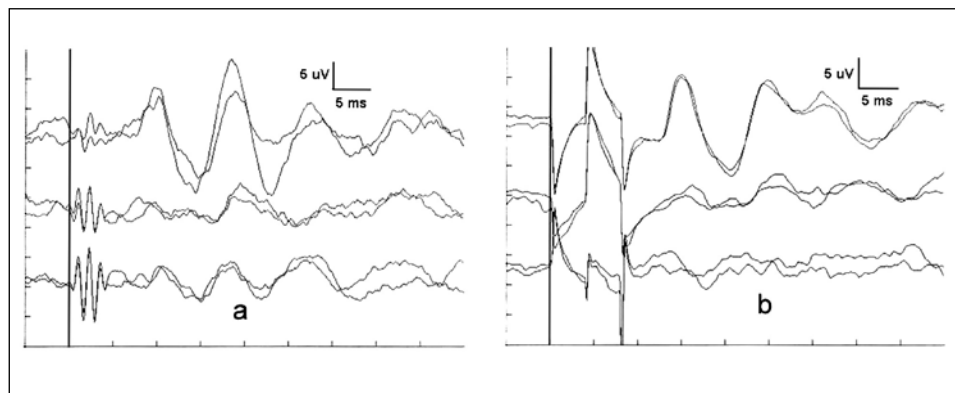


Obr. 7. Miera asymetrie amplitúdy EOG odpovedí evokovaných poklopom reflexným kladivkom na inion u kontrolnej skupiny a pacientov s unilaterálnou vestibulárnou deafferentáciou.

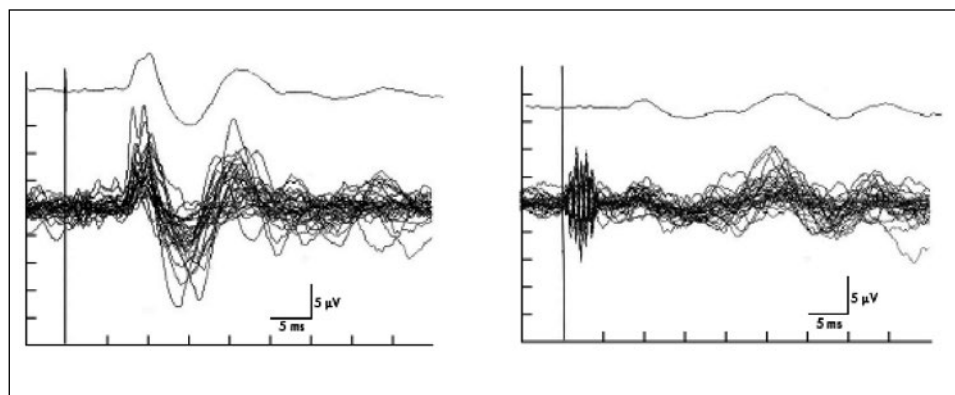
Zmena smeru pohľadu v laterálnom smere zvyšovala amplitúdu odpovedí addukujúceho oka a naopak. Pohľad nahor zvyšoval amplitúdu odpovedí a pohľad nadol ju znižoval. Fixácia blízkeho cieľa odpovede výraznejšie neovplyvnila napriek tomu, že sme očakávali zvýšenie ich amplitúd. Odpovede evokované stimulmi v oblasti inion sa u testovaných subjektov výrazne znížili, keď bola hlava v horizontálnej polohe bez ohľadu na to, či boli evokované v ľahu na bruchu, alebo na chrbte, čo by mohlo poukazovať na ich otolitový pôvod.

Druhá štúdia

U šestnástich z testovaných subjektov, ako aj u pacientky s kongenitálnou hluchotou sme registrovali trifázické odpovede vo vertikálnom EOG s latenciou 7-8 ms, ktoré boli diskonjugované s podstatne vyššou amplitúdou na kontralaterálnej strane. Najvyššie amplitúdy, porovnateľné s tými, ktoré boli registrované v prvej štúdii, boli získané pri stimulácii tónmi s frekvenciou 750 Hz. U ďalších dvadsiatich štyroch subjektov odpovede buď chýbali, alebo boli nejednoznačné. U pacientov s unilaterálnou vestibulopatiou boli odpovede získané len pri stimulácii zdravého ucha (Obr. 8 a 9).



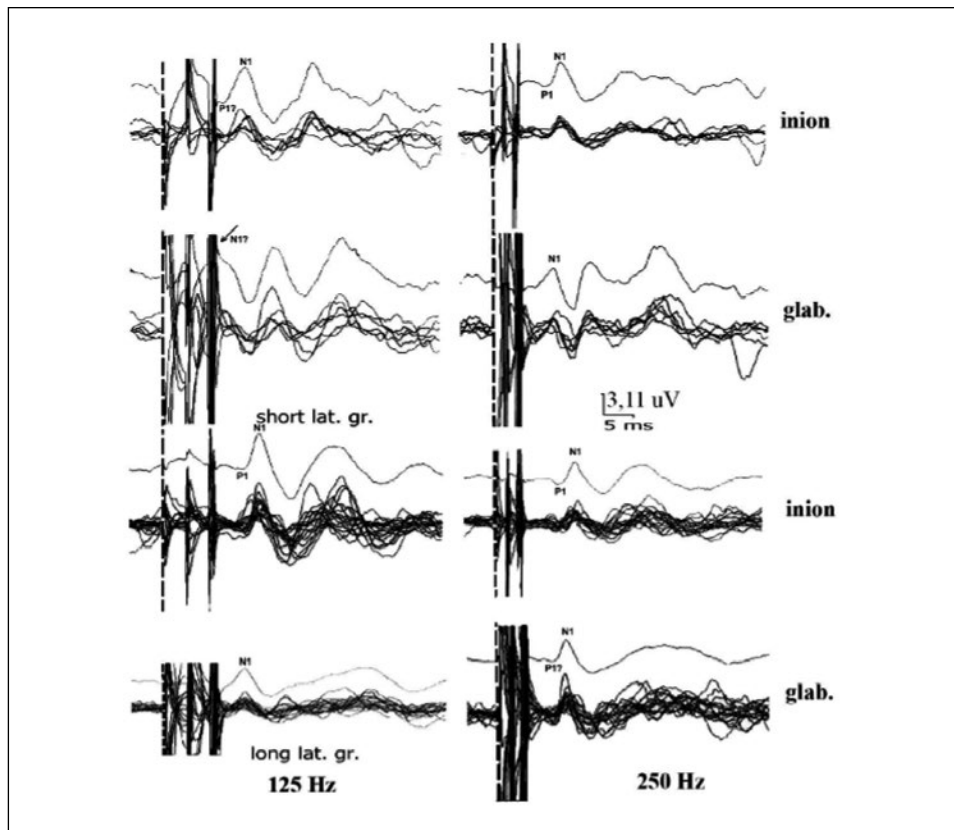
Obr. 8. Spriemernený EOG pri akustickej monoaurálnej stimulácii pravého ucha pacientky s kongenitálnou perцепčnou hluchotou a; a tónom 125 Hz aplikovaným pomocou kostného vibrátora na inion u pacienta s kompletnou unilaterálnou vestibulárnou deafferenciáciou po operácii neurinómu statotakustického nervu b.



Obr. 9. Spriemernené odpovede vo vertikálnom EOG pri monoaurálnej akustickej stimulácii u normálnych subjektov. Akustický stimulus predstavovali 3 periódy 750 Hz, 132 dB tónu. Superponované odpovede 32 očí kontralaterálne k stimulovanému uchu vľavo a ipsilaterálne odpovede vpravo. Solitárna krivka nad superponovanými odpoveďami hore predstavuje priemer príslušných individuálnych odpovedí.

Tretia štúdia

Stimuly aplikované na opačné situované body obvodu hlavy evokovali vo vertikálnych EOG kanáloch odlišné odpovede, ktoré boli navzájom fázovo otočené. Zjavné to bolo najmä pri stimuloch aplikovaných pozdĺž naso-occipitálnej osi (x), kde odpovede produkované stimuláciou v oblasti glabelly začínali iniciálnou negativitou a naopak odpovede na stimuly v oblasti inion iniciálnou pozitivitou vo vertikálnych EOG monádiach (Obr. 10).

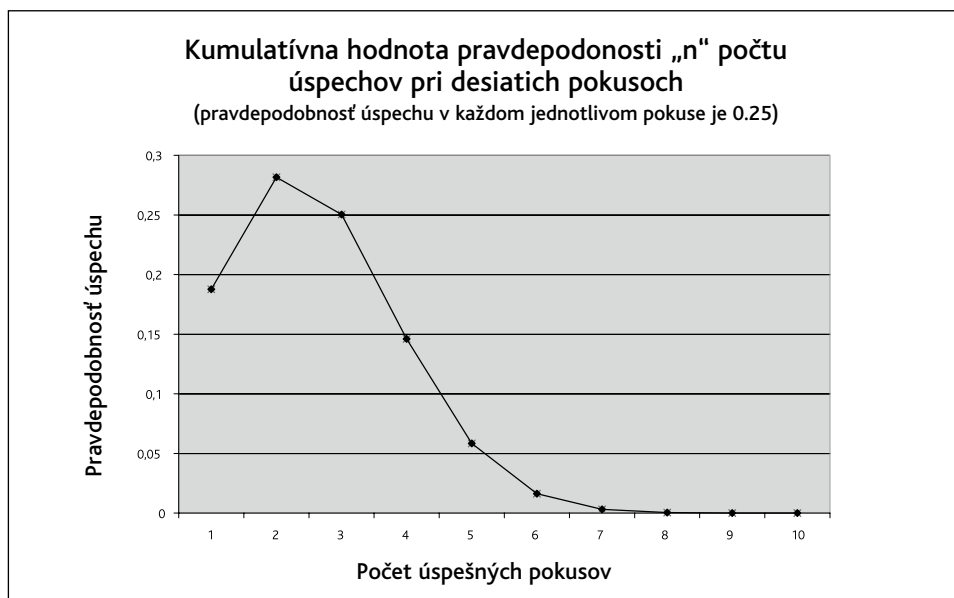


Obr. 10. Superponované odpovede a ich priemery vo vertikálnom EOG evokované jednou periódou 125 a 250 Hz vibračného tónu na oblasť inion a glabelly u normálnych subjektov. U časti subjektov s kratšou latenciou odpovedí, ktoré sú zobrazané hore je iniciálna časť odpovedí pri stimulácii 125 Hz prekrytá stimulačným artefaktom.

DISKUSIA

Vibračné stimuly aplikované na lebku evokovali v priemernom EOG odpovede s krátkou latenciou a krátkeho trvania, ktorých charakter sa menil v závislosti na mieste aplikácie stimulu. Ich charakter bol prakticky identický, bez ohľadu na to, či boli vyvolané klepnutím na lebku alebo vibračnými tónmi. Odpovede u kontrolných osôb a pacientov s jednostrannou vestibulárnou léziou boli rozdielne. U kadaverov, pacientov s bilaterálnou vestibulopatiou, ako aj pacientov s parézami očných svalov odpovede buď chýbali, alebo ich amplitúdy boli primerane znížené.

EOG odpovede evokované stimuláciou v oblasti mastoidov boli asymetrické tak u zdravých subjektov, ako aj u pacientov s jednostrannou vestibulárnou léziou. Odpovede získané z opačných strán však u kontrolnej skupiny tvorili zrkadlový obraz, ktorý u pacientov s unilaterálnou vestibulopatiou chýbal. Vertikálne EOG odpovede pri stimulácii v oblasti inion a vertexu boli u zdravých subjektov symetrické. Pacienti s jednostrannou parézou vestibulárneho labyrintu vykazovali štatisticky významnú asymetriu týchto odpovedí s konzistentne vyššou amplitúdou na postihnutej strane. Konzistentná asymetria EOG odpovedí u desiatich pacientov s anatomicky dokázanou unilaterálnou vestibulárnou deaferenciou po operácii poukazuje na kauzálnu súvislosť s touto léziou. Napriek tomu, že nejde o početne veľký súbor, z kategorickej analýzy dát vyplýva, že možnosť náhodného zoskupenia s výskytom vyššej odpovede na strane vestibulárnej lézie by bola už aj v počte ôsmich prípadov blízka nule (Obr 11.).



Obr. 11. Kategorická analýza dát priemerných odpovedí vo vertikálnych EOG kanáloch pri stimulácii v oblasti inion u pacientov s jednostrannou vestibulárnou deaferenciou po operácii neurínómu n VIII. Ak je pravdepodobnosť daného javu pri jednom pokuse 0,25, potom kumulatívna pravdepodobnosť náhodného výskytu identického nálezu sa podľa binomínálnej distribúcie blíži k nule už v prípade 8 úspešných pokusov.

Výsledky druhej štúdie potvrdzujú asymetrický charakter reflexných odpovedí očí pokiaľ je stimulovaný len jeden z páru vestibulárnych labyrintov. Znamená to, že ide o skríženú odpoveď sprostredkovanú kontralaterálnym fasciculus longitudinalis medialis. Skutočnosť, že reflexné odpovede boli získané aj u pacientky s kongenitálnou perцепčnou hluchotou dokazuje ich nezávislosť na kochleárnej funkcii. Rovnako ako v prípade vibračných stimulov je možnosť generovania týchto periokulárnych odpovedí inými kmeňovými reflexmi alebo evokovanými potenciálmi nepravdepodobná. Je preto takmer nepochybné, že tieto periokulárne odpovede v priemernom EOG predstavujú fázičný disynaptický VOR, bez ohľadu na to či sú vyvolané klepnutím na hlavu vibračným alebo akustickým tónom. Podobné odpovede na vibračné a akustické stimuly boli registrované v štúdiách iných autorov, u normálnych ľudí, u pacientov s dehiscenciou predného semicirkulárneho kanálika, pacientov s ťažkou poruchou sluchu, unilaterálnou vestibulárnou deaferenciou ale aj u zdravých opíc.^{168, 169, 184-197} Tieto štúdie z iných laboratórií však korigujú náš pôvodný predpoklad, že perikulárne elektrické odpovede sú vyvolané očným pohybom a dokazujú, že vestibulookulárne odpovede na akustické a vibračné stimuly registrované v periokulárnej oblasti predstavujú elektromyografickú aktivitu očných svalov.^{184, 185, 187, 188} Registrácie oč-

ných pohybov pomocou metódy „magnetic search coil technique“ ukázali, že pri akustickej stimulácii očí vykonávajú predovšetkým torzný pohyb smerujúci od stimulovaného ucha na kontralaterálnu stranu. Vlastný pohyb oka v rámci VOR na akustické ako aj vibračné stimuly je rádovo na úrovni uhlových sekúnd a preto jeho príspevok k potenciálom registrovaným v periokulárnej oblasti je pravdepodobne zanedbateľný. Iniciácia periokulárnych elektrických odpovedí pritom predchádza vlastný začiatok pohybu oka približne od 2 ms. Najvýznamnejší podiel na týchto potenciáloch má aktivita m. obliquus inferior a výrazné zvýšenie amplitúdy odpovedí pri pohľade nahor je spôsobené tým, že sa sval pri tejto polohe oka dostáva do blízkosti registračnej elektródy umiestnenej pod okom. Tento spôsob predstavuje aj najefektívnejšiu metódu registrácie. Samozrejme odpovede je možné registrovať aj nad očami, sú však podstatne variabilnejšie.^{184, 186}

Aj keď presný fyzikálny mechanizmus prenosu energie vibrácií na senzorický epitel vestibulárnych recepčných orgánov nie je celkom jasný, pri nízkych frekvenciách by sa mohol vo významnej miere uplatňovať inerciálny efekt translačnej akcelerácie hlavy. Výsledky našej prvej a tretej štúdie s konzistentnou zmenou charakteru odpovedi pri aplikácii vibračných stimulov na rôzne miesta lebky podporujú predpoklad inerciálneho mechanizmu podráždenia vestibulárnych receptorov. To poskytuje možnosť aktivácie vestibulárnych receptorov so špecifickými priestorovými polarizačnými vektormi a študovať VOR v rôznych rovinách.

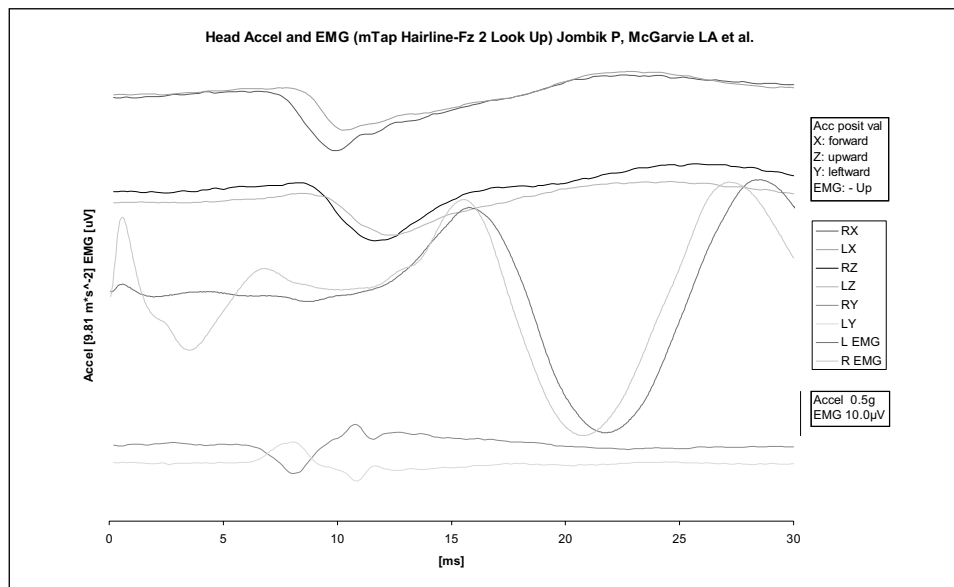
Fyzikálne vlastnosti kanálikov a otolitových orgánov samozrejme optimalizujú prenos mechanickej energie na receptory vo frekvenčnom pásme, ktorým sú živočíchy vystavené v bežných situáciách. Horný frekvenčný limit kupuloendolymfatického systému je približne v oblasti 60 Hz, a aj keď v prípade otolitevej membrány dosahuje až 500 Hz, vysoká citlivosť vestibulárnych aferentov na vibračné stimuly je prekvapujúca. Vestibulárne aferenty s nepravidelnou frekvenciou výboja, ktoré sú citlivejšie na stimuly v audiofrekvenčnom pásme sú u kanálikov početnejšie ako u otolitových orgánov. Krivky frekvenčného ladenia vestibulárnych receptorov a aferentov na stimuly v audiofrekvenčnom pásme majú strmý tvar v podobe písmena V. Poukazuje to na ich frekvenčnú selektivitu a jej podkladom je elektrická rezonancia vláskových buniek. Elektrická rezonancia, ktorá patrí medzi základné vlastnosti týchto receptorov umožňuje aby stimul, ktorého frekvencia korešponduje s rezonančnou frekvenciou membrány vláskovej bunky vyvolal v bunke najväčšiu odozvu.

Angulárny VOR sprostredkovaný priamou disynaptickou vestibulookulárnou dráhou má tak u ľudí ako aj u opíc krátku latenciu okolo 10 ms s veľmi malou interindividuálnou variabilitou. Podobné krátke latencie poukazujúce na disynaptický prevod boli zistené aj u lineárneho translačného VOR opíc. V bežných podmienkach je hlava vystavená obyčajne kombináciám angulárnych ako aj lineárnych translačných akceleračných stimulov, preto musia byť oba reflexy aktivované simultánne. Tak angulárny ako aj translačný VOR majú „high-pass filter“. Z uvedených dôvodov sa predpokladá, že oba reflexy využívajú tú istú spoločnú disynaptickú dráhu. Túto hypotézu podporuje aj multisenzorická konvergencia signálov na niektorých centrálnych vestibulárnych neurónoch, dokázaná viacerými neurofyziológickými štúdiami.

Krátke latencie odpovedí, ako aj malý rozptyl hodnôt by mohli byť kompatibilné s angulárnym VOR, ale efekt zmien polohy hlavy naznačuje otolitové vplyvy. Otolitmi sprostredkovaný VOR by však mal vykazovať výrazné zvýšenie citlivosti pri vizuálnej fixácii blízkeho objektu, ale tento efekt nebol u periokulárnych elektrických odpovedí preukázaný. Je však možné, že parametrické zmeny VOR, ktoré prispôsobujú jeho amplitúdu geometrickým požiadavkám binokulárneho videnia sú zabezpečované nepriamou vestibulookulárnou dráhou. V dôsledku krátkeho trvania evokovaných odpovedí sa efekt nepriameho systému VOR nemusel prejaviť.

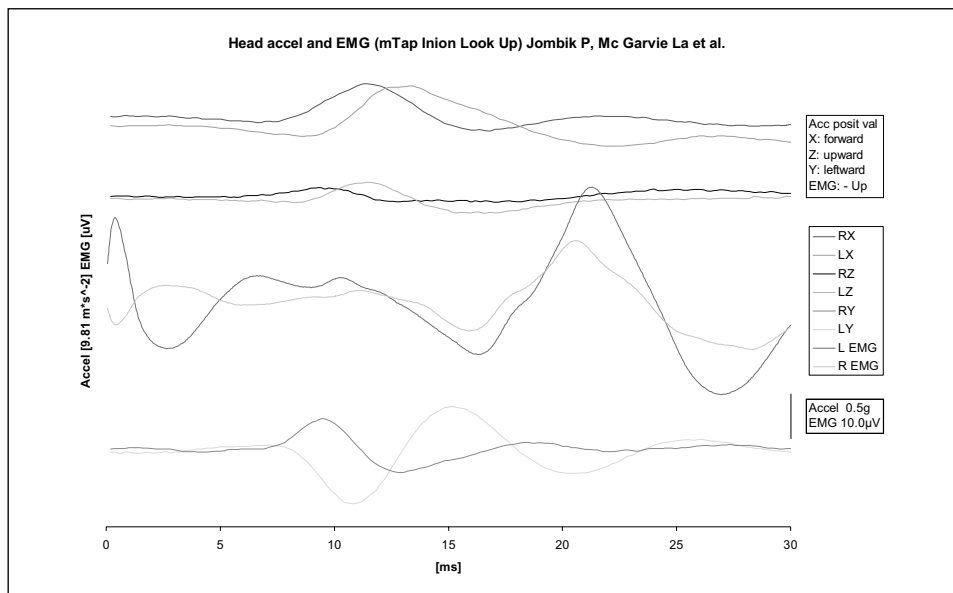
Viacere štúdie dokazujú, že akustické stimuly dostatočne vysokej intenzity umožňujú selektívnu stimuláciu sacculárnych aferentov.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ Podľa elektrofyziologických štúdií u mačiek má sacculus mohutné disynaptické prepojenia s motorickými neurónmi krčných svalov.^{198, 199} Uvedená skutočnosť našla klinické využitie v registrácii sacculo-cervikálnych reflexov a ich využití pri diagnostike vestibulárnych porúch. Naopak projekcie saccula k motorickým jadram očných svalov sú u mačky slabé a prevažne polysynaptické.²⁰⁰ Napriek tomu je interpretácia periokulárnych odpovedí na akustické stimuly ako sacculo-okulárneho reflexu na úrovni súčasných poznatkov najplauzibilnejším vysvetlením ich pôvodu.

Vibračné stimuly môžu aktivovať tak aferenty kanálikov ako aj otolitových orgánov.¹³⁵ Ale zdá sa, že pri tých intenzitách stimulácie, ktoré sme používali v našich štúdiách, by mali aktivovať len otolitové aferenty.²⁰¹ V súčasnosti sa pokúšame zistiť vzťahy medzi charakterom periokulárnych odpovedí a výsledným vektorom akcelerácie hlavy pri aplikácii vibračných stimulov na jej rôzne časti. Naše predbežné 3-D analýzy charakteru vibrácií lebky ukazujú, že fyziologicky relevantná je asi akcelerácia hlavy v smere osi aplikovaného stimulu (Obr. 12, 13, 14, 15, 16).



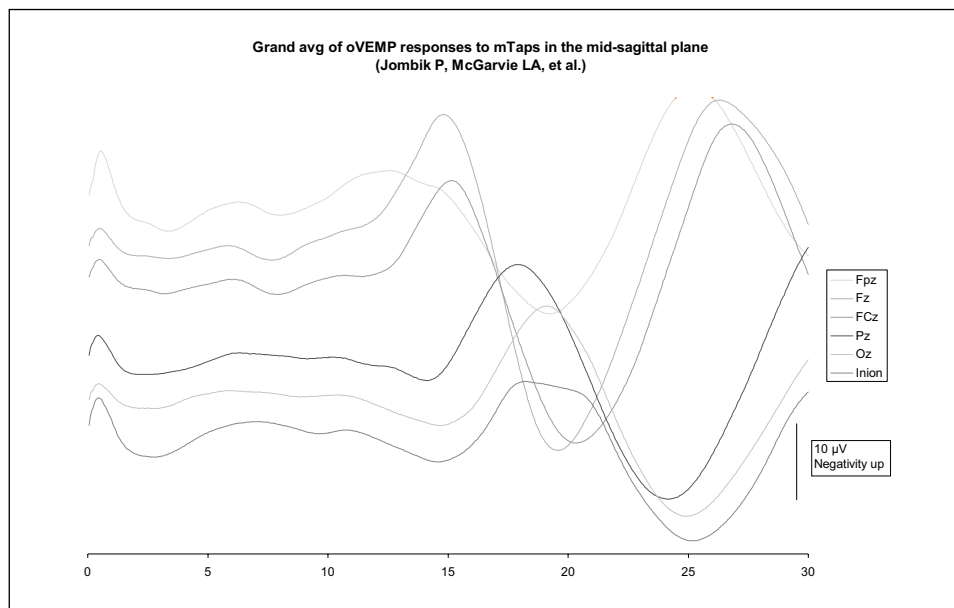
Obr. 12. Akcelerácia hlavy a okulárny VEMP pri aplikácii vibračných stimulov na čelo v oblasti Fz.

Akcelerácia hlavy bola registrovaná 3-D accelerometrami na oboch mastoidoch, okulárne vestibulárne odpovede boli snímané bipolárnou montážou pod očami pri pohľade nahor. Horné dva páry kriviek predstavujú akceleráciu ľavého a pravého mastoidu pozdĺž predozdnej a vertikálnej osi, spodný pár zobrazuje akceleráciu pozdĺž transversálnej osi hlavy. Hlava bola podľa záznamov v oblasti mastoidov akcelerovaná dozadu, nadol a pozdĺž transversálnej osi von. Pár kriviek v strede zodpovedá okulárnym vestibulárnym odpovediam ľavého a pravého oka, ktoré začínajú iniciálnou negativitou, čo zodpovedá excitácii m. obliquus inferior. Negatívny peak EMG odpovede nasleduje približne 9 ms po začiatku akcelerácie hlavy.



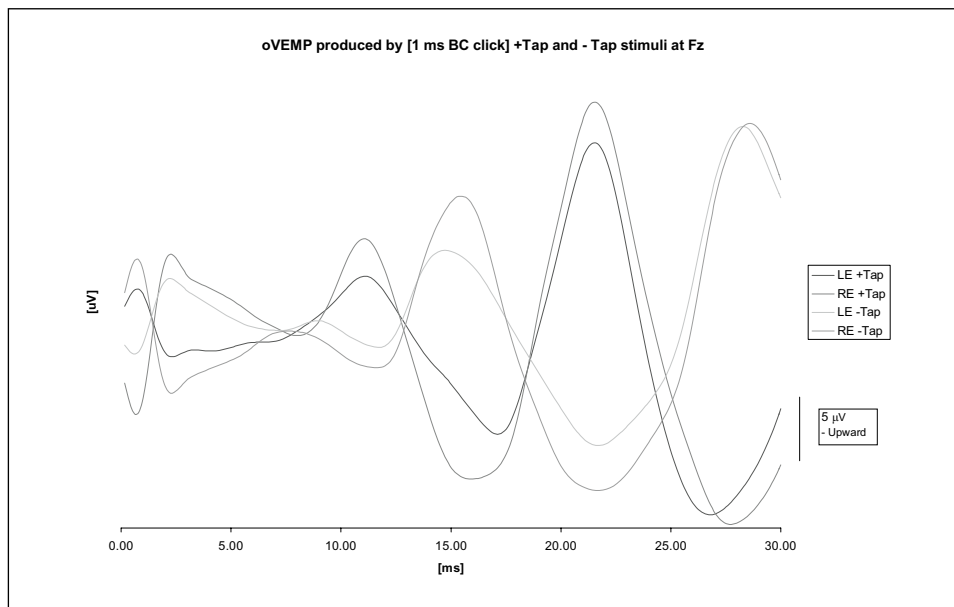
Obr. 13. Akcelerácia hlavy a okulárny VEMP pri aplikácii vibračných stimulov na inion.

Metóda registrácie akcelerácie hlavy ako aj vestibulookulárnych odpovedí bola identická ako v prípade predchádzajúceho obrázku. Hlava bola v oblasti mastoidov akcelerovaná dopredu, nahor a pozdĺž transverzálnej osi dovnútra. Pár kriviek v strede zodpovedá okulárnym vestibulárnym odpovediam ľavého a pravého oka, ktoré začínajú iniciálnou pozitivitou, čo zodpovedá inhibícii m. obliquus inferior. Pozitívny peak EMG odpovede nasleduje približne 9 ms po začiatku akcelerácie hlavy.



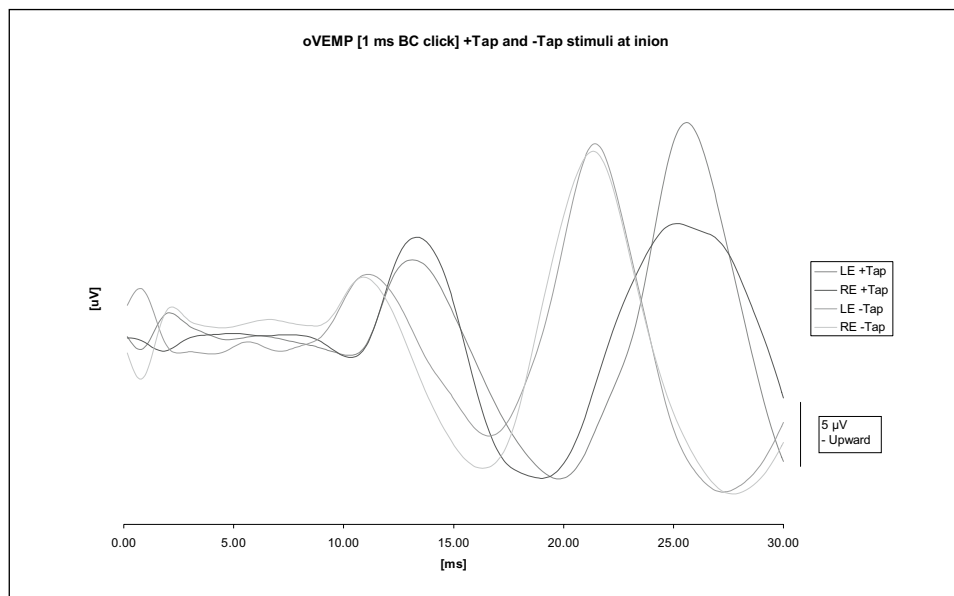
Obr. 14. Priemerné krivky vestibulookulárnych odpovedí u troch testovaných subjektov na stimuly aplikované v strednej sagitálnej línii hlavy.

Horné tri odpovede evokované stimuláciou na prednú časť hlavy začínajú iniciálnou negativitou a predstavujú excitáciu m obliquus inferior, naopak dolné tri krivky začínajú iniciálnou pozitivitou v dôsledku inhibície tonickej aktivity uvedeného svalu.



Obr. 15. Závislosť vzťahu polarity a miesta stimulu.

Periokulárne elektrické odpovede evokované aplikáciou kondenzačného a rarefakčného click stimulu o trvaní 1ms na oblasť Fz. Pozitívny klep na hlavu s použitím kondenzačného click stimulu evokoval excitačnú odpoveď, naopak negatívny stimulus vo forme rarefakčného click stimulu inhibičnú odpoveď prakticky identickú ako by vyvolal pozitívny klep na hlavu vzadu. Tento nález dokazuje, že pokiaľ hlava nie je fixovaná, komplex hlava krk sa správajú pružne podobne ako strunová štruktúra.

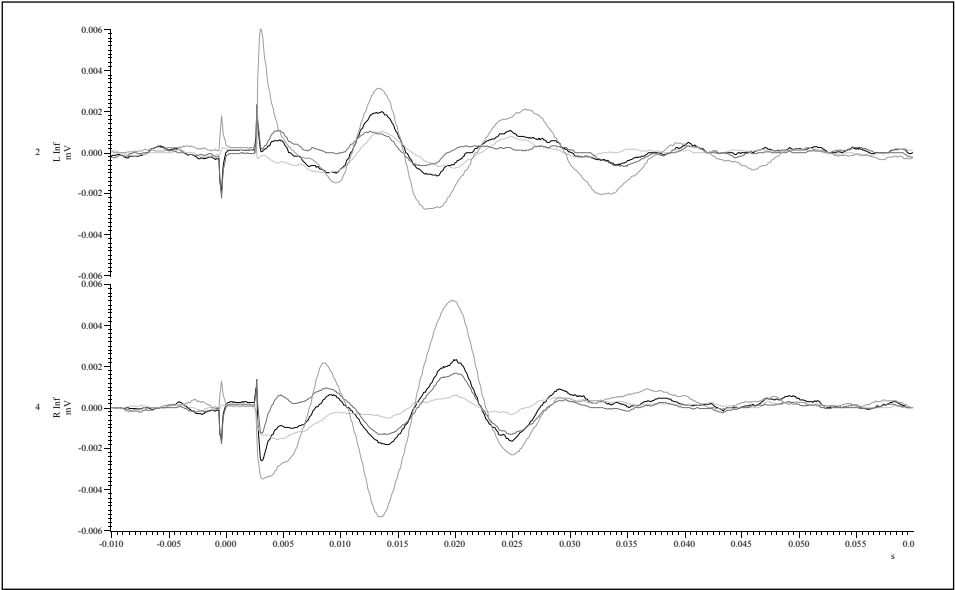


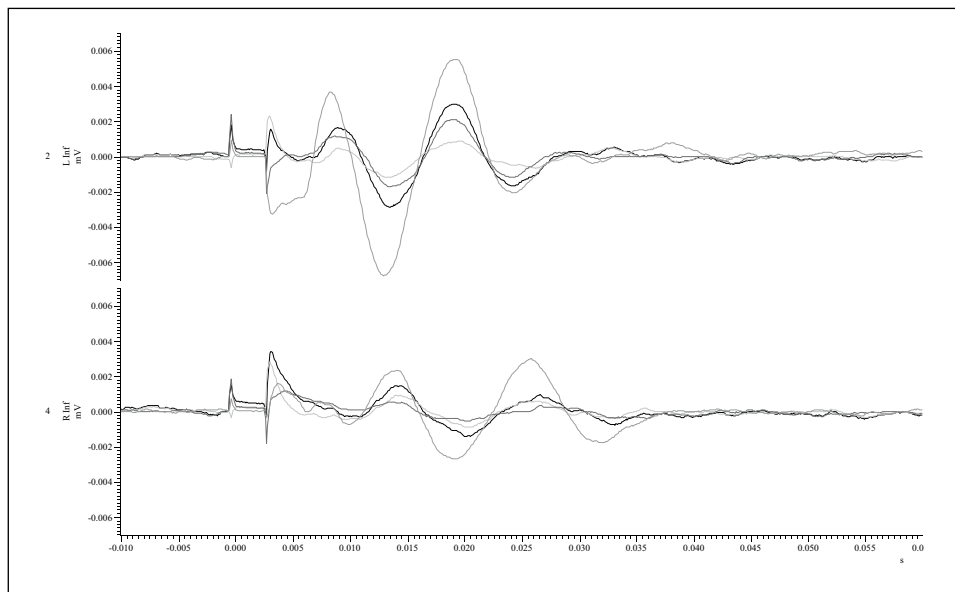
Obr. 16. Závislosť vzťahu polarity a miesta stimulu.

Periokulárne elektrické odpovede evokované aplikáciou kondenzačného a rarefakčného click stimulu o trvaní 1ms na oblasť inion. Pozitívny klep na hlavu s použitím kondenzačného click stimulu evokoval inhibičnú odpoveď, naopak negatívny stimulus vo forme rarefakčného click stimulu excitačnú odpoveď prakticky identickú ako by vyvolal pozitívny klep na hlavu vpredu. Tento nález obdobne ako v prípade obrazu 15 dokazuje, že pokiaľ hlava nie je fixovaná, komplex hlava krk sa správajú pružne podobne ako strunová štruktúra.

Z toho by mohlo vyplývať, že stimulácia v horizontálnej rovine hlavy by mala aktivovať utriculárne aferenty a stimulácia vo vertikálnej rovine sacculárne aferenty s príslušnými polarizačnými vektormi v závislosti na mieste aplikácie. Utriculus má silné disynaptické projekcie k šijovým svalom ako aj k motorickým jadrám horizontálnych očných svalov. V elektrofyziologických štúdiách u mačky sa sítě prepojenia k vertikálnym očným svalom nenašli a identifikovateľné projekcie k šikmým očným sa javili ako polysynaptické.^{72, 91, 202} Iné štúdie včítane experimentov na ľuďoch poukazujú na to, že vestibulárne evokované myogénne odpovede svalov šije ako aj periokulárne odpovede evokované vibračnými stimulmi treba preto chápať ako vestibulo-cervikálne a vestibulo-okulárne reflexy sprostredkované otolitovými aferentmi utricula alebo saccula v závislosti na mieste aplikácie stimulov.

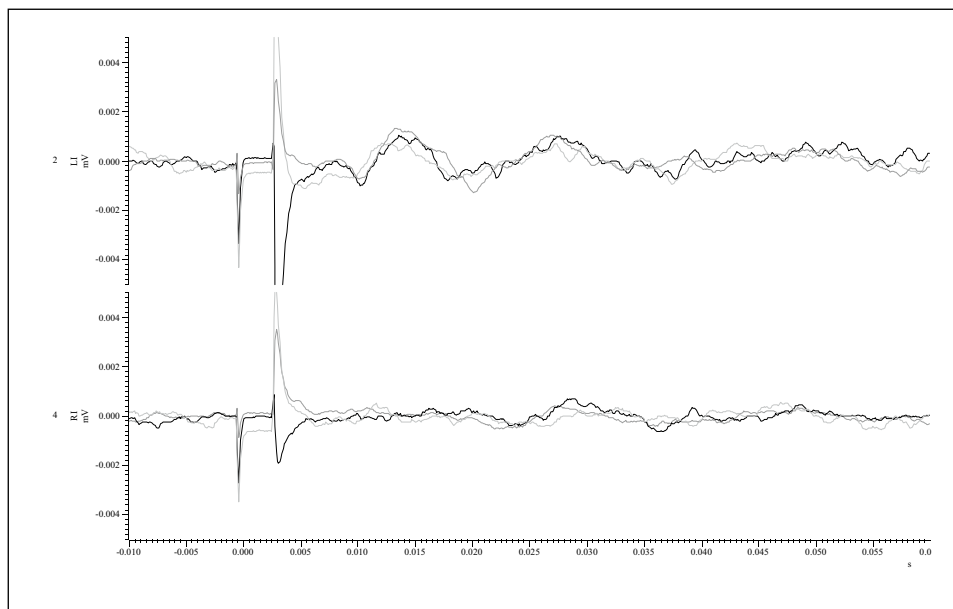
Galvanická vestibulárna stimulácia využíva skutočnosť, že na rozdiel od ostatných hlavových nervov sú vestibulárne aferenty v neustálom stave určitej bazálnej excitácie, ktorá sa prejavuje pokojovou frekvenciou výbojov rádovo okolo 100 vzruchov za sekundu. V dôsledku toho aj elektrické stimuly malej intenzity, ktoré sú pre ostatné nervy podprahové, budú modulovať pokojovú frekvenciu vzruchov vo vestibulárnych nervoch. Efekty tejto stimulácie sú známe už dávno. Galvanická stimulácia vyvoláva vestibulo-spinálne tonické úchyľky na stranu anódy a nystagmus, ktorého rýchla zložka smeruje ku katóde. Pri použití konvenčných dlhotrvajúcich stimulov však vlastnosti galvanicky provokovaného nystagmu vykazujú tak veľkú interindividuálnu variabilitu, že jeho klinické využitie je problematické. Vestibulo-cervikálne odpovede (cVEMP) na galvanické impulzné stimuly krátkeho trvania však majú veľmi malú interindividuálnu variabilitu čo by sa mohlo využiť v klinickej diagnostike vestibulárnych porúch. To isté platí pre vestibulo-okulárne odpovede (oVEMP) evokované takýmito krátkymi galvanickými stimulmi. Dokazujú to dáta našej doteraz nepublikovanej štúdie získané u desiatich kontrolných subjektov a šiestich pacientov s unilaterálnou vestibulárnou deaferenciáciou.²⁰³ V súlade s vyššie popisovaným torzným pohybom očí smerujúcim k anóde, periokulárne odpovede registrované pod očami začínali na strane katódy iniciálnou pozitivitou naopak na strane anódy iniciálnou negativitou. To je v súlade s očakávaným torzným pohybom očí, lebo iniciálna pozitivita na strane katódy poukazuje na inhibíciu m. obliquus inferior a negativita na strane anódy na jeho excitáciu. U pacientov s unilaterálnou vestibulárnou deaferenciáciou boli odpovede registrované takmer výhradne len v okolí oka na strane vestibulárnej lézie. To súhlasí s vyššie spomínanými nálezmi tzv. skrížených periokulárnych odpovedí evokovaných vibračnými stimulmi u pacientov s jednostrannou vestibulárnou poruchou ako aj skrížených odpovedí evokovaných monoaurálnymi akustickými stimulmi u normálnych subjektov (Obr 17 a 18).²⁰³

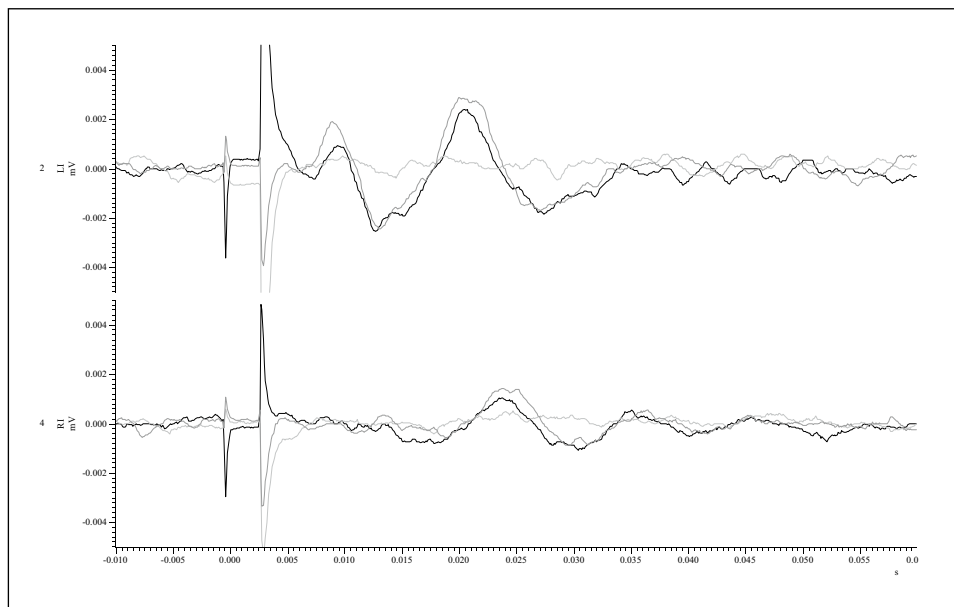




Obr. 17. Priemerné krivky vestibulookulárnych odpovedí u piatich subjektov evokovaných krátkymi galvanickými stimulmi.

Použitý stimuly o trvaní 2 ms boli aplikované 10 ms po začiatku snímání. Oulárna EMG aktivita snímaná nad očami je zobrazená na oboch grafoch hore a aktivita snímaná pod očami dole. Na prvom grafe sú superponované odpovede pri bipolárnej galvanickej stimulácii s katódou vľavo a anódou vpravo, unipolárnej stimulácie s katódou vľavo a anódou vpravo ako aj dodatočne kreovaná sumačná krivka z unipolárnych stimulácií. Na druhom grafe sú to odpovede produkované bipolárnou stimuláciou s katódou vpravo a anódou vľavo, unipolárnych stimulov s katódou vpravo a anódou vľavo a príslušnej sumačnej krivky. Horizontálne členenie je 10 ms, vertikálne 50 μ V na dielik. Odpovede na strane katódy začínajú vždy iniciálnou pozitivitou, naopak na strane anódy s iniciálnou negativitou. Zodpovedá to inhibícii resp. excitácii m. obliquus inferior.





Obr. 18. Vestibulookulárne odpovede evokované krátkymi galvanickými stimulmi u pacienta s vestibulárnou deaferenciou vľavo po operácii akustického neurinomu.

Použitý stimul o trvaní 2 ms bol aplikovaný 10 ms po začiatku snímania. Podmienky snímania aj zobrazenia sú identické ako v prípade predchádzajúcich dvoch grafov, s tou výnimkou, že sumačné krivky z unipolárnych stimulácií tu nie sú zobrazené.

Reálne odpovede s krátkou latenciou sú prítomné len na strane vestibulárnej lézie, kontralaterálne k funkčnému vestibulárnemu labyrintu. Ide o skrížené odpovede. Za povšimnutie stojí aj skutočnosť, že unipolárna stimulácia katódou vľavo evokovala tiež odpoveď. Poukazuje to na určitú reziduálnu funkciu na poškodenej strane, ktorú iné metódy vestibulárnej stimulácie u tohto pacienta nezistili.

ZÁVER

Nálezy našich štúdií, ako aj vyššie uvedené argumenty naznačujú, že rozdiely evokovaných odpovedí registrovaných v EOG normálnych subjektov, pacientov s unilaterálnou vestibulopatiou ako aj bilaterálnou vestibulopatiou majú kauzálny vzťah k funkcii vestibulo-okulárneho systému. Tieto odpovede sú pravdepodobne sprostredkované priamou dysnaptickou vestibulo-okulárnou dráhou. Vibračné stimuly aplikované na rôzne miesta lebky umožňujú registráciu VOR v rôznych rovinách. Skrížené periokulárne elektrické odpovede vždy ukazujú stranu aktivovaného t.j. kontralaterálneho vestibulárneho labyrintu, čím umožňujú diagnostiku straty vestibulárnej funkcie aj v kompezovanom štádiu. Senzitivita detekcie kompletnej unilaterálnej periférnej vestibulárnej lézie dosiahla 100%. Niektorí pacienti boli vyšetrovaní viac rokov po operácii, čo poukazuje na to, že asymetria evokovaných reflexných odpovedí očí zostáva trvalým elektrofyziologickým príznakom kompletnej unilaterálnej vestibulárnej deafferencie.

Od čias Róberta Bárányho nedošlo v priebehu minulého storočia k zásadnejším zmenám vo vestibulárnej diagnostike. Až v jeho poslednej dekáde sa objavili prvé štúdie o **vestibulárne evokovaných myogénnych potenciáloch (VEMP)** a zdá sa, že by mohli predstavovať významný pokrok v tejto oblasti. Tieto metódy, ktoré využívajú krátke akustické, vibračné a galvanické stimuly umožňujú registrovať oligosynaptické elektromyografické (EMG) odpovede očných svalov sprostredkujúcich **vestibulo-okulárne reflexy**, oligosynaptické EMG odpovede svalov šije zúčastňujúcich sa na **vestibulo-cervikálnych reflexoch**, ako aj polysynaptické EMG odpovede iných skeletálnych svalov pri aktivácii **vestibulospinálnych reflexov**. Vestibulárny nerv má dve vetvy. Horná sprostredkuje aferenciu z horizontálnych ako aj predných vertikálnych kanálikov a utricula. Dolná vetva privádza informácie zo zadného vertikálneho kanálika a saccula. Centrálny vestibulárny systém na perцепцnej úrovni sprostredkuje informácie potrebné pre orientáciu o našej polohe a pohybe v priestore. Navyše jeho dva subsystémy vestibulo-okulárny a vestibulo-spinálny zabezpečujú jasné videnie pri pohyboch hlavy a udržiavanie rovnováhy tela. **Akustické** stimuly aktivujú len **sacculárne receptory** vedené dolnou vetvou vestibulárneho nervu. **Vibračné** stimuly vyvolávajú prevažne podráždenie receptorov **utricula** a možno aj saccula. Z toho vyplýva, že registrácia VEMP na akustické a vibračné stimuly z očných a šijových svalov umožňuje mapovať funkciu jednotlivých otolitových receptorov, jednotlivých vetiev periférnej vestibulárnej dráhy ako aj oboch centrálnych subsystémov vestibulárneho aparátu, vestibulo-okulárneho a vestibulo-spinálneho. V kombinácii s **galvanickými** stimulmi, ktoré excitujú terminálne vetvenie primárnych vestibulárnych aferentov v blízkosti receptorov dovoľuje navyše odlíšiť receptorovú poruchu od lézie vestibulárneho nervu. Tieto neinvazívne metódy, ktoré navyše nevyžadujú špeciálne prístrojové vybavenie mimo EMG/EP prístroja, by mohli v budúcnosti zlepšiť nielen kvalitu, ale aj dostupnosť vyšetrenia pre pacientov s poruchami rovnováhy a vestibulárneho aparátu.

VII. LITERATÚRA

1. Hoffman RM, Einstadter D, Kroenke K. Evaluating dizziness. *Am J Med* 1999;107:468-478.
2. Kroenke K, Mangelsdorf AD. Common symptoms in ambulatory care: incidence, evaluation, therapy, and outcome. *Am J Med* 1989;86:262-266.
3. Yardley L, Owen N, Nazareth I, Luxon L. Prevalence and presentation of dizziness in a general practice community sample of working age people. *Br J Gen Pract.* 1998;48:1131-1135.
4. Sloane PD. Dizziness in primary care: results from the National Ambulatory Medical Care Survey. *J Fam Pract* 1989;29:33-38.
5. Tinetti ME, Williams CS, Gill TM. Dizziness among older adults: a possible geriatric syndrome. *Ann Intern Med* 2000;132:337-344.
6. Colledge NR, Wilson JA, Macintyre CC, MacLennan WJ. The prevalence and characteristics of dizziness in an elderly community. *Age Ageing* 1994;23:117-120.
7. Sixt E, Landahl S. Postural disturbances in a 75-year-old population: 1. Prevalence and functional consequences. *Age Ageing* 1987;16:393-398.
8. Hale W.E. Symptom prevalence in the elderly. *J Amer Geriatr Soc* 1986;34:333-340.
9. Rubenstein L. Falls in the elderly: a clinical approach. *West J Med* 1983;138:273-275.
10. Lord SR, Clark RD, Webster IW. Physiological factors associated with falls in an elderly population. *J Amer Geriatr Soc* 1991;39:1194-1200.
11. Rubenstein L, Josephson K, Robbins A. Falls in the nursing home. *Ann Intern Med* 1994;121:442-451.
12. Grimby A, Rosenhall U. Health-related quality of life and dizziness in old age. *Gerontology* 1995;41:286-298.
13. Kroenke K, Lucas CA, Rosenberg ML, et al. Causes of persistent dizziness: a prospective study of 100 patients in ambulatory care. *Ann Intern Med.* 1992;117:898-904.
14. Baloh RW, Honrubia V. *Clinical Neurophysiology of the vestibular system.* Oxford: Oxford Univ Press. 2001.
15. Brandt T. Cortical visual-vestibular interaction for spatial orientation and self-motion perception. *Curr Opin Neurol* 1990;12:1-4.
16. Lanska DJ, Remler B. Benign paroxysmal positional vertigo: Classic descriptions, origins of the provocative positioning technique, and conceptual developments. *Neurology* 1997;48:1167-1177.
17. Mira E, Mauri S. Paroxysmal positional vertigo. *Ital J Neurol* 1998;19:150-160.
18. VonBrevem N, Lezius F, Tiel-Wilck K, Radtke A, Lempert T. Benign paroxysmal positional vertigo: current status of medical management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:381-382.
19. Froehling DA, Silverstein MD, Mohr DN, Beatty CW, Offord KP, Ballard DJ. Benign positional vertigo: Incidence and prognosis in a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1991;66:596-601.
20. Tirelli G, D'Orlando E, Giacomarra V, Russolo M. Benign positional vertigo without detectable nystagmus. *Laryngoscope* 2001;111:1053-1056.
21. Katsarkas A. Dizziness in aging: a retrospective study of 1194 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;110:296-301.
22. Lysakowski A, Goldberg JM. Morphophysiology of the vestibular periphery. Highstein SM, Fay RR, Popper AN. Ed. *The vestibular system.* New York: Springer-Verlag. 2004:37-152.
23. Rabbitt RD, Damiano ER, Grant JW. Biomechanics of the semicircular canals and otolith organs. Highstein SM, Fay RR, Popper AN. Ed. *The vestibular system.* New York: Springer-Verlag. 2004:153-201.
24. Schwarz DW, Tomlinson RD. Physiology of the vestibular system. Jackler RK and Brackmann DE eds. *Neurootology.* Saint Louis: Mosby Year Book, 1994:59-98.
25. Fernandez C, Goldberg JM. Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. II. Directional sensitivity and force response relations. *J Neurophysiol* 1976;39:985-995.
26. Goldberg JM, Fernandez C. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. I. Resting discharge and response to angular accelerations. *J Neurophysiol* 1971;34:635-660.
27. Fernandez C, Goldberg JM. Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. I. Response to static tilts and to long duration centrifugal force. *J Neurophysiol* 1976;39:970-984.
28. Goldberg JM, Fernandez C. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. III. Variations among units and their discharge properties. *J Neurophysiol* 1971;34:676-684.
29. Barin K, Durrant JD. Applied physiology of the vestibular system. *The Ear: Comprehensive neurootology,* Canalis RF, Lambert PR. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2000:113-139.

30. Blanks RHL, Curthoys IS, Markham CH. Planar relationships of the semicircular canals in man. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 1975;80:185-196.
31. AW ST, Halswanter T, Fetter M, Dichgans J. Three-dimensional characteristics of caloric nystagmus. *Exp Brain Res* 2000;134:289-294.
32. Curthoys IS, Blanks RHL, Markham CH. Semicircular canal functional anatomy in cat, guinea pig, and man. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 1977;83:258-265.
33. Curthoys IS, Halswanter T, Black RA, Burgess AM, Halmagyi GM, Topple AN, Todd MJ. Off-center yaw rotation: effect of naso-occipital linear acceleration on the nystagmus response of normal human subjects and patients after unilateral vestibular loss. *Exp Brain Res* 1998;123:425-438.
34. Raphan T, Cohen B. The vestibulo-ocular reflex in three dimensions. *Exp Brain Res* 2002;145:1-27.
35. Angelaki DE, McHenry MQ, Dickman JD, Newlands SD, Hess BJM. Computation of inertial motion: neural strategies to resolve ambiguous otolith information. *J Neurophysiol* 1999;19:316-321.
36. Hess BMJ, Angelaki DE. Inertial processing of vestibulo-ocular signals. *Ann NY Acad Sci* 1999;871:148-161.
37. Angelaki DE, Wei M, Merfeld M. Vestibular discrimination of gravity and translational acceleration. *Ann NY Acad Sci* 2001;942:114-127.
38. Kingma H. Clinical testing of the statolith-ocular reflex. *ORL* 1997;59:198-208.
39. Fernandez C, Goldberg JM. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. II. Response to sinusoidal stimulation and dynamics of peripheral vestibular system. *J Neuropsychol* 1971;34:661-675.
40. Fernandez C, Goldberg JM. Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. III. Response dynamics. *J Neurophysiol* 1976;39:996-1008.
41. Halswanter T, Jaeger R, Mayr S, Fetter M. Three-dimensional eye-movement responses to off-vertical axis rotations in humans. *Exp Brain Res* 2000;134:96-106.
42. McRea R, Gdowski R, Luan H. Current concept of vestibular nucleus function: transformation of vestibular signals in the vestibular nuclei. *Ann NY Acad Sci* 2001;942:328-344.
43. Gacek R. Anatomy of the central vestibular system. Jackler RK and Brackmann DE eds. *Neurootology*. Saint Louis: Mosby Year Book, 1994:41-58.
44. Leigh RJ, Zee DS. *The neurology of eye movements*. New York: Oxford Univ Press, 1999.
45. Dell'Osso LF. Neural integration in ocular motility. In: Daroff R, Neetens A. eds. *Neurological organization of ocular movement*. Berkeley Ca: Kugler and Ghedini 1990:19-33.
46. Curthoys IS. Generation of the quick phase of horizontal vestibular nystagmus. *Exp Brain Res* 2002; 143:397-405.
47. Fuchs AF, Kim J. Unit activity in vestibular nucleus of the alert monkey during horizontal angular acceleration and eye movement. *J Neurophysiol* 1975;38:1140-1161.
48. Hain TC, Fetter M, Zee DS. Head-shaking nystagmus in patients with unilateral peripheral vestibular lesion. *Am J Otolaryngol* 1987;8:36-47.
49. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol* 1988;45:737-739.
50. Aw ST, Halswanter T, Halmagyi GM, Curthoys IS, Yavor RE, Todd MJ. Three-dimensional vector analysis of the normal human vestibuloocular reflex in response to high-acceleration head motions. I. Responses in normal subjects. *J Neurophysiol* 1996;76:4009-4020.
51. Aw ST, Halswanter T, Halmagyi GM, Curthoys IS, Yavor RE, Todd MJ. Three-dimensional vector analysis of the normal human vestibuloocular reflex in response to high-acceleration head motions. II. Responses in subjects with unilateral vestibular loss and selective semicircular canal occlusion. *J Neurophysiol*;76:421-430.
52. Halmagyi GM, AW ST, Cremer PD, Curthoys IS, Todd MJ. Impulsive testing of individual semicircular canal function. *Ann NY Acad Sci* 2001;942:192-200.
53. Thurtell MJ, Kurin M, Raphan T. Role of muscle pulleys in producing eye position-dependence in the angular vestibuloocular reflex: a model-based study. *J Neurophysiol* 2000;84:639-650.
54. Crane BT, Demer JL. Latency of voluntary cancellation of the human vestibulo-ocular reflex during transient yaw rotation. *Exp Brain Res* 1999;127:67-74.
55. Paige GD, Telford L, Seidman SH, Barnes GR. Human vestibulo-ocular reflex and its interactions with vision and fixation distance during linear and angular head movement. *J Neurophysiol* 1998;80:2391-2404.
56. Leigh RJ, Brandt T. A reevaluation of the vestibulo-ocular reflex: new ideas of its purpose, properties, neural substrate and disorders. *Neurology* 1993;43:1288-1295.
57. Demer JL. Evaluation of vestibular and visual oculomotor function. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;112:16-35.

58. Maas EF, Heubner WP, Seidman SH, Leigh RJ. Behavior of the human horizontal vestibulo-ocular reflex in response to high-acceleration stimuli. *Brain Res* 1989;499:153-156.
59. Collewijn H, Smeets JBJ. Early components of the human vestibulo-ocular response to head rotation: latency and gain. *J Neurophysiol* 2000;84:376-389.
60. Page GD, Tomko DL. Eye movement responses to linear head motion in the squirrel monkey: I. Basic characteristics. *J Neurophysiol* 1991;65:1170-1182.
61. Page GD, Tomko DL. Eye movement responses to linear head motion in the squirrel monkey: II. Visual-vestibular interactions and kinematic considerations. *J Neurophysiol* 1991;65:1183-1196.
62. Telford L, Seidman SH, Paige GD. Dynamics of squirrel monkey linear vestibuloocular reflex and interactions with fixation distance. *J Neurophysiol* 1997;78:1775-1790.
63. Bush GA, Miles FA. Short-latency compensatory eye movements associated with a brief period of free fall. *Exp Brain Res* 1996;108:337-340.
64. Angelaki DE, McHenry MQ. Short latency primate vestibuloocular reflex during translation. *J Neurophysiol* 1999;82:1651-1654.
65. Bronstein AM, Gresty MA. Short latency compensatory eye movement responses to transient linear head acceleration: a specific function of the otolith-ocular reflex. *Exp Brain Res* 1988;71:406-410.
66. Crane BT, Virre ES, Demer JL. The human horizontal Vestibulo-ocular reflex during combined linear and angular acceleration. *Exp Brain Res* 1996;114:304-320.
67. Crane BT, Demer JL. Human horizontal vestibulo-ocular reflex initiation: effects of acceleration, target distance and unilateral deafferentation. *J Neurophysiol* 1998;80:1151-1166.
68. Crane BT, Tian J, Wiest G, Demer JL. Initiation of human heave linear vestibulo-ocular reflex. *Exp Brain Res* 2003;148:247-255.
69. Gianna CC, Gresty MA, Bronstein AM. Eye movements induced by lateral acceleration steps. Effect of visual context and acceleration levels. *Exp Brain Res* 1997;114:124-129.
70. Gianna CC, Gresty MA, Bronstein AM. The human linear vestibulo-ocular reflex to transient accelerations: visual modulation of suppression and enhancement. *J Vestibular Res* 2000;10:227-238.
71. Cullen KE, Roy JE, Sylvestre PA. Signal processing by vestibular nuclei neurons is dependent on the current behavioral goal. *Ann NY Acad Sci* 2001;942:345-363.
72. Uchino Y, Ikegami H, Sasaki M, Endo K, Imagawa M, Izu N. Monosynaptic and disynaptic connections in the utriculo-ocular reflex arc of the cat. 1994 *J Neurophysiol*;71:950-958.
73. Kodaka Y, Wada Y, Kawano K. Vergence responses to forward motion in monkeys. *Exp Brain Res* 2003;248:541-544.
74. Cohen B, Maruta J, Raphan T. Orientation of the eyes to gravito-inertial acceleration. *Ann NY Acad Sci* 2001;942:241-258.
75. Uchino Y, Sato H, Zakir M, Kushihiro K, Imagawa M, Ogawa Y, Ono S, Meng H, Zhang X, Katsuta M, Izu N, Wilson VJ. Commissural effects in the otolith system. *Exp Brain Res* 2001;136:421-430.
76. Halmagyi GM, Curthoys IS, Brandt T, Dietrich M. Ocular tilt reaction: clinical sign of vestibular lesion. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1991;Suppl.481:47-50.
77. Vibert D, Häusler R, Safran AB, Koerner F. Diplopia from skew deviation in unilateral peripheral vestibular lesion. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996;116:170-176.
78. Halmagyi GM, Curthoys IS, Gibson WPR. Vestibular neurectomy and management. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1988;1:879-889.
79. Curthoys I.S. Vestibular compensation and substitution. *Curr Opin Neurol* 2000;13:27-30.
80. Fetter M, Zee DS. Recovery from unilateral recovery in rhesus monkey. *J Neurophysiol* 1988 59;:370-393.
81. Katsarkas A, Smith H, Galiana H. Head-shaking nystagmus (HSN): the theoretical explanation and the experimental proof. *Acta Otolaryngol* 2000;120:177-181.
82. Schubert MC, Minor LB. Vestibular physiology underlying vestibular hypofunction. *Physical therapy* 2004;84:373-385.
83. Curthoys IA, Dai MJ, Halmagyi GM. Human otolith function test before and after unilateral vestibular neurectomy. *J Vestibular Res* 1991;1:199-209.
84. Curthoys I.S, Day MJ, Halmagyi GM. Human ocular torsional position before and after unilateral vestibular neurectomy. *Exp Brain Res* 1991;85:218-225.
85. Curthoys IA, Halmagyi GM. Clinical changes in vestibular function with time after unilateral vestibular loss. In: Herdman SJ eds. *Vestibular rehabilitation*. Philadelphia PA, F.A. Davis 2000:172-174.
86. Halmagyi GM, Curthoys IA. Otolith function tests. In: Herdman SJ eds. *Vestibular rehabilitation*. Philadelphia PA, F.A. Davis 2000:195-214.
87. Dai MJ, Curthoys IS, Halmagyi GM. Perception of linear acceleration in the roll plane before and after unilateral vestibular neurectomy. *Exp Brain Res* 1989;77:315-328.

88. Clarke AH, Engelhorn A. Unilateral testing of utricular function. *Exp Brain Res* 1998;121:457-464.
89. Clarke AH, Engelhorn A, Hamann CH, Schönfeld U. Measuring the otolith-ocular response by means of unilateral radial acceleration. *Ann NY Acad Sci* 1999;871:387-391.
90. Lempert T, Gianna C, Brookes G, Bronstein A, Gresty M. Horizontal otolith-ocular responses in humans after unilateral vestibular deafferentation. *Exp Brain Res* 1998;118:541-544.
91. Uchino Y, Sasaki M., Sato H, Imagawa M, H Suwa, Isu N. Utriculoocular reflex arc of the cat. *J Neurophysiol* 1996;76:1896-1903.
92. Diamond SG, Markham CH. Ocular counterrolling as an indicator of vestibular otolith function. *Neurology* 1983;33:1460-1469.
93. Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Migliaccio AA, Halmagyi GM. Effects of unilateral vestibular deafferentation on the linear vestibulo-ocular reflex evoked by impulsive eccentric roll rotation. *J Neurophysiol* 2003;89:969-978.
94. Angelaki DE, Newlands SD, Dickman JD. Primate translational vestibuloocular reflexes. IV. Changes after unilateral labyrinthectomy. *J Neurophysiol* 2000;83:1637-1647.
95. Fetter M, Zee DS, Proctor LR. Effect of lack of vision and of occipital lobectomy upon recovery from unilateral labyrinthectomy in rhesus monkey. *J Neurophysiol* 1988;59:394-407.
96. Brandt T, Dietrich M. Central vestibular syndromes in roll, pitch and yaw planes. *Neuro-Ophthalmology* 1995;15:291-303.
97. Leigh RJ. The role of eye movements and their relationship to vision. In: Daroff R, Neetens A. eds. *Neurological organization of ocular movement*. Berkeley Ca: Kugler and Ghedini 1990:1-17.
98. Halmagyi GM. Clinical diagnosis of disordered eye movements. In: Daroff R, Neetens A. eds. *Neurological organization of ocular movement*. Berkeley Ca: Kugler and Ghedini 1990:503-541.
99. Baloh RW. Vestibulo-ocular, cervico-ocular and visual reflexes. In: Daroff R, Neetens A. eds. *Neurological organization of ocular movement*. Berkeley Ca: Kugler and Ghedini 1990:35-66.
100. Sharpe JA, Morrow MJ, Johnston JL. Smooth pursuit: anatomy, physiology and disorders. In: Daroff R, Neetens A. eds. *Neurological organization of ocular movement*. Berkeley Ca: Kugler and Ghedini 1990:113-144.
101. Tusa RJ. Saccadic eye movements. Supranuclear control. In: Daroff R, Neetens A. eds. *Neurological organization of ocular movement*. Berkeley Ca: Kugler and Ghedini 1990:67-111.
102. Hain TC, Zee DS. Vergence. In: Daroff R, Neetens A. eds. *Neurological organization of ocular movement*. Berkeley Ca: Kugler and Ghedini 1990:145-161.
103. Brandt T, Bronstein AM. Cervical vertigo. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71:8-12.
104. Yagi T, Ohyama Y. Three-dimensional analysis of nystagmus induced by neck vibration. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996;116:167-169.
105. Hirosaka O, Maeda M. Cervical effects on abducens motoneurons and their interaction with the vestibulo-ocular reflex. *Exp Brain Res* 1973;18:512-530.
106. Popov KE, Lekhel H, Faldon M, Bronstein AM, Gresty MA. Visual and oculomotor responses induced by neck vibration in normal and labyrinthine-defective subjects. *Exp Brain Res* 1999;128:343-352.
107. Anastasopoulos D, Mandellos D, Kostadima V, Pettorossi VE. Eye position signals modify vestibulo- and cervico-ocular fast phases during passive yaw rotations in humans. *Exp Brain Res* 2002;145:480-488.
108. Boyle R. Vestibulospinal control of reflex and voluntary head movements. *Ann NY Acad Sci* 2001; 942:364-380.
109. Peterson BW, Choi H, Hain T, Keshner E, Peng GCY. Dynamic and kinematic strategies for head movement control. *Ann NY Acad Sci* 2001;942:381-393.
110. Laurutis VP, Robinson DA. The vestibulo-ocular reflex during human saccadic eye movements. *J Physiol* 1986;373:209-233.
111. Tian J, Crane BT, Demer JL. Vestibular catch-up saccades in labyrinthine deficiency. *Exp Brain Res* 2000;131:448-457.
112. Demer JL, Crane BT, Tian J. New tests of vestibular function. *Ann NY Acad Sci* 2001;942:428-445.
113. Burde R M, Feldon S.E. The extraocular muscles. Anatomic relationships between the extraocular muscles and the orbits. In: Hart WM, Jr. eds. *Adler's physiology of the eye*. St Louis: Mosby-Year Book, Inc. 1992:101-134.
114. Carry MR, Ringel SP. Structure and histochemistry of human extraocular muscle. In: Daroff R, Neetens A. eds. *Neurological organization of ocular movement*. Berkeley Ca: Kugler and Ghedini 1990:67-111.303-319.
115. Ruff R, Kaminski H, Maas E, Spiegel P. Ocular muscles: physiology and structure-function correlations. In: Daroff R, Neetens A. eds. *Neurological organization of ocular movement*. Berkeley Ca: Kugler and Ghedini 1990:321-352.
116. Feldon S, Burde RM. The oculomotor system. In: Hart WM, Jr. eds. *Adler's physiology of the eye*. St Louis: Mosby-Year Book, Inc. 1992:134-197.
117. Pettorossi V.E, Ferraresi. A, Draicchio F, Errico P, Santarelli R, Manni E. Extraocular muscle proprioception and eye position. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1995;115:137-140.

118. Büttner-Ennever JA, Horn AKE. The neuroanatomical basis of oculomotor disorders: the dual motor control of extraocular muscles and its possible role in proprioception. *Curr Opin Neurol* 2002;15:35-43.
119. Dell'Osso LF. Evidence suggesting individual ocular motor control of each eye (muscle). *J Vestibular Res* 1994;4:335-345.
120. Bosman J, Ten Tusscher MPM, Kingma H. The influence of visual input on the vestibulo-ocular reflex. *Docum Ophthalmol* 1999;99:83-92.
121. Ott M. Chameleons have independent eye movements but synchronize both eyes during saccadic prey tracking. *Exp Brain Res* 2001;139:173-179.
122. McConville K, Tomlinson RD, King WM, Paige G, Na EQ. Eye position signals in the vestibular nuclei: consequences for models of neural integrator. *J Vestib Res* 1994;4:391-400.
123. Zhou W, King WM. Premotor commands encode monocular eye movements *Nature* 393;692-695.
124. Zhou W, King WM. Binocular eye movements not coordinated during REM sleep. *Exp Brain Res* 1997;117:153-160.
125. Fluor E. Influences of semicircular ducts on extraocular muscles. *Acta Otolaryngol* 1959;149 Suppl.:1-46.
126. Fluor E, Mellström A. Utricular stimulation and oculomotor reactions. *Laryngoscope* 1970;80:1701-1712.
127. Fluor E, Mellström A. Saccular stimulation and oculomotor reactions. *Laryngoscope* 1970;80:1713-1721.
128. Evans MK, Krebs DE. Posturography does not test vestibulospinal function. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:164-173.
129. O'Neill DE, Gill-Body KM, Krebs DE. Posturography changes do not predict functional performance changes.
130. Halmagyi GM, Curthoys IS, Colebatch JG, Aw ST. Vestibular responses to sound. *Ann NY Acad Sci* 2005;1039:1-14.
131. Geisler CD, Frishkopf LS, Rosenblith WA. Extracranial responses to acoustic clicks in man. *Science* 1958;128:1210-1211.
132. Bickford RG, Jacobson JL, Cody DTR. Nature of average evoked potentials to sound and other stimuli in man. *Ann NY Acad Sci* 1964;112:204-218.
133. Townsend GL, Cody DTR. The averaged inion response evoked by acoustic stimulation: its relation to the saccule. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1971;80:121-131.
134. Ferber-Viart C, Dubreuil C, Duclaux R. Vestibular evoked myogenic potentials in humans: a review. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999;119:6-15.
135. Young ED, Fernandez C, Goldberg JM. Responses of squirrel monkey vestibular neurons to audio-frequency sound and head vibration. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1977;84:352-360.
136. Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF. Myogenic potentials generated by click-evoked vestibulocollic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:190-197.
137. Halmagyi GM, Yavor RA, Colebatch JG. Tapping the head activates the vestibular system: A new use for the clinical reflex hammer. *Neurology* 1995;45:1927-1929.
138. Ferber-Viart C, Duclaux R, Colleaux B, Dubreuil C. Myogenic vestibular-evoked potentials in normal subjects: a comparison between responses obtained from sternomastoid and trapezius muscle. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997;117:472-481.
139. Ferber-Viart C, Soulier N, Dubreuil C, Duclaux R. Cochleovestibular afferent pathways of trapezius muscle responses to clicks in human. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1998;118:6-19.
140. Wu C-H, Young Y-H, Murofushi T. Tone-burst evoked myogenic potentials in human neck flexor and extensor. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999;119:741-744.
141. Tsutsumi T, Komatsuzaki A, Noguchi Y, Tokano H, Kitamura K. Postoperative vestibular-evoked myogenic potentials in cases with vestibular schwannomas. *Acta Otolaryngol* 2001;121:490-493.
142. Murofushi T, Monobe H, Ochiai A, Oyeki H. The site of lesion in „vestibular neuritis”: study by galvanic VEMP. *Neurology* 2003;61:417-418.
143. Murofushi T, Ochiai A, Oyeki H, Iwasaki S. Laterality of vestibular evoked myogenic potentials. *Internat J Audiol* 2004;43:66-68.
144. Brantberg K, Mathiesen T. Preservation of tap vestibular evoked myogenic potentials despite resection of the inferior vestibular nerve. *J Vestib Res* 2004;14:347-351.
145. Murofushi T, Matsuzaki M, Wu C-H. Short tone burst-evoked myogenic potentials on the sternocleidomastoid muscle: are these potentials also of vestibular origin? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:660-664.
146. Welgampola MS, Colebatch JG. Characteristics of tone burst-evoked myogenic potentials in the sternocleidomastoid muscles. *Otol Neurotol* 2001;22:796-802.
147. Sheykholeslami K, Murofushi T, Habibi Kermani M, Kaga K. Bone-conducted evoked myogenic potentials from the sternocleidomastoid muscle. *Acta Otolaryngol* 2000;120:731-734.
148. Ushio M, Matsuzaki M, Takegoshi H, Murofushi T. Click- and short tone burst-evoked myogenic potentials in cerebellopontine angle tumors. *Acta Otolaryngol* 2001;Suppl 545:133-135.

149. Welgampola MS, Rosengren SM, Halmagyi GM, Colebatch JG. Vestibular activation by bone conducted sound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:771-778.
150. Watson SRD, Fagan P, Colebatch JG. Galvanic stimulation evokes short-latency EMG responses in sternocleidomastoid which are abolished by selective vestibular nerve section. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;109:471-474.
151. Murofushi T, Takegoshi H, Ohki M, Ozeki H. Galvanic-evoked myogenic responses in patients with an absence of click evoked reflexes. *Clin Neurophysiol* 2002;113:305-309.
152. Lim CL, Clouston P, Sheean G, Yannikas C. The influence of voluntary EMG activity and click intensity on the vestibular click evoked myogenic potential. *Muscle Nerve* 1995;18:1210-1213.
153. Ochi K, Ohashi T, Nishino H. Variance of vestibular-evoked myogenic potentials. *Laryngoscope* 2001;111:522-527.
154. Murofushi T, Curthoys IA, Topple AN, Colebatch JG, Halmagyi GM. Responses of guinea pig primary vestibular neurons to clicks. *Exp Brain Res* 1995;103:174-178.
155. Murofushi T, Curthoys IA, Gilchrist DP. Response of guinea pig vestibular nucleus neurons to clicks. *Exp Brain Res* 1996;111:149-152.
156. Murofushi T, Curthoys IA. Physiological and anatomical study of click-sensitive primary vestibular afferents in the guinea pig. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997;117:66-72.
157. Murofushi T, Halmagyi GM, Yavor RA, Colebatch JG. Absent vestibular evoked myogenic potentials in vestibular neurolabyrinthitis: an indicator of inferior vestibular nerve involvement? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:845-848.
158. Karlberg M, Halmagyi GM, Büttner U, Yavor RA. Sudden unilateral hearing loss with simultaneous ipsilateral posterior semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:1024-1029.
159. Colebatch JG, Rothwell JC. Vestibular-evoked EMG responses in human neck muscles. *J Physiol* 1993;473:18P.
160. Di Lazarro V, Restuccia D, Nardone R, Tartaglione T, Quartarone A, Tonali P, Rothwell JC. Preliminary clinical observations on a new trigeminal reflex: the trigemino-cervical reflex. *Neurology* 1996;46:479-485.
161. Colebatch J.G, Rothwell JC, Bronstein A, Ludman H. Click-evoked vestibular activation in the Tullio phenomenon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1538-1540.
162. Colebatch JG, Day BL, Bronstein AM, Davies RA, Gresty MA, Luxon LM, Rothwell JC. Vestibular hypersensitivity to clicks is characteristic of the Tullio phenomenon. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 1998;65:670-678.
163. Watson RD, Halmagyi GM, Colebatch JG. Vestibular hypersensitivity to sound (Tullio phenomenon) structural and functional assessment. *Neurology*. 2000;54:722-728.
164. Brantberg K, Bergenius J, Tribukait A. Vestibular-evoked myogenic potentials in patients with dehiscence of the superior semicircular canal. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999;119:633-640.
165. Brantberg K, Bergenius J, Mendel L, Witt H, Tribukait A, Ygge J. Symptoms, findings and treatment in patients with dehiscence of the superior semicircular canal. *Acta Otolaryngol* 2001;121:68-75.
166. Bronstein AM, Faldon M, Rothwell J, Gresty MA, Colebatch J, Ludman H.
167. Clinical and electrophysiological findings in the Tullio phenomenon. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1993; Suppl 520:209-211.
168. Halmagyi GM, McGarvie LA, Aw ST, Yavor RA, Todd MJ. The click evoked vestibulo-ocular reflex in superior semicircular canal dehiscence. *Neurology* 2003;60:1172-1175.
169. Zhou W, Mustain W, Simpson I. Sound-evoked vestibulo-ocular reflexes (VOR) in trained monkeys. *Exp Brain Res* 2004;156:129-134.
170. Lackner JR, Graybiel A. Elicitation of vestibular side effects by regional vibration of the head. *Aerosp Med* 1974;45:1267-1272.
171. Yagi T, Ohyama Y. Three-dimensional analysis of nystagmus induced by neck vibration. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996;116:167-169.
172. Strupp M, Arbusov V, Dietrich M, Sautier W, Brandt T. Perceptual and oculomotor effects of neck muscle vibration in vestibular neuritis. Ipsilateral somatosensory substitution of vestibular function. *Brain* 1998;121:677-685.
173. Hamann KF, Schuster EM. Vibration-induced nystagmus – a sign of unilateral vestibular deficit. *ORL* 1999;61:74-79.
174. Popov KE, Lekhel H, Faldon M, Bronstein AM, Gresty MA. Visual and oculomotor responses induced by neck vibration in normal subjects and labyrinthine-defective patients. *Exp Brain Res* 1999;128:343-352.
175. Dumas G, Michel J, Lavieille JP, Ouedraogo E. Semiologic value and optimum stimuli trial during the vibratory test: results of 3D analysis of nystagmus. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2000;117:299-312.
176. Michel J, Dumas G, Lavieille JP, Charachon R. Diagnostic value of vibration-induced nystagmus obtained by combined vibratory stimulation applied to the neck muscles and skull of 300 vertiginous patients. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 2001;122,2:89-94.
177. Karlberg M, Aw ST, Halmagyi GM, Black RA. Vibration induced shift of the subjective visual horizontal. A sign of unilateral vestibular deficit. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:21-27.

178. Hood JD. Bone conduction: a review of present position with especial reference to the contributions of Dr. Georg von Békésy. *The Journal of the acoustical society of America* 1962;34:1325-1332.
179. Zou J, Bretlau P, Pykkö I, Starck J, Toppila E. Sensorineural hearing loss after vibration: an animal model for evaluating prevention and treatment of inner ear hearing loss. *Acta Otolaryngol* 2001;121:143-148.
180. Sohmer H, Free S, Geal-Dor M, Adelman C, Savion I. Bone conduction experiments in humans – a fluid pathway from bone to ear. *Hear Res* 2000;146:81-8.
181. Tondorf J. A new concept of bone conduction. *Arch Otolaryngol* 1968;87:49-54.
182. Freeman S, Sichel JY, Sohmer H. Bone conduction experiments in animals-evidence for a non-osseous mechanism. *Hear Res* 2000;146:72-80.
183. Sohmer H, Freeman S. Further evidence for a fluid pathway during bone conduction auditory stimulation. *Hear Res* 2004;193:105-110.
184. Aw S.T, Todd M.J, Aw G.E, Magnussen J.S, Curthoys I.S, Halmagyi G.M. Click-evoked vestibulo-ocular reflex: stimulus-response properties in superior canal dehiscence. *Neurology* 66 (2006), 1079-187.
185. Rosengren S.M, Todd N.P.M, Colebatch J.G. Vestibular-evoked extraocular potentials produced by stimulation with bone-conducted sound. *Clin. Neurophysiol.* 116 (2005), 1938-1948.
186. Rosengren S.M. and J.G. Colebatch J.G. Vestibular evoked potentials (VsEPs) in patients with severe to profound bilateral hearing loss. *Clin. Neurophysiol.* 117 (2006), 1145-1153.
187. Chihara Y, Iwasaki S, Ushio M, Murofushi T. Vestibular-evoked extraocular potentials by air-conducted sound: Another clinical test for vestibular function. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2745-2751.
188. Todd N.P.M, Rosengren S.M, Aw S.T, Colebatch J.G. Ocular vestibular evoked myogenic potentials (OVEMPs) produced by air- and bone-conducted sound. *Clin. Neurophysiol.* 118 (2007), 381-390.
189. Iwasaki S, McGarvie LA, Halmagyi GM, Burgess AM, Kim J, Colebatch DC, Curthoys IS. Head taps evoke a crossed vestibulo-ocular reflex. *Neurology* 2007;68:1227-1229.
190. Rosengren SM, Aw ST, Halmagyi GM, Todd NPM, Colebatch JG. Ocular vestibular evoked myogenic potentials (OVEMPs) in superior canal dehiscence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; doi:10.1136/jnnp.2007.126730.
191. Aw ST, Todd MJ, Halmagyi GM. Latency and initiation of the human vestibuloocular reflex to pulsed galvanic stimulation. *J Neurophysiol* 2006;96:925-930.
192. Welgampola MS, Myrie OA, Minor LB, Carey JP. Vestibular-evoked myogenic potential thresholds normalize on plugging superior canal dehiscence. *Neurology.* 2008 Feb 5;70(6):464-72.
193. Iwasaki S, Smulders YE, Burgess AM, McGarvie LA, Macdougall HG, Halmagyi GM, Curthoys IS. Ocular Vestibular Evoked Myogenic Potentials in Response to Bone-Conducted Vibration of the Midline Forehead at Fz. A New Indicator of Unilateral Otolithic Loss. *Audiol Neurotol.* 2008 Jul 29;13(6):396-404.
194. Iwasaki S, Smulders YE, Burgess AM, McGarvie LA, Macdougall HG, Halmagyi GM, Curthoys IS. Ocular vestibular evoked myogenic potentials to bone conducted vibration of the midline forehead at Fz in healthy subjects. *Clin Neurophysiol.* 2008 Sep;119(9):2135-47.
195. Todd NP, Rosengren SM, Colebatch JG. Ocular vestibular evoked myogenic potentials (OVEMPs) produced by impulsive transmastoid accelerations. *Clin Neurophysiol.* 2008 Jul;119(7):1638-51.
196. Todd NP, Rosengren SM, Colebatch JG. A source analysis of short-latency vestibular evoked potentials produced by air- and bone-conducted sound. *Clin Neurophysiol.* 2008 Aug;119(8):1881-94.
197. Welgampola MS. Evoked potential testing in neuro-otology. *Curr Opin Neurol.* 2008 Feb;21(1):29-35.
198. Sato H, Imagawa M, Ito N, Uchino Y. Properties of saccular nerve-activated vestibulospinal neurons in cats. *Exp Brain Res.* 1997;116:381-388.
199. Uchino Y, Sato H, Sasaki M, Imagawa M, Ikegami H, Ito N, Graf W. Sacculocollic reflex arc in cats. *J Neurophysiol.* 1997;77:3003-3012.
200. Ito N, Graf W, Sato H, Kushi K, Zakir M, Imagawa M, Uchino YZ. Sacculo-ocular reflex connectivity in cats. *Exp. Brain. Res.* 131 (2000), 262-268.
201. Curthoys IS, Kim J, McPhedran SK, Camp AJ. Bone conducted vibration selectively activates irregular primary otolith vestibular neurons in the guinea pig. *Exp Brain Res* 2006;175:256-267.
202. Kushi K, Zakir M, Sato H, Ono S, Meng H, et al. Saccular and utricular inputs to single vestibular neurons in cats. *Exp Brain Res* 2000;131(4):406-415.
203. Rosengren SM, Jombik P, Halmagyi GM, Colebatch JG. Galvanic ocular vestibular evoked myogenic potentials provide new insight into vestibulo-ocular reflexes and unilateral vestibular loss. *Clin Neurophysiol. In press.*

OKULÁRNE VESTIBULÁRNE EVOKOVANÉ MYOGÉNNE POTENCIÁLY
MUDr. Peter Jombík, PhD.

pre Lundbeck Slovensko s.r.o.
vydala Zuzana Čičelová v roku 2008
grafický design © Zuzana Čičelová
sadzba: Beata Staňáková
tlač: Peter Prekop Print Production

vydanie 1.

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Zvolenská 19
821 09 Bratislava 2

ISBN 978-80-969505-9-1

MUDr. Katarína Sitárová
MYASTÉNIA GRAVIS
atestačná práca 2007

MUDr. Peter Jombík, PhD.
OKULÁRNE VESTIBULÁRNE EVOKOVANÉ
MYOGÉNNE POTENCIÁLY
dizertačná práca 2005



Lundbeck Slovensko
Zvolenská 19
821 09 Bratislava 2

www.lundbeck.com

ISBN 978-80-969505-9-1



9 788096 950591