원문 출처: Journal of Vestibular Research 27 (2017) 177–189
DOI: 10.3233/VES-170619

양측전정병: 진단기준

바라니학회 전정질환분류위원회 합의문

Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria

Consensus document of the Classification Committee of the Bárány Society

Michael Strupp[a,*], Ji-Soo Kim[b], Toshihisa Murofushi[c], Dominik Straumann[d], Joanna C. Jen[e], Sally M. Rosengren[f], Charles C. Della Santina[g] and Herman Kingma[h]

[a]*Department of Neurology and German Center for Vertigo, Hospital of the LMU Munich, Germany*
[b]*Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul, South Korea*
[c]*Department of Otolaryngology, Teikyo University School of Medicine, Mizonokuchi Hospital Kawasaki, Japan*
[d]*Department of Neurology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Switzerland*
[e]*Department of Neurology and Neurobiology, University of California, Los Angeles, USA*
[f]*Department of Neurology, Royal Prince Alfred Hospital and Central Clinical School, University of Sydney, Camperdown, Sydney, Australia*
[g]*Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Johns Hopkins University, Baltimore, USA*
[h]*Department of Otolaryngology, Maastricht, The Netherlands/Department of Medical Physics, Tomsk Research State University, Russian Federation*

초 록

본 논문은 바라니학회 전정질환분류위원회가 제정한 양측전정병(bilateral vestibulopathy, **이하 BVP**)의 진단기준을 기술한다. BVP의 진단은 병력 청취, 침상 검사 및 검사실 평가에 근거한다. BVP는 보행 또는 기립 시 자세불안을 특징으로 하는 만성 전정 증후군으로, 어둠 속에서나 불규칙한 지면 위에서, 혹은 머리 움직임 중에 악화된다. 이외에, 환자들은 머리나 몸의 움직임에 의해 유발되는 시각 흐림이나 진동시(oscillopsia)를 호소하기도 한다. 정적인 상태로 앉거나 누워 있을 때는 대개 증상이 나타나지 않는다.

BVP 진단을 위해서는 양측 전정안반사(vestibulo-ocular reflex, **이하 VOR**) 기능의 유의한 저하 또는 소실이 확인되어야 한다. 고주파수 영역의 각전정안반사(angular vestibulo-ocular reflex, **이하 aVOR**)에 대해서는 두부충동검사(head impulse test, **이하 HIT**), 비디오두부충동검사(video head impulse test) 및 공막코일검사(scleral-coil technique)를 통해, 저주파수 영역에 대해서는 온도안진검사를 통해 진단할 수 있다. 중주파수 영역은 정현파 또는 계단형 회전의자검사를 통해 평가 가능하다.

BVP 진단을 위해서는 비디오두부충동검사나 공막코일검사에서 양측의 수평 aVOR 이득이 0.6 미만(각속도 150–300°/s)이거나, 각 귀에서 냉·온 자극으로 유발된 안진의 최대느린성분속도(slow phase velocity, 이하 **SPV**) 합이 6°/s 미만, 또는 회전의자정현파자극(0.1 Hz, Vmax = 50°/s)에서 수평 aVOR 이득이 0.1 이하이고 위상 선행이 15° 이상(시간상수 6초 이하)이어야 한다. 개연(probable) BVP의 진단을 위해서는 상기 증상들과 더불어 양측 병적 침상 HIT가 필요하다.

현재 정의에는 포함되지 않으나 보완적으로 활용할 수 있는 검사들은 다음과 같다: a) 동적시력(dynamic visual acuity; 0.2 logMAR 이상의 감소가 있을 경우 병적으로 간주); b) Romberg 검사(전정 또는 체성감각계의 감각 결손을 시사하여 반드시 전정 특이적이지 않음); c) 이석 기능 평가를 위한 경부 및 안구전정유발근전위

현재로서는 BVP을 하위유형으로 더 세분하기 위한 과학적 근거가 충분하지 않아, 신뢰할 수 있거나 임상적으로 의미 있는 정의를 제시하기 어렵다. 향후에는 침범된 해부학적 구조와 주파수 범위에 따라 서로 다른 하위유형을 보다 명확하게 구분할 수 있을 것으로 보인다. 즉, 저주파 또는 고주파 VOR 영역에서만 반고리관 기능이 저하된 경우 및/또는 이석기능만 저하된 경우가 이에 해당할 수 있다. 이 가운데 이석기능만 저하된 경우는 분명 매우 드물다.

BVP은 임상증후군이며, 병인이 알려져 있는 경우에는 그 병인(예: 이독성, 양측 메니에르병, 양측 전정신경초종)을 진단

명에 함께 명시해야 한다. 동의어로는 양측 전정기능부전(bilateral vestibular failure), 전정기능결핍(deficiency), 전정무반사(areflexia), 전정기능저하(hypofunction), 전정기능소실(loss) 등이 있다.
핵심단어: 양측전정병, 현훈, 어지럼, 평형장애, 전정, 진단기준, 바라니학회

1. 서론

바라니학회는 전정 연구에 헌신하는 기초과학자, 이비인후과의사, 신경과의사로 구성된 국제 학술단체로서, 국제전정질환분류(International Classification of Vestibular Disorders, **이하 ICVD**)를 위한 분류위원회를 설립하였다. 각 질환은 세 대륙 이상의 이비인후과 및 신경과 전문가가 참여하는 패널에서 정의된다. ICVD는 이미 전정증상[1], 전정편두통[2], 메니에르병[3], 양성돌발두위현훈[4], 전정발작[5]에 대한 합의문을 발표하였다.

1882년 W. James는 "청각장애인에서의 어지럼 감각"을 보고하였고[6], 1907년 Robert Bárány는 청각장애인에서 양측 온도안진반응 감소를 기술하였다[7]. 1941년 Dandy는 메니에르병 치료를 위해 양측 전정신경절제술을 시행한 환자에서 시각 입력이 차단될 때 악화되는 진동시와 자세 불안정을 보고하였다[8]. 운동 유발성 진동시는 1965년에 흔한 부가 증상으로 확인되었다[9]. 양측전정병(bilateral vestibulopathy, **이하 BVP**)의 역사와 관련한 추가 문헌은[10]을 참조한다. 1989년에는 청력소실이나 기타 신경학적증상 없이 균형장애와 진동시가 어둠 속에서 악화되는 환자들에서 이 증후군이 "특발성(idiopathic) BVP"로 더 정확하게 정의되었다[11]. 2005년에는 BVP가 공간기억 손상과 해마위축으로도 이어진다는 사실이 증명되었고[12], 후속 MRI 연구들이 이를 뒷받침하였다[13, 14]. 2009년에는 온도안진반응은 정상이지만 전정유발근전위(vestibular evoked myogenic potentials, **이하 VEMP**)가 양측에서 소실된 아형이 보고되었다[15]. 또한 BVP와 소뇌기능 장애의 연관성이 여러 논문에서 기술되었고[16-20], 2011년에는 소뇌위축을 동반하는 신경절병인 소뇌실조-신경병-전정무반사(Cerebellar Ataxia, Neuropathy and Vestibular Areflexia Syndrome, **이하 CANVAS**)가 하나의 증후군으로 명명되었다[21].

이 주제에 관한 문헌을 검토한 결과 비교적 명확한 합의사항은 다음과 같다.

a) 핵심증상: 어둠 속과 평탄하지 않은 지면에서 악화되는 보행 시 자세 불균형과 자세불안이다. 일부 환자에서는 머리 또는 몸의 움직임으로 유발되는 진동시가 나타나며, 특히 보행 중 뒤꿈치가 닿을 때 발생하는 고주파의 머리 움직임이 진동시를 잘 유발한다[15, 17, 19, 21-26];

b) 침상두부충동검사(bedside head impulse test, 이하 HIT)로 양측 aVOR 결손을 진단할 수 있다[27]. 그러나 침상HIT에는 한계가 있다[28]. 이득이 0.4 미만인 중증 VOR 결손만 비교적 신뢰성 있게 검출할 수 있고[29], 소뇌질환에서는 해석이 어려울 수 있다[30].

c) 말초 전정기능 저하를 진단하기 위해 온도안진검사 또는 비디오두부충동검사(video head impulse test, 이하 **vHIT**)가 사용된다[31-35]; 회전의자검사는 현재 상대적으로 덜 시행된다.

d) 동적시력(Dynamic visual acuity, **이하 DVA**)은 보조검사로 활용할 수 있다[36].

e) BVP의 원인: 불명확한 경우가 많으며, 빈번한 원인으로는 이독성 약물, 양측성 메니에르병, 뇌수막염, 유전자 돌연변이가 알려져 있고, 소뇌질환과의 연관성도 존재한다[17, 19].

BVP 분류와 관련하여 향후 해결하고 정의해야 할 문제들이 남아 있다. 첫째, 적절한 특이도와 민감도를 갖춘 온도안진반응 및 aVOR 이득의 병적 기준값을 더 명확히 해야 한다. 둘째, HIT를 이용한 수직 반고리관 평가와 VEMP를 이용한 이석기관 기능 평가가 BVP 진단에서 어떤 역할을 하는지 정리해야 한다. 셋째, 저주파 및 고주파 aVOR 기능, 각 반고리관 기능, 이석기관 기능 차이에 따른 BVP 아형이 실제로 존재하는지 검토해야 한다.

2. 방법

이 기준은 ICVD를 개발하기 위한 다년간의 국제 합의 과정 중 하나로 마련되었다. 바라니학회 전정질환분류위원회는 전정증상, 증후군, 질환을 표준화하기 위해 다학제 국제 전문가 위원회를 구성하고, 현재 이용 가능한 최선의 과학적 근거를 비판적으로 검토한 뒤 진단기준을 작성한다. BVP 기준은 분류위원회가 정한 형식에 따라 주석, 논평, 서면 토론을 포함해 작성되었다. 2014년부터 2017년까지 3년에 걸쳐 토론, 발표, 수정 과정을 반복하였다. 특히 전 세계 어느 나라에서도 구체적이고 실용적으로 적용할 수 있도록 하였으며, 모든 지역에서 이용하기 어려운 검사실 검사를 어떻게 반영할지에 특별히 주의를 기울였다.

3. 양측전정병(BVP) 진단기준

A. 다음 증상들을 동반하는 만성전정증후군
   1. 보행 또는 기립 시 자세불안[1] 및 다음 2번 또는 3번 중 적어도 하나
   2. 보행 중 또는 빠른 머리/몸 움직임 동안 운동 유발성 시야흐림 또는 진동시[2]
   3. 어둠 또는 평탄하지 않은 지면에서 자세불안 악화[3]

B. 정적 조건에서 앉거나 누워 있을 때는 증상이 없음[4]

C. 다음 중 하나 이상으로 확인된 양측 aVOR 이득 감소 또는 소실
   - vHIT 혹은 자기써치코일검사(magnetic search coil technique)또는 공막코일검사(scleral-coil technique) 결과 양측의 수평 aVOR 이득이 0.6 미만(각속도 150-300°/s)[5]
   - 온도안진검사기능저하[6], 각 귀에서 냉·온 자극으로 유발된 안진의 SPV 합이 6°/s 미만[7]
   - 회전의자검사의 정현파 자극(0.1 Hz, Vmax = 50°/s)에서 수평 aVOR 이득이 0.1 이하이고 위상 선행이 15° 이상(시간상수 6초 이하)인 경우*

D. 다른 질환으로 더 잘 설명되지 않음.

4. 개연 양측전정병(probable BVP) 진단기준

A. 다음 증상들을 동반하는 만성전정증후군
   1. 보행 또는 기립 시 자세불안[1] 및 다음 2번 또는 3번 중 적어도 하나
   2. 보행 중 또는 빠른 머리/몸 움직임 동안 운동 유발성 시야흐림 또는 진동시[2]
   3. 어둠 또는 평탄하지 않은 지면에서 자세불안 악화[3]

B. 정적 조건에서 앉거나 누워 있을 때는 증상이 없음[4]

C. 양측으로 병적인 침상HIT[8]

D. 다른 질환으로 더 잘 설명되지 않음

5. 주석

1. BVP에서 이러한 증상은 전정 감각 결손으로 인한 전정-척수반사 장애로 발생하며, 이로 인해 몸의 흔들림이 증가하고 보행기저가 넓은 보행이 나타난다.
2. 환자의 약 30-40%는 보행과 같은 능동적 신체 운동 또는 수동적 머리 움직임(예: 차량 탑승 시) 중 진동시를 보고하며[19, 23, 38], 드물게는 심박동에 동기화되어 진동시가 나타나기도 한다. 진동시는 VOR 결손으로 인해 다른 보상 시스템이 완전히 대체하지 못하는 머리 움직임으로 유발된 망막상유동(retinal slip) 때문에 발생하며[26], 결과적으로 DVA가 저하된다(아래 참조). 반면, 느린 저주파 머리 움직임의 경우에는 시각 목표물이 존재할 때 원활추적운동(smooth pursuit)이 주시고정을 안정화할 수 있다.
3. 명확하게 질문하면, BVP 환자의 상당수는 시각 및 체성감각 의존도가 높아지기 때문에 어두운 곳에서나 평탄하지 않은 지면에서 자세 불균형과 보행 불안정이 악화된다고 보고한다[19, 23]. 이는 어둠 속에서 낙상 위험이 증가하는 것과도 관련된다[39]. 감각 다발신경병이 동반될 경우 균형장애는 더욱 심화된다[40].
4. 정적 조건에서 앉거나 누워 있을 때에는 전정계에 대

* 편집자주: 이 회전의자검사 진단기준은 원 논문 발표 이후 출판된 공식 정정문에 따라 수정하였다(Strupp et al., Journal of Vestibular Research. DOI: 10.3233/VES-229002)

한 의존도가 낮기 때문에 통상적으로 증상이 나타나지 않는다. 다만 일부 환자에서는 심박동이나 저작 등에 의해 유발되는 앉은 자세에서의 진동시가 보고되기도 한다.

5. vHIT: 비디오안구운동검사(video-oculography)를 이용하면 수동 머리 회전(150-300°/s) 시 머리와 안구 속도를 측정하여 aVOR 기능을 정량화할 수 있으며, 동일하게 적용 가능한 공막코일기법과 유사하다. 이를 통해 aVOR 이득을 산출할 수 있고, 잠복시간이 짧아 두부충동 도중에 이미 발생하는 보정성신속보기(catch-up saccade)—이른바 숨은 보정성신속보기(covert catch-up saccade)—도 검출할 수 있다[31, 32, 41]. 수평 VOR 이득은 각 안구 속도 대 각 두부 속도의 비율이며, 각 안구속도의 곡선하면적(area under the curve, 이하 **AUC**)을 각 머리 속도의 AUC로 나눈 값으로도 산출할 수 있다. 건강한 성인 60명을 대상으로 한 연구에 따르면[42], 정상 수평 VOR 속도 이득의 하한치(평균 −2SD)는 80 ms에서 0.79, 60 ms에서 0.75이다. 정상 이득의 최소값과 최대값은 80 ms에서 각각 0.76과 1.18, 60 ms에서 각각 0.65와 1.17이다. 80 ms에서의 정상 수평 VOR 이득은 연령 증가에 따라 10년당 0.012씩 감소하며(95% CI 0.001-0.022; p=0.028), 60 ms에서도 마찬가지로 10년당 0.017씩 감소한다(95% CI 0.006-0.029; p=0.005). 이를 고려하여 저자들은 vHIT 기준 aVOR 이득 0.6 미만을 병적 기준으로 합의하였다. 수직 반고리관 VOR 이득 검사가 BVP 진단에서 갖는 구체적인 역할은 추가 평가가 필요하다. BVP 환자의 반고리관 모두를 대상으로 한 비디오두부충동검사 연구에 따르면, 아미노글리코사이드 전정독성, 메니에르병, 원인불명 BVP에서 앞반고리관은 상대적으로 영향을 적게 받는다[37].
6. 온도안진검사: 저주파수 aVOR은 최소 200 ml의 온수(44°C) 및 냉수(30°C)로 각각 30초간 시행하는 냉온교대 온도자극으로 검사할 수 있으며, 최고점 단계에서 유발된 안진의 SPV를 측정한다. 냉수 자극에 적용되는 평균 SPV의 하한 기준치는 일반적으로 온수 자극보다 낮다. 냉수 및 온수 자극에 대한 반응이 자발안진의 영향을 받을 수 있으므로, 대부분의 기관에서는 각 귀의 냉온 자극에 대한 최대 SPV 절대값의 합을 반응 흥분성의 기준으로 사용한다. 경험에 따르면, 각 귀의 냉수(30°C) 및 온수(44°C) 자극 합산값에 적용되는 정상치 하한은 기관마다 20-25°/sec로 상이하다(personal communication/discussions during conferences and courses of HK). 따라서 각 귀의 양측 반응 총합 6°/sec 미만은 BVP를 시사하는 안전한 기준으로 볼 수 있다. 얼음물 세척(ice water irrigation)에 대한 VOR 소실 역시 BVP를 시사한다. 전정신경에 대한 얼음물 냉각의 직접 억제 효과와 무관하게 대류 의존성 반응을 확인하기 위해 다음과 같이 시행할 수 있다: 피검자를 머리 끝을 20° 거상한 앙와위로 위치시키고 얼음물 세척을 시행한다. 안진이 발생하면 검사자는 피검자의 고관절을 빠르게 굴곡시켜 몸통과 머리가 앞으로 숙여지며 코가 바닥을 향하도록 도와준다. 최초 관찰된 안진이 내림프의 대류에 의한 것이라면 방향이 역전되어야 하며, 역전이 확인되면 전정 유모세포 기능이 적어도 일부 보존된 것으로 판단한다. 역전이 일어나지 않으면 초기 반응은 주로 전정신경의 직접 억제에 의한 것으로, 유모세포 기능이 거의 또는 전혀 없는 것으로 결론 내릴 수 있다(진정제 사용을 포함한 전정반사 소실의 중추성 원인이 배제된 경우에 한함).
7. 회전의자검사: 저-중주파수 aVOR은 회전의자를 이용하여 검사할 수 있다. 회전의자검사는 vHIT나 온도안진검사를 시행할 수 없거나 환자가 견디지 못하는 경우, 또는 적절한 지시가 어려운 경우(예: 경추 제한, 불안, 영아)에 특히 유용하다. 다양한 자극 방식이 사용되지만(예: 정현파 자극, 속도단계 자극), 회전의자검사의 주요 단점은 약 1,000°/s² 미만의 가속도로 시행되는 회전검사가 고가속도 vHIT 및 각 귀를 독

립적으로 자극하는 온도안진검사에 비해 반대편 미로가 정상인 경우의 편측 전정기능 저하 검출 민감도가 낮다는 점이다. 따라서 편측전정병 진단 시 위양성을 방지하기 위해 엄격한 기준 적용이 필요하다. 반면, 회전의자는 어둠 속에서 피검자 전신을 일체형으로 수동 회전시킬 수 있어 경부-안구반사(cervico-ocular reflex), 예측성 신속보기 및 기타 비미로성 시각 안정화 시스템에 의해 침상HIT 또는 vHIT 반응이 증폭되는 피검자에서 BVP를 확인할 수 있기 때문에 BVP 진단에 유용하다. 최대 각속도 60°/sec, 주파수 0.05-0.1 Hz의 정현파 자극 시, aVOR 이득 0.15 미만은 BVP를 시사하며, 등속 속도단계자극에 대한 VOR 반응의 시간 상수(time constant)가 짧은 경우(통상적으로 5초 미만)도 마찬가지이다.

8. 침상 HIT: 환자에게 검사자의 코끝을 주시하도록 지시한다. 검사자는 환자의 머리를 단단히 고정한 후, 수평면에서 좌우 방향으로 무작위순서로 고가속도, 15° 미만 소진폭의 두부충동을 가한다. 각 충동 후 머리를 편위된 위치에 고정한 상태에서 눈이 시각 목표물—즉 검사자의 코끝—으로 되돌아오는 보정성 신속보기 발생 유무를 주의 깊게 관찰하며, 이는 VOR 결손을 의미한다[27]. VOR 이 완전 또는 거의 완전히 소실된 BVP 환자에서는 양측 두부충동 모두에서 보정성 신속보기가 유발된다[29]. 때로는 잠복시간이 매우 짧아 두부충동 도중에 이미 신속보기가 발생하는 경우가 있으며, 이러한 숨은 보정성 신속보기는 육안으로 확인할 수 없어 침상 HIT에서 위음성 결과를 초래한다[33]. 결론적으로, 침상 HIT만으로는 이득 0.4 미만의 중증 aVOR 결손만을 신뢰할 수 있게 검출할 수 있다[29].

6. 추가설명

6.1 역학

2008년 미국 성인 인구에서 BVP의 유병률은 100,000명당 약 28명으로 추정한다[43]. 여러 보고에서 BVP의 상대적 발생률은 4-7%로 예상한다[17, 19, 23]. BVP 환자의 연령 분포는 원인에 따라 청소년에서 노년까지 다양하며, 후천성 BVP의 진단이 확립되는 평균 연령은 약 50-60세이다[11, 17, 19, 23, 35].

6.2 자연 경과

환자의 약 60%에서 질환은 서서히 점진적으로 진행된다. 나머지 40%에서는 삽화성으로 갑작스럽게 나타나는 경과를 보이며, 원인 질환에 따라 점차 양측 기능 상실로 이어진다[19]. 일부 환자들은 회전현훈의 재발성 발작 이후 진행성 경과를 보일 수 있고, 이러한 경우에는 자가면역성, 혈관성 또는 드물지만 감염 원인을 고려해야 한다[19, 44, 45]. BVP는 환자의 90%에서 삶의 질 저하를 유발한다[46, 47]. BVP 환자들을 대상으로 한 추적 관찰 연구에서 임상적 소견, 특히 온도안진검사 반응은 시간이 지남에 따라 점차 약간씩 악화되는 것으로 나타났다[47, 48].

6.3 병태생리

말초 전정입력의 양측 손상 또는 소실은 VOR, 전정-척수반사, 방향 감각, 공간 기억의 결손을 초래한다;

(1) aVOR이득 손상으로 인해 고가속도 머리 움직임 중 망막에서 시각 안정화가 되지 않아 머리 움직임 유발 진동시[9]와 DVA저하가 발생한다[49].

(2) 불충분한 전정-척수반사로 인해 기립 및 보행 중 균형 장애가 발생하며[50], 특히 고유감각(예: 부드럽거나 불규칙한 지면)이나 시각 입력(예: 어둠 속)에 의한 자세 조절 보완이 불가능할 때 악화된다.

(3) 시각 및 고유감각 자극이 없는 상황에서 BVP 환자는 중력수직성(earth-verticality)에 대한 감각을 잃고 방향 감각을 상실한다 (예: 다이빙을 시도할 때)

(4) 해마 형성체의 해부학적 및 기능적 변화의 결과로 공간 학습 수행이 지연된다[12, 13].

6.4 침상 검사

a) 침상 HIT: HIT는 고주파수 aVOR 기능을 평가하는 간단한 침상 검사이다[27]. 검사자는 피검자에게 작

은 진폭의 고가속도 머리 회전을 가하며, 피검자는 검사자의 코끝을 주시고정 하도록 한다. 머리 회전 후 발생하는 보정성 신속보기는 aVOR의 손상을 의미한다. BVP 진단에 적용할 수 있으나, 침상(bedside) HIT는 숨은 보정성 신속보기가 있는 환자를 간과할 수 있다[33, 51]. 이 검사는 0.4 미만의 이득을 보이는 중증 aVOR 결손 환자에서만 신뢰할 수 있다는 점을 명심해야 한다[29].

b) DVA 검사: 검사자가 피검자의 머리를 수평면에서 빠르게 흔든다 (약 2 Hz, 10-15° 변위). aVOR 장애가 있으면 시력이 저하된다. 시력이 0.2 logMAR 이상 감소하면 비정상으로 판정한다.

c) Romberg 검사: 정적 균형 기능을 평가하는 검사이다. 피검자에게 두 발을 모으고 단단한 수평 지면 위에 서도록 한 후, 눈을 뜬 상태와 감은 상태를 각각 검사한다. 눈을 뜬 상태에서는 좌우 흔들림이나 낙상이 없으나 눈을 감은 상태에서 명확한 좌우 흔들림이나 낙상이 관찰되면 Romberg 검사 양성으로 판정한다. 검사 양성은 신체 균형 유지에 있어 시각 의존성이 높음을 의미한다. BVP 환자는 Romberg 검사(눈을 뜬 상태 및 감은 상태에서 수행한 tandem Romberg 검사가 선호됨)에서 양성 소견을 보이며, 중증 고유수용감각(proprioception) 소실 환자도 마찬가지로 양성 소견을 보일 수 있다.

6.5 검사실 검사(laboratory examination)

머리 움직임 동안 망막 상(image)의 효율적인 안정화는 시력 보존에 필수적이다. BVP 환자에서는 주시안정이 실패하여 머리 움직임 중 시력이 현저히 저하될 수 있다. 동적 조건에서의 시력은 DVA 검사로 평가할 수 있다. DVA 검사는 다양한 방법으로 시행할 수 있는데, 환자가 능동적 또는 수동적, 수직 또는 수평 머리 움직임 중 또는 다양한 속도로 트레드밀 위를 걷는 동안 시력표나 컴퓨터 화면의 문자를 읽도록 한다[52]. 시력표에서 2줄 이상의 저하는 비정상으로 간주하나[53], 건강한 대상자에서도 2줄(0.2 logMAR) 감소는 드물지 않다. 민감도 대신 특이도를 확보하기 위해서는 4줄 기준이 필요할 수 있다[54]. 또한 머리 움직임 동안 망막상 불안정을 적어도 부분적으로 보상하는 기전으로 인해 DVA에서 위음성으로 나타날 수 있다[49]. 그러나 편측 및 양측 전정기능 소실 환자에 대한 컴퓨터화(computerized) DVA 검사의 민감도는 94.5%, 특이도는 95.2%로 보고되었다[55]. 또 다른 BVP 환자군에서는 96%에서 DVA가 저하되어 있었다[23]. 결론적으로, DVA 검사는 BVP 진단에 도움이 될 수 있으나, 정상 DVA가 BVP를 완전히 배제하지는 못하며, DVA 저하가 전정기능저하를 직접적으로 의미하는 것은 아니다. DVA 저하가 특정 반고리관, 특정 이석기관, 또는 특정 주파수 대역의 전정기능 저하와 어떤 관련이 있는지는 아직 충분히 규명되지 않았다.

6.6 냉온교대 온도안진검사

바라니가 처음 기술한 온도안진검사는 수평반고리관 기능의 저주파수 영역(~0.01 Hz)을 평가하는 것이다. 이 주파수는 전정 미로가 정상적으로 기능하는 자연스러운 머리 움직임의 주파수 대역보다 훨씬 낮다. 이와 더불어 온도 자극이 편측이기 때문에 온도안진검사는 비생리적 전정 검사로 여겨진다[7, 56]. 반면, 온도안진검사는 HIT 및 기타 모든 머리 회전 검사와 달리 한쪽만을 독립적으로 자극할 수 있는 유일한 임상 검사이다. 20세기에 걸친 광범위한 연구를 토대로, 온도안진 반응은 대류[57], 유모세포에 대한 비특이적 온도 자극[56], 그리고 내림프 팽창[58]에 의해 주로 유발되는 것으로 알려져 있다. 온도안진검사로 BVP를 진단하는 데에는 여러 가지 어려움이 따른다. 수평 반고리관을 중력 수직면(earth-vertical plane)에 배향하기 위한 최적 경사의 Reid 수평면(Reid's horizontal plane)에서 30°가 아닌 20°로 기울이는 것이다[59]. 이전 자극의 잔류 효과를 줄이기 위해 각각의 온도 자극 사이에는 5분의 간격을 유지해야 한다. 각 30초간의 온도 자극 시 조건을 동일하게 유지해야 하는데, 최소 200 ml 이상의 물을 동일 온도(냉수 30°C, 온수 44°C)로 시행해야 한다[60, 61]. 30°C 또는 44°C에서 1°C의 온도 편차만으로도 자극 크기가 14% 차이날 수 있다[62]. 필요한 온도 자극은 공기보다 물을 사용할 때 더 효과적이다[61], 물 자극이 공기 자극에 비해 VOR의 SPV 값이 통계적으로 더 높게

나타나고, 공기 자극은 검사-재검사 신뢰도가 낮으며 대상자 간 변동성이 더 큰 것으로 알려져 있다[61]. 수백 명의 환자를 대상으로 공기-온도안진검사와 물-온도안진검사를 직접 비교한 광범위한 임상 경험을 바탕으로, 저자들은 물-온도안진검사 사용을 권고한다. 다만, 물-온도안진검사 반응도 검사-재검사 간 상당한 변동과 건강한 대상자 간 변동성이 나타난다[61]. 과거에는 반응이 온도안진의 SPV, 최대 안진 빈도, 총 안진 박동수로 정량화하였다. 최대 반응 시점에서의 최대 SPV는 세척 시작 후 약 50-60초에 나타나며, 우선적으로 측정해야 할 지표이다. 얼음물 온도안진검사는 잠복 자발안진을 활성화하여 가성 온도안진반응(pseudo-caloric response)을 유발할 수 있어 권장하지 않으며[23], 과거에 생각했던 것과 달리 얼음물 반응의 소실이 완전한 전정무반사(vestibular areflexia)를 증명하지는 않는다. 평균 최대 SPV는 냉수 자극 시 14.9-29.7°/s, 온수 자극 시 12.1-30.9°/s로 기관마다 차이가 있는데[60, 63, 64], 이는 최대 SPV 값들 사이의 높은 변동성을 나타낸다. 예를 들어, 한 전정기능 검사실에서 평균 최대 SPV의 95% 예측 구간은 냉수 자극 시 3.4-32.9°/s, 온수 자극 시 6.9-55.0°/s로 다양하게 나타날 수 있다. 연령 보정의 필요성에 대해서는 아직 연구자들 간 합의가 이루어지지 않았다[64-66]. 또한 양측 미로 간 비대칭은 최대 19%까지 정상 범위로 생각한다[60]. 이러한 변동성은 측두골 해부학적 차이(온도 전도의 차이), 혈류, 중이강 내 액체와 같은 통제 불가능한 요인에 의한다. 이는 자극 및 기술적 숙련도와 같은 통제 가능한 요인들을 최적화하고, 시각 억제를 절대적으로 피해야 할 이유가 된다[60]. BVP 진단기준으로 보통 4가지 온도 자극의 최대 SPV 합 20°/s 미만을 삼는다[23, 24, 60, 61, 67]. 이 기준은 민감도가 높으나 앞서 언급된 해부학적 변이에 의한 위양성과 위음성 가능성이 일부 존재한다. 또한 나머지 반고리관 및 이석기관 등 전정계의 다른 부분에 대한 검사는 빠져있다.

요약하면, 온도안진검사로 BVP를 진단하는 것은 높은 검사 표준과 대상자 간 또는 대상자 내 변동성으로 인한 해석의 어려움 때문에 도전적인 과제이며, 현재의 BVP 진단기준이 항상 충분한 것은 아니다. 이런 부분을 고려하지 않으면, 불필요한 위양성 및 위음성 진단으로 이어질 수 있다.

6.7 회전의자 검사(Rotatory chair tests)

회전의자검사는 온도안진검사에서 거의 전정 반응이 측정되지 않는 중증 BVP 환자에서 수평반고리관의 잔존 전정기능을 보여줄 수 있다[68-70]. 또한 양측 미로에서 입력되는 전정 신호의 중추 처리에 관한 추가 정보를 제공한다[60]. 자주 사용되는 두 가지 알고리즘은 정현파조화가속도검사(sinusoidal harmonic acceleration test)와 속도단계검사(velocity step test)이다[71]. 정현파조화가속도 검사가 흔히 추천하는 다주파수회전검사(real multi-frequency rotation test)이다. 그러나 반고리관의 최적 주파수 민감도 범위(약 0.1-10 Hz)와 비교하면, 이 검사는 0.005-0.64 Hz의 저주파 자극만을 사용한다. 또 다른 복잡한 요인은 검사 전체 소요 시간이 상당하다는 점으로, 이로 인해 검사 중 환자의 각성도(alertness) 변화가 주파수 반응에 영향을 미칠 수 있다. 속도단계검사는 정현파 조화 가속도 검사에 비해 고주파 성분을 더 많이 포함하며(계단 함수, step function), HIT에 더 가까운 특성을 가진다. 회전의자검사의 첫 번째 과제는 표준화된 방식으로 수행하는 것이다. 회전 중 각성도가 VOR 이득에 영향을 주므로 환자는 충분히 각성된 상태를 유지해야 한다[60]. 많은 전정기능 검사실에서는 눈을 감으면 VOR 이득이 감소하기 때문에[72] 완전한 암실에서 눈을 뜬 상태로 검사를 시행하는 것을 선호한다. 속도단계검사시에는 가능한 한 정확한 반응을 얻기 위해 첫 번째 회전을 검사 적응(familiarization)에 사용하는 것이 바람직하다[71]. 두 번째 과제는 회전 검사의 올바른 기준 체계를 설정하는 것이다. VOR 이득의 경우, 정현파 조화가속도검사와 속도단계검사 모두에서 기관마다 값의 차이가 상당하다. 따라서 많은 기관에서 자체 정상값을 보유하는 것이 일반적이다[73]. 또한 정현파조화가속도검사와 속도단계검사 모두에서 이득은 피로, 각성도, 스트레스, 습관화 등의 요인으로 인해 대상자 간, 그리고 대상자 내에서 가장 변동성이 큰 지표로 고려한다[71, 74, 75]. 이득은 검사 자체에 의해서도 감소하는데, 암실에서의 회전이라는 인위적 조건이 VOR 이득을 낮춘다[76]. 더불어 이득은 주파수 의존적으로, 변조 주파수가 높

아질수록 일정 수준까지 증가한다[74]. 이러한 모든 사실을 고려하면, 전정기능 검사실의 정상값은 상당히 넓은 범위를 가질 수 있다. 정현파조화가속도검사의 경우 평균 이득 58.77%, 표준편차 13.98%(0.1 Hz, 최대 속도 50°/s), 속도단계검사의 경우 평균 이득 67.66%, 표준편차 18.14%(우측으로 100°/s 등속 회전 후 200°/s 감속)로 보고되었다. 그러나 많은 다른 요인의 영향을 받음에도 불구하고 정현파조화가속도검사와 속도단계검사의 이득 지표는 높은 일관성을 가질 수 있음이 제시된 바 있다[71]. 방향우위성(directional preponderance) 지표는 동일 검사실 내에서 95% 예측 구간이 최대 26% (0.05 Hz, 최대 속도 50°/s)로 나타날 정도로 변동성이 크다[60]. 보다 일관되고 재현성 있는 지표로는 정현파조화가속도검사의 위상과 속도단계검사의 시간 상수가 있다[71, 75, 77]. 시간 상수는 머리(의자) 회전에 의해 유발된 안진이 지속되는 시간을 초 단위로 나타낸다. 정현파 검사 시 시간 상수는 0.01 Hz에서 산출되며 비정상 위상 선행(phase lead)으로 표현되고, 속도단계검사 시에는 안진이 최대 속도의 37%로 감소할 때까지의 지속 시간으로 정한다. 시간 상수가 10초 미만이면 비정상으로 간주되며, BVP에서는 주로 5초 미만이다[78]. 이러한 모든 사실은 회전의자로 BVP를 진단할 때 결과를 올바르게 해석하는 것이 또 하나의 과제임을 보여준다. 일부 저자들은 회전의자검사를 표준 검사로 제안한다[34, 54]. BVP 환자에서 이상 소견이 발견될 경우, 저주파수에서 흔히 발견되며, 이득의 감소와 위상의 증가 양상을 보인다[54]. 그러나 BVP 환자의 53%만이 회전의자검사에서 비정상 반응을 보인다. 이는 BVP 진단을 위한 표준화된 프로토콜 확립의 필요성을 강조한다. 현재까지 검사할 주파수 대역과 기준값(cut-off criteria)은 확립되지 않았다[23, 79]. 요약하면, 회전의자검사의 사용은 도전적인 과제이다. 재현 가능하고 일관된 결과를 얻기 위해서는 높은 검사 수준이 필요하다.

일부 지표에서 대상자 간, 그리고 대상자 내 변동성으로 인해 결과 해석이 어려운 경우가 많다. 이러한 한계에도 불구하고, 정현파회전검사는 vHIT 또는 온도안진검사를 시행할 수 없는 환자, 예를 들어 불안, 해부학적 제한, 영아(온도안진검사), 또는 vHIT 지시를 따르지 못하는 환자들에서 BVP 진단을 보완하는 유용한 도구이다.

6.8 전정유발근전위 검사

전정유발근전위(vestibular evoked myogenic potential, 이하 VEMP) 검사는 이석기관에 대한 유용한 정보를 제공한다. 공기전도 소리 자극으로 유발되는 경부전정유발근전위(cervical vestibular evoked myogenic potential, 이하 cVEMP)는 주로 구형낭 기능을, 골전도 진동 자극으로 유발되는 안구전정유발근전위(ocular vestibular evoked myogenic potential, 이하 oVEMP)는 주로 난형낭 기능을 평가한다. BVP 환자에서 cVEMP를 평가한 여러 소규모 증례군 연구와 두 건의 대규모 연구에서 cVEMP 진폭이 평균적으로 정상보다 작거나 소실되는 경우가 많아 구형낭 손상을 시사하였다[15, 67, 80, 81]. 마찬가지로, oVEMP도 BVP에서 흔히 비정상으로 나타나며 이는 난형낭 손상을 시사한다[15, 80, 82]. BVP에서 난형낭 기능은 수평 반고리관 기능과 상관관계가 있다[15]. 그러나 상당수의 환자에서 VEMP가 보존되어 있어, BVP에서 이석기관 기능 장애는 반고리관 기능 장애보다 적은 것을 알 수 있다. 다만, 이는 BVP의 원인에 따라 다를 수 있다. 따라서 VEMP는 보조적 정보만을 제공하며 BVP의 진단기준에는 포함되지 않는다.

VEMP는 BVP에서 질환의 범위와 이석기관 침범 정도에 관한 정보를 제공할 수 있다. 또한 질병 진행 경과와 치료 반응을 추적하는 데에도 활용할 수 있다. 그러나 다음과 같은 한계를 고려하여 비정상 VEMP는 다른 검사 결과와 함께 신중하게 해석해야 한다. VEMP 진폭의 정상 범위는 넓고 양의 편포(positively skewed)를 보이며, 약 60세 이상의 고령에서는 반응 소실까지 정상 범위에 포함된다. 이처럼 넓은 범위를 나타내는 것은 이석기관 기능 외에도 반사 진폭에 영향을 미치는 요인들이 존재하기 때문이다. 이러한 요인에는 이석기관에 도달하는 소리 및 진동의 강도, 기록 전극의 위치, cVEMP의 경우 기저 근수축의 강도 또는 oVEMP의 경우 기저 수직 주시 각도 등이 포함된다. 이처럼 넓은 정상 범위로 인해 정상 VEMP 진폭의 유의미한 하한값을 정의하기 어렵고, 특히 고령 환자군에서 더욱 그러하다. 따라서 고령 환

자에서 cVEMP 및 oVEMP 검사의 양측 반응 감소 또는 소실은 정상 소견일 수 있다. 이는 편측 이석기관 기능 장애를 보다 신뢰할 수 있게 반영하는 VEMP 비대칭과는 대조적인 부분이다. 고립성 양측 이석기관 이상이 보고된 바 있으며[15, 83], 이석기관 기능 평가 없이 반고리관 기능만을 검사하면 이러한 드문 BVP 사례를 간과할 수 있다. 단, 고립성 VEMP 이상 소견은 위양성 반응과 주의 깊게 구별해야 한다.

6.9 BVP의 원인

BVP의 원인은 매우 다양하다. 2007년에 보고된 255명의 증례에서 원인이 규명된 환자는 약 30%에 그쳤으며, 나머지는 특발성 및 퇴행성으로 추정되었다[19]. 가장 빈번하게 확인되는 세 가지 원인은 이독성 약물(13%; 겐타마이신 및 기타 이독성 항생제, 항암 화학요법, 루프 이뇨제, 매우 고용량의 아스피린[84] 또는 스티렌[85]), 양측성 메니에르병(7%), 그리고 뇌수막염(5%)이다. 그 외 원인으로는 a) 종양: 2형 신경섬유종증에서의 양측 전정신경초종, 뇌수막 암종, 두개저 침윤 또는 종양 방사선 조사; b) 자가면역 질환[86]: Cogan 증후군[87], 신경사르코이드증, 베체트병, 뇌혈관염, 전신홍반루푸스, 육아종성다발혈관염(베게너 육아종증); c) 드문 원인으로 양측 미로 진탕 또는 표재성 철침착증[88, 89]이 있다. 154명의 BVP 환자를 대상으로 한 또 다른 연구에서는 메니에르병과 이독성 노출이 가장 흔한 확정 원인이었으며, 이후 감염성 및 유전성 원인이 뒤를 이었다[90]. 실제로 인간 유전학의 최근 발전으로 BVP 코호트의 15%에서 확정적 유전 원인이 규명되었고, 추가적으로 10%에서 유전 원인이 의심되었다[90]. 해당 연구에서 확정 원인이 밝혀진 환자의 비율은 47%였다. 일부 BVP 환자에서는 하향안진(downbeat nystagmus)을 동반한 소뇌증후군이 나타날 수 있다[18-20, 91]. 이러한 경우 전정 신경절 세포와 소뇌를 침범하는 신경퇴행성 질환이 관련될 가능성이 높으며 흔히 신경병이 동반된다(CANVAS). 이 증상 조합은 일부 증례군에서 BVP 환자의 10-20%까지 나타난다[21, 92, 93].

특발성 전정기능 소실 환자에서 유전적 소인을 의심하고 있지만, 아직 잘 규명되지 않았다. 아미노글리코사이드에 대한 극도의 감수성을 보이는 BVP 가족성 증례를 근거로 독성 손상에 대한 유전적 감수성 인자를 제시하였으나, 미토콘드리아 이상이나 돌연변이는 아직 찾지 못했다[91]. 메니에르병과 마찬가지로, 가족성 BVP는 편두통과 함께 나타나는 경우가 흔하여, 내이가 편두통 관련 손상에 선택적으로 취약할 가능성을 언급했다[90]. 소수의 BVP 가족을 대상으로 한 연관 분석에서 6번 염색체 6q에 유전자좌(locus)를 제시했다[94]. 현재까지, 점점 증가하는 청력소실 관련 유전자좌[95, 96]와 달리 정상 청력을 동반한 BVP에서는 아직 돌연변이를 찾지 못했다. 결론적으로, BVP는 상염색체 우성, 상염색체 열성, 성염색체 연관, 미토콘드리아 유전 등 다양한 유전 양식을 가진 단일유전자 질환으로 제안했다[97, 98]. 편두통 관련 BVP는 편두통 자체가 복합 형질인 것과 마찬가지로 복합 형질일 수 있다. BVP의 유전적 기반을 규명하기 위한 연구가 진행중이다.

소아에서 BVP를 유발하는 기저 질환은 성인과 다르다. 예를 들어 흔히 청력소실을 동반하는 내이 형성이상, 바르덴부르크(Waardenburg) 증후군, 어셔(Usher) 증후군과 같은 다양한 선천성 기형이 있으며, 풍진 같은 태아 감염이나 세균성 뇌수막염 등이 있다.

6.10 감별 진단

임상적으로 중요한 감별진단은 표 1에 정리하였다.

표 1. BVP의 감별 진단

- 양측 전정 결손 없는 소뇌실조
- 하향안진 증후군
- 기능성어지럼: 지속체위지각어지럼(PPPD), 공포성자세어지럼, 시각유발어지럼
- 단측 전정결손
- 중독
- 전정억제제
- 기립성 진전
- 시각장애 (진동시가 주증상인 경우)
- 말초신경병
- 운동장애: 파킨슨병, 파킨슨증후군, 다계통위축
- 중추성 보행장애: 정상뇌압수두증, 전두엽보행장애, 하반신 파킨슨증후군, 혈관성 뇌질환, 다발성경화증

6.11 한계, 불확실한 영역, 현재지식의 부족

분류상 불확실한 영역이 몇 가지 있다.

1) 질환의 명칭에 대해서는 많은 논의가 있었다. 저자들이 BVP 외에 제안한 용어로는 양측전정기능저하(bilateral vestibular hypofunction), 양측말초전정기능저하(bilateral peripheral vestibular hypofunction), 양측전정기능저하반사/무반사(bilateral vestibular hyporeflexia/areflexia), 그리고 양측전정결핍(bilateral vestibular deficiency)이 있었다. 이 중요한 문제에 대한 합의를 위해 2회에 걸친 투표로 투명하고 민주적인 과정을 거쳤다. 1차 투표에서 각 저자는 선호하는 세 가지 용어를 순위별로 제출하였고, 2차 투표에서는 상위 세 가지 선호 용어에 점수를 부여하였다. 그 결과, BVP 21점, BVP/양측전정기능저하 혼합 용어 11점, 양측전정기능저하 9점으로 집계되었다.
2) 분류상 주요 과제는 전정기관의 기능적 완전성을 단일 검사만으로는 완전히 평가할 수 없다는 점이다.
3) 위원회는 온도안진검사, 수평 및 수직 반고리관 vHIT, cVEMP, oVEMP 및 점차 사용 빈도가 줄어들고 있는 회전의자검사를 통한 정량적 값을 기반으로, BVP를 "개연 BVP" 및 "완전(complete)" 또는 "불완전(incomplete)" BVP로 구분하는 것의 임상적 유용성에 대해 논의하였다. "개연 BVP"는 일차의료 현장에서 사용되는 잠정 진단으로, BVP의 확진을 위해서는 전정기능의 정량적 측정이 필요하다.
4) BVP의 정의에서 파생되는 사안으로, 저주파수 대 고주파수 반고리관 기능의 감소/소실, 수평 또는 수직 반고리관 기능 대 이석기관 기능으로 하위 분류하는 것이 임상적으로 유용한지 검토가 필요하다. 이는 양측 총 10개 말단 전정 기관 중에서 어디에서든 감각 기능의 부분적 또는 완전한 소실이 발생할 수 있음을 의미한다.
5) 전정기능 검사에서 측정되는 VOR 반응은 전정기관뿐 아니라 전정신경, 뇌간, 안구운동계 등 반사 경로의 다른 구성 요소들이 정상적으로 기능한다는 전제하에 해석된다는 점을 염두에 두어야 한다.
6) vHIT와 온도안진검사로 측정한 말초 전정기능 저하의 병적 기준치는, 진단기준의 특이도를 높이기 위해 위원회가 보수적으로 설정한 합의 기준이다. 따라서 이 기준치는 "완전한(profound)" BVP의 진단기준으로 볼 수 있으며, vHIT 및 온도안진검사에서 이보다 덜 심한 기능 저하를 보이는 경우에는 "중증(severe)" BVP로 진단할 수 있다.

참고문헌

[1] A. Bisdorff, M. von Brevern, T. Lempert and D.E. Newman Toker, Classification of vestibular symptoms: Towards an international classification of vestibular disorders, *J Vestib Res* **19**(1-2) (2009), 1 − 13.

[2] T. Lempert, J. Olesen, J. Furman, J. Waterston, B. Seemungal, J. Carey, et al., Vestibular migraine: Diagnostic criteria, *J Vestib Res* **22**(4) (2012), 167 − 172.

[3] J.A. Lopez-Escamez, J. Carey, W.H. Chung, J.A. Goebel, M. Magnusson, M. Mandala, et al., Diagnostic criteria for Ménière's disease, *J Vestib Res* **25**(1) (2015), 1 − 7.

[4] B.M. von, P. Bertholon, T. Brandt, T. Fife, T. Imai, D. Nuti, et al., Benign paroxysmal positional vertigo: Diagnostic criteria, *J Vestib Res* **25**(3-4) (2015), 105 − 117.

[5] M. Strupp, J.A. Lopez-Escamez, J.S. Kim, D. Straumann, J.C. Jen, J. Carey, et al., Vestibular paroxysmia: Diagnostic criteria, *J Vestib Res* **26** (2016), 409 − 415.

[6] W. James, The sense of dizziness in deaf-mutes, *Am J Otol* **4** (1882), 239 − 254.

[7] R. Bárány, Physiologie und Pathologie des Bogengangsapparates beim Menschen. Vienna: Franz Deuticke; 1907.

[8] W.E. Dandy, The surgical treatment of Ménière disease, *Surg Gynecol Obstet* **72** (1941), 421 − 425.

[9] M.B. Bender, Oscillopsia, *Arch Neurol* **13** (1965), 204 − 213.

[10] K. Hess, Vestibulotoxic drugs and other causes of acquired bilateral peripheral vestibulopathy. In: Baloh RW, Halmagyi GM, editors. Disorders of the vestibular system. Oxford: Oxford University Press; 1996. pp. 360 − 373.

[11] R.W. Baloh, K. Jacobson and V. Honrubia, Idiopathic bilateral vestibulopathy, *Neurology* **39**(2 Pt 1) (1989), 272 − 275.

[12] T. Brandt, F. Schautzer, D. Hamilton, R. Brüning, H.J. Markowitsch, R. Kalla, et al., Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans, *Brain* (128) (2005), 2732 − 2741.

[13] O. Kremmyda, K. Hufner, V.L. Flanagin, D.A. Hamilton, J. Linn, M. Strupp, et al., Beyond dizziness: Virtual navigation, spatial anxiety and hippocampal volume in bilateral vestibulopathy, *Front Hum Neurosci* **10** (2016), 139.

[14] M. Gottlich, N.M. Jandl, A. Sprenger, J.F. Wojak, T.F. Munte, U.M. Kramer, et al., Hippocampal gray matter volume in bilateral vestibular failure, *Hum Brain Mapp* **37**(5) (2016), 1998 – 2006.
[15] C. Fujimoto, T. Murofushi, Y. Chihara, M. Suzuki, T. Yamasoba and S. Iwasaki, Novel subtype of idiopathic bilateral vestibulopathy: Bilateral absence of vestibular evoked myogenic potentials in the presence of normal caloric responses, *J Neurol* **256**(9) (2009), 1488 – 1492.
[16] A.M. Bronstein, S. Mossman and L.M. Luxon, The neck eye reflex in patients with reduced vestibular and optokinetic function, *Brain* **114** (1991), 1 – 11.
[17] T. Rinne, A.M. Bronstein, P. Rudge, M.A. Gresty and L.M. Luxon, Bilateral loss of vestibular function: Clinical findings in 53 patients, *J Neurol* **245**(6-7) (1998), 314 – 321.
[18] A.A. Migliaccio, G.M. Halmagyi, L.A. McGarvie and P.D. Cremer, Cerebellar ataxia with bilateral vestibulopathy: Description of a syndrome and its characteristic clinical sign, *Brain* **127**(Pt 2) (2004), 280 – 293.
[19] V.C. Zingler, C. Cnyrim, K. Jahn, E. Weintz, J. Fernbacher, C. Frenzel, et al., Causative factors and epidemiology of bilateral vestibulopathy in 255 patients, *Ann Neurol* **61**(6) (2007), 524 – 532.
[20] J.N. Wagner, M. Glaser, T. Brandt and M. Strupp, Downbeat nystagmus: A etiology and comorbidity in 117patients, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **79**(6) (2008), 672 – 677.
[21] D.J. Szmulewicz, J.A. Waterston, G.M. Halmagyi, S. Mossman, A.M. Chancellor, C.A. Mclean, et al., Sensory neuropathy as part of the cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome, *Neurology* **76**(22) (2011), 1903 – 1910.
[22] T. Rinne, A.M. Bronstein, P. Rudge, M.A. Gresty and L.M. Luxon, Bilateral loss of vestibular function, *Acat Oto Laryngol Suppl* **Issue 520 II** (1995), 247 – 250.
[23] S. Kim, Y.M. Oh, J.W. Koo and J.S. Kim, Bilateral vestibulopathy: Clinical characteristics and diagnostic criteria, *Otol Neurotol* **32**(5) (2011), 812 – 817.
[24] Y. Agrawal, T. Bremova, O. Kremmyda and M. Strupp, Semicircular canal, saccular and utricular function in patients with bilateral vestibulopathy: Analysis based on etiology, *J Neurol* **260**(3) (2013), 876 – 883.
[25] F.B. Simmons, Patients with bilateral loss of caloric response, *Ann Otol Rhinol Laryngol* **82**(2) (1973), 175 – 178.
[26] R.J. Leigh and T. Brandt, A reevaluation of the vestibulo-ocular reflex: New ideas of its purpose, properties, neural substrate, and disorders, *Neurology* **43**(7) (1993), 1288 – 1295.
[27] G.M. Halmagyi and I.S. Curthoys, A clinical sign of canal paresis, *Arch Neurol* **45** (1988), 737 – 739.
[28] M. Jorns-Haderli, D. Straumann and A. Palla, Accuracy of the bedside head impulse test in detecting vestibular hypofunction, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **78**(10) (2007), 1113 – 1118.
[29] C.W. Yip, M. Glaser, C. Frenzel, O. Bayer and M. Strupp, Comparison of the bedside head-impulse test with the video head-impulse test in a clinical practice setting: A prospective study of 500 outpatients, *Front Neurol* **7** (2016), 58.
[30] O. Kremmyda, H. Kirchner, S. Glasauer, T. Brandt, K. Jahn and M. Strupp, False-positive head-impulse test in cerebellar ataxia, *Front Neurol* **3** (2012), 162.
[31] H.G. MacDougall, K.P. Weber, L.A. McGarvie, G.M. Halmagyi and I.S. Curthoys, The video head impulse test: Diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy, *Neurology* **73**(14) (2009), 1134 – 1141.
[32] K. Bartl, N. Lehnen, S. Kohlbecher and E. Schneider, Head impulse testing using video-oculography, *Ann N Y Acad Sci* **1164** (2009), 331 – 333.
[33] K.P. Weber, S.T. Aw, M.J. Todd, L.A. McGarvie, I.S. Curthoys and G.M. Halmagyi, Head impulse test in unilateral vestibular loss: Vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades, *Neurology* **70**(6) (2008), 454 – 463.
[34] J.M. Furman and D.B. Kamerer, Rotational responses in patients with bilateral caloric reduction, *Acta Otolaryngol* **108**(5-6) (1989), 355 – 361.
[35] M. Moon, S.O. Chang and M.B. Kim, Diverse clinical and laboratory manifestations of bilateral vestibulopathy, Laryngoscope **127** (2017), E42 – E49.
[36] J.L. Demer, V. Honrubia and R.W. Baloh, Dynamic visual acuity: A test for oscillopsia and vestibulo-ocular reflex function, *Am J Otol* **15**(3) (1994), 340 – 347.
[37] A.A. Tarnutzer, C.J. Bockisch, E. Buffone, S. Weiler, L.M. Bachmann and K.P. Weber, Disease-specific sparing of the anterior semicircular canals in bilateral vestibulopathy, *Clin Neurophysiol* **127**(8) (2016), 2791 – 2801.
[38] J.H. McGath, H.O. Barber and S. Stoyanoff, Bilateral vestibular loss and oscillopsia, *J Otolaryngol* **18**(5) (1989), 218 – 221.
[39] C. Fujimoto, T. Murofushi, Y. Chihara, M. Ushio, M. Suzuki, T. Yamaguchi, et al., Effect of severity of vestibular dysfunction on postural instability in idiopathic bilateral vestibulopathy, *Acta Otolaryngol* **133**(5) (2013), 454 – 461.
[40] W. Paulus, A. Straube and T. Brandt, Visual postural performance after loss of somatosensory and vestibular function, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **50**(11) (1987), 1542 – 1545.
[41] K.P. Weber, H.G. MacDougall, G.M. Halmagyi and I.S. Curthoys, Impulsive testing of semicircular-canal function using video-oculography, *Ann N Y Acad Sci* **1164** (2009), 486 – 491.
[42] B. Mossman, S. Mossman, G. Purdie and E. Schneider, Age dependent normal horizontal VOR gain of head impulse test as measured with video-oculography, *J Otolaryngol Head Neck Surg* **44** (2015), 29.
[43] B.K. Ward, Y. Agrawal, H.J. Hoffman, J.P. Carey and C.C. Della Santina, Prevalence and impact of bilateral vestibular hypofunction: Results from the 2008 US National Health Interview Survey, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* **139**(8) (2013), 803 – 810.
[44] A.S. Young, R.L. Taylor, L.A. McGarvie, G.M. Halmagyi and M.S. Welgampola, Bilateral sequential peripheral vestibulopathy, *Neurology* **86**(15) (2016), 1454 – 1456.
[45] C. Fujimoto, M. Kinoshita, T. Kamogashira, N. Egami, K. Sugasawa, T. Yamasoba, et al., Characteristics of vertigo and the affected vestibular nerve systems in idiopathic bilateral vestibulopathy, *Acta Otolaryngol* **136**(1) (2016), 43 – 47.

[46] N. Guinand, F. Boselie, J.P. Guyot and H. Kingma, Quality of life of patients with bilateral vestibulopathy, *Ann Otol Rhinol Laryngol* **121**(7) (2012), 471 – 477.
[47] V.C. Zingler, E. Weintz, K. Jahn, D. Huppert, C. Cnyrim, T. Brandt, et al., Causative factors, epidemiology, and follow-up of bilateral vestibulopathy, *Ann N Y Acad Sci* **1164** (2009), 505 – 508.
[48] V.C. Zingler, E. Weintz, K. Jahn, A. Mike, D. Huppert, N. Rettinger, et al., Follow-up of vestibular function in bilateral vestibulopathy, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **79** (2008), 284 – 288.
[49] D. Vital, S.C. Hegemann, D. Straumann, O. Bergamin, C.J. Bockisch, D. Angehrn, et al., A new dynamic visual acuity test to assess peripheral vestibular function, *Arch Otolaryn gol Head Neck Surg* **136**(7) (2010), 686 – 691.
[50] F.B. Horak, J. Buchanan, R. Creath and J. Jeka, Vestibulospinal control of posture, *Adv Exp Med Biol* **508** (2002), 139 – 145.
[51] F. Tjernstrom, A. Nystrom and M. Magnusson, How to uncover the covert saccade during the head impulse test, *Otol Neurotol* **33**(9) (2012), 1583 – 1585.
[52] N. Guinand, M. Pijnenburg, M. Janssen and H. Kingma, Visual acuity while walking and oscillopsia severity in healthy subjects and patients with unilateral and bilateral vestibular function loss, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **138**(3) (2012), 301 – 306.
[53] T.D. Fife, R.J. Tusa, J.M. Furman, D.S. Zee, E. Frohman, R.W. Baloh, et al., Assessment: Vestibular testing techniques in adults and children: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology* **55**(10) (2000), 1431 – 1441.
[54] T.C. Hain, M. Cherchi and D.A. Yacovino, Bilateral vestibular loss, *Semin Neurol* **33**(3) (2013), 195 – 203.
[55] S.J. Herdman, R.J. Tusa, P. Blatt, A. Suzuki, P.J. Venutoand D. Roberts, Computerized dynamic visual acuity test in the assessment of vestibular deficits, *Am J Otol* **19**(6) (1998), 790 – 796.
[56] H.P. Wit and J.M. Segenhout, Caloric stimulation of the vestibular system of the pigeon under minimal influence of gravity, *Acta Otolaryngol (Stockh)* **105** (1988), 338 – 342.
[57] L.B. Minor and J.M. Goldberg, Influence of static head position on the horizontal nystagmus evoked by caloric, rotational and optokinetic stimulation in the squirrel monkey, *Exp Brain Res* **82**(1) (1990), 1 – 13.
[58] H. Scherer and A.H. Clarke, The caloric vestibular reaction in space. Physiological considerations, *Acta Otolaryngol* **100**(5-6) (1985), 328 – 336.
[59] C.C. Della Santina, V. Potyagaylo, A.A. Migliaccio, L.B. Minor and J.P. Carey, Orientation of human semicircular canals measured by three-dimensional multiplanar CT reconstruction, *J Assoc Res Otolaryngol* **6**(3) (2005), 191 – 206.
[60] A. Van Der Stappen, F.L. Wuyts and P.H. Van de Heyning, Computerized electronystagmography: Normative data revisited, *Acta Otolaryngol* **120**(6) (2000), 724 – 730.
[61] L. Maes, I. Dhooge, V.E. De, W. D'haenens, A. Bockstael and B.M. Vinck, Water irrigation versus air insufflation: A comparison of two caloric test protocols, *Int J Audiol* **46**(5) (2007), 263 – 269.
[62] D.U. Goncalves, L. Felipe and T.M. Lima, Interpretation and use of caloric testing, *Braz J Otorhinolaryngol* **74**(3) (2008), 440 – 446.
[63] A.W. Sills, R.W. Baloh and V. Honrubia, Caloric testing 2. results in normal subjects, *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* **86**(5 Pt 3 Suppl 43) (1977), 7 – 23.
[64] A. Bruner and T.W. Norris, Age-related changes in caloric nystagmus, *Acta Otolaryngol Suppl* **282** (1971), 1 – 24.
[65] R.J. Peterka, F.O. Black and M.B. Schoenhoff, Age-related changes in human vestibulo-ocular reflexes: Sinusoidal rotation and caloric tests, *J Vestib Res* **1**(1) (1990), 49 – 59.
[66] A.I. Mallinson and N.S. Longridge, Caloric response does not decline with age, *J Vestib Res* **14**(5) (2004), 393 – 396.
[67] V.C. Zingler, E. Weintz, K. Jahn, K. Botzel, J. Wagner, D. Huppert, et al., Saccular function less affected than canal function in bilateral vestibulopathy, *J Neurol* **255** (2008), 1332 – 1336.
[68] A. Eviatar, The torsion swing as a vestibular test, *Arch Otolaryngol* **92**(5) (1970), 437 – 444.
[69] R.W. Baloh, A.W. Sills and V. Honrubia, Impulsive and sinusoidal rotatory testing: A comparison with results of caloric testing, *Laryngoscope* **89**(4) (1979), 646 – 654.
[70] R. van de Berg, N. Guinand, J.P. Guyot, H. Kingma and R.J. Stokroos, The modified ampullar approach for vestibular implant surgery: Feasibility and its first application in a human with a long-term vestibular loss, *Front Neurol* **3** (2012), 18.
[71] L. Maes, I. Dhooge, V.E. De, W. D'haenens, A. Bockstael, H. Keppler, et al., Normative data and test-retest reliability of the sinusoidal harmonic acceleration test, pseudorandom rotation test and velocity step test, *J Vestib Res* **18**(4) (2008), 197 – 208.
[72] C. Moller, L. Odkvist, V. White and D. Cyr, The plasticity of compensatory eye movements in rotatory tests. I. The effect of alertness and eye closure, *Acta Otolaryngol* **109**(1 2) (1990), 15 – 24.
[73] C. Wall, F.O. Black and A.E. Hunt, Effects of age, sex and stimulus parameters upon vestibulo-ocular responses to sinusoidal rotation, *Acta Otolaryngol Stockh* **98**(3-4) (1984), 270 – 278.
[74] G.R. Barnes, Visual-vestibular interaction in the control of head and eye movement: The role of visual feedback and predictive mechanisms, *Prog Neurobiol* **41**(4) (1993), 435 – 472.
[75] C.W. Li, R.E. Hooper and V.C. Cousins, Sinusoidal harmonic acceleration testing in normal humans, Laryngoscope **101**(2) (1991), 192 – 196.
[76] R.J. Leigh, R.N. Sawyer, M.P. Grant and S.H. Seidman, High-frequency vestibuloocular reflex as a diagnostic tool, *Ann N Y Acad Sci* **656** (1992), 305 – 314.
[77] H.A. Jenkins and J. Goldberg, Test-retest reliability of the rotatory test in normal subjects, *Adv Otorhinolaryngol* **41** (1988), 190 – 195.
[78] A.M. Goulson, J.H. McPherson and N.T. Shepard, Background and introduction to whole-body rotational testing. In: Jacobson GP, Shepard NT, editors. Balance Function Assessment and Management. 2 ed. Plural Publishing Inc.; 2014.

[79] F.A. Perez, N. Guinand, R. van de Berg, R. Stokroos, S. Micera, H. Kingma, et al., Artificial balance: Restoration of the vestibulo-ocular reflex in humans with a prototype vestibular neuroprosthesis, *Front Neurol* **5** (2014), 66.
[80] Y. Agrawal, T. Bremova, O. Kremmyda and M. Strupp, Semicircular canal, saccular and utricular function in patients with bilateral vestibulopathy: Analysis based on etiology, *J Neurol* **260**(3) (2013), 876 – 883.
[81] K. Brantberg and L. Lofqvist, Preserved vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) in some patients with walking-induced oscillopsia due to bilateral vestibulopathy, *J Vestib Res* **17**(1) (2007), 33 – 38.
[82] E. Chiarovano, F. Zamith, P.P. Vidal and W.C. de, Ocular and cervical VEMPs: A study of 74 patients suffering from peripheral vestibular disorders, *Clin Neurophysiol* **122**(8) (2011), 1650 – 1659.
[83] I.S. Curthoys and L. Manzari, Otolithic disease: Clinical features and the role of vestibular evoked myogenic potentials, *Semin Neurol* **33**(3) (2013), 231 – 237.
[84] M. Strupp, K. Jahn and T. Brandt, Another adverse effect of aspirin: Bilateral vestibulopathy, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **74**(5) (2003), 691.
[85] C.S. Fischer, O. Bayer and M. Strupp, Transient bilateral vestibular dysfunction caused by intoxication with low doses of styrene, *Eur Arch Otorhinolaryngol* **271**(3)(2014), 619 – 623.
[86] V. Arbusow, M. Strupp, M. Dieterich, W. Stocker, A. Naumann, P. Schulz, et al., Serum antibodies against membranous labyrinth in patients with "idiopathic" bilateral vestibulopathy, *J Neurol* **245**(3) (1998), 132 – 136.
[87] M.B. Gluth, K.H. Baratz, E.L. Matteson and C.L. Driscoll, Cogan syndrome: A retrospective review of 60 patients throughout a half century, *Mayo Clin Proc* **81**(4) (2006), 483 – 488.
[88] M. Ushio, S. Iwasaki, K. Sugasawa and T. Murofushi, Superficial siderosis causing retro labyrinthine involvement in both cochlear and vestibular branches of the eighth cranial nerve, *Acta Otolaryngol* **126**(9) (2006), 997 – 1000.
[89] K.W. Kang, C. Lee, S.H. Kim, H.H. Cho and S.H. Lee, Bilateral vestibulopathy documented by video head impulse tests in superficial siderosis, *Otol Neurotol* **36**(10) (2015), 1683 – 1686.
[90] F. Lucieer, P. Vonk, N. Guinand, R. Stokroos, H. Kingma and R. van de Berg, Bilateral vestibular hypofunction: Insights in etiologies, clinical subtypes, and diagnostics, *Front Neurol* **7** (2016), 26.
[91] H. Kirchner, O. Kremmyda, K. Hufner, T. Stephan, V. Zingler, T. Brandt, et al., Clinical, electrophysiological, and MRI findings in patients with cerebellar ataxia and a bilaterally pathological head-impulse test, *Ann N Y Acad Sci* **1233** (2011), 127 – 138.
[92] H. Kirchner, O. Kremmyda, K. Hufner, T. Stephan, V. Zingler, T. Brandt, et al., Clinical, electrophysiological, and MRI findings in patients with cerebellar ataxia and a bilaterally pathological head-impulse test, *Ann N Y Acad Sci* **1233**(1) (2011), 127 – 138.
[93] D.D. Pothier, J.A. Rutka and P.J. Ranalli, Double Impairment: Clinical Identification of 33 Cases of Cerebellar Ataxia with Bilateral Vestibulopathy, *Otolaryngol Head Neck Surg* **146** (2011), 804 – 808.
[94] J.C. Jen, H. Wang, H. Lee, C. Sabatti, R. Trent, I. Hannigan, et al., Suggestive linkage to chromosome 6q in families with bilateral vestibulopathy, *Neurology* **63**(12) (2004), 2376 – 2379.
[95] J.C. Jen, Bilateral vestibulopathy: Clinical, diagnostic, and genetic considerations, *Semin Neurol 29*(5) (2009), 528 – 533.
[96] L. Frejo, I. Giegling, R. Teggi, J.A. Lopez-Escamez and D. Rujescu, Genetics of vestibular disorders: Pathophysiological insights, *J Neurol* **263**(Suppl 1) (2016), 45 – 53.
[97] J.C. Jen, Genetics of vestibulopathies, *Adv Otorhinolaryngol* **70** (2011), 130 – 134.
[98] M. Elstner, C. Schmidt, V.C. Zingler, H. Prokisch, T. Bettecken, J.L. Elson, et al., Mitochondrial 12S rRNA susceptibility mutations in aminoglycoside-associated and idiopathic bilateral vestibulopathy, *Biochem Biophys Res Commun* **377**(2) (2008), 379 – 383.