

Invecchiamento dell'equilibrio, Semeiotica strumentale

VINCENZO MARCELLI, GIAMPIERO NERI

RIASSUNTO: Invecchiamento dell'equilibrio, Semeiotica strumentale.

VINCENZO MARCELLI, GIAMPIERO NERI

È indubbio che nell'uomo l'invecchiamento sia correlato con il progressivo decremento dell'attività di tutti i sistemi organici e di tutte le funzioni, da quella muscolare conseguente alla sarcopenia alle funzioni cognitive superiori conseguenti alla riduzione del numero di neuroni. Anche l'apparato vestibolare, responsabile della sensazione di accelerazione angolare e gravito-inerziale e del controllo dell'orientamento della testa rispetto alla gravità, subisce questo fenomeno ed in Letteratura sono molti gli Autori che lo hanno descritto. La valutazione funzionale del sistema dell'equilibrio nel paziente anziano è direttamente l'espressione di alterazioni periferiche e compensi funzionali centrali che possiamo osservare complessivamente attraverso le variazioni dei test strumentali nella pratica ambulatoriale. Nelle pagine che seguono verranno analizzati nell'ordine i risultati ottenuti con la prova calorica bitemica binaurale alternata secondo Fitzgerald e Hallpike, i VEMPs, il test vibratorio, i movimenti saccadici, lo smooth pursuit e l'Head Impulse test digitale (Video Head Impulse test) e funzionale (Functional Head Impulse test).

SUMMARY: Instrumental vestibular examination in the elderly subject.

VINCENZO MARCELLI, GIAMPIERO NERI

There is no doubt that aging is related to the progressive decrease in the activity of all the organs and functions, from the muscular consequence of sarcopenia to higher cognitive functions resulting in the reduction of the number of neurons. Also the vestibular system, responsible for angular acceleration and gravity-inertial sensation, and the control of head orientation with respect to gravity undergo this phenomenon, and many authors have described it in literature. The functional evaluation of the balance system in the elderly patient is directly the expression of peripheral alterations and central functional compensations that we can observe altogether through the variations in instrumental testing in outpatient practice. In the pages that follow, the results obtained with Fitzgerald and Hallpike alternate binary bithermic caloric test, VEMPs, vibratory test, saccadic movements smooth pursuit and the Head Impulse digital test (Video Head Impulse Test) and functional (Functional Head Impulse Test) will be discussed.

KEY WORDS: Vertigine - instabilità - anziano - vecchiaia - vemp - HST - HIT.
Vertigo - dizziness - old age - elderly - instrumental test.

Introduzione

È indubbio che nell'uomo l'invecchiamento sia correlato con il progressivo decremento dell'attività di tutti i sistemi organici e di tutte le funzioni, da quella muscolare conseguente alla sarcopenia alle funzioni cognitive superiori conseguenti alla riduzione del numero di neuroni. Anche l'apparato vestibolare, responsabile della sensazione di accelerazione angolare e gravito-inerziale e del controllo dell'orientamento della testa rispetto alla gravità, subisce questo fenomeno ed in letteratura sono molti gli Autori che lo hanno descritto (1-4). Più recentemente Agrawal et al. (5), utilizzando il Visual Dynamic Acuity test per lo studio della funzione dei canali semicircolari ed i VEMPs cervicali ed oculari per lo studio della funzione delle macule del sacculo e dell'utricolo, hanno evidenziato come sia l'attività canalare sia quella maculare si riducono con l'avanzare dell'età, benché Furman (6) ritenga che questo decadimento sia relativo più all'alterata processazione centrale del segnale maculare che alla ridotta attività del re-

ettore periferico. Al contrario, secondo alti Autori, l'inevitabile riduzione del guadagno del riflesso vestibolo-oculare (VOR) legato al progredire dell'età potrebbe essere compensato e mantenuto dai meccanismi adattivi centrali, nei casi in cui rimanessero efficienti, indipendentemente dal deterioramento periferico (7).

In sintesi, ci si divide tra una normofunzione periferica minata da un alterato processamento centrale ed un decadimento della funzione periferica compensata da meccanismi adattivi centrali. Il prevalere dell'uno o dell'altro sarà evidentemente responsabile della comparsa o meno della sintomatologia. È evidente infine che sia molto difficile valutare l'invecchiamento del sistema dell'equilibrio nell'uomo senza considerare l'impatto che le modificazioni correlate all'età del sistema visivo, propriocettivo e del SNC hanno sull'intero sistema posturale.

La valutazione funzionale del sistema dell'equilibrio nel paziente anziano è quindi direttamente l'espressione di alterazioni periferiche e compensi funzionali centrali che possiamo osservare complessivamente attraverso le variazioni dei test strumentali nella pratica ambulatoriale.

Nelle pagine che seguono verranno analizzati nell'ordine i risultati ottenuti con la prova calorica bitemica binaurale alter-

Dipartimento di Neuroscienze, Imaging e Sc. Cliniche
Università "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara, Italia
Autore per la corrispondenza: Giampiero Neri, e-mail: neri@unich.it

nata secondo Fitzgerald e Hallpike, i VEMPs, il test vibratorio, i movimenti saccadici e lo smooth pursuit, e l'Head Impulse test digitale (Video Head Impulse test) e funzionale (Functional Head Impulse test).

Le prove di stimolazione termica

Il test che più di ogni altro è stato utilizzato per una valutazione analitica della funzionalità vestibolare è la prova calorica bitemica binaurale alternata secondo Fitzgerald e Hallpike.

In un lavoro ormai del 1980, Karlsen et al. (8), valutando 76 pazienti, rilevavano delle differenze significative in funzione dell'età per tutti i parametri esaminati. In particolare notavano che dopo stimolazione con acqua calda la durata del nistagmo decresce dopo i 61 anni, la velocità angolare della fase lenta (VAFL) raggiunge un plateau intorno ai 18 anni, lo mantiene fino ai 66 anni e successivamente declina gradualmente dopo i 70 anni. Parallelamente gli Autori notavano che la stimolazione con acqua fredda non modificava significativamente i parametri del nistagmo se non per la sua durata. Peterka et al. (7), studiando 216 soggetti di età compresa tra 7 ed 81 anni, hanno evidenziato invece che le variazioni della risposta al test calorico non erano così evidenti mentre i

test rotatori mostravano con il progredire dell'età, una corrispondente progressiva riduzione di ampiezza della risposta ed una minore attività compensatoria. La scarsa correlazione tra i dati anatomici esistenti in letteratura, come la perdita di cellule vestibolari (1), di fibre della componente vestibolare del nervo ottavo (9) e di cellule nel ganglio di Scarpa (10) e la conservazione delle risposte fisiologiche sono per l'Autore la prova dell'importanza dei meccanismi adattativi centrali nel mantenimento dell'efficacia del VOR. Recentemente, riprendendo un lavoro di Calder (11), Zalewski (12) ha raccolto le esperienze dei diversi Autori nella valutazione delle modifiche relative all'età nelle prove caloriche (Tabella 1) ma conclude, in accordo con Davidson et al. (13), che esista una grande variabilità nella risposta tra i soggetti giovani e quelli anziani, con questi ultimi che mostrano una particolare variabilità della risposta.

Non si può comunque escludere, più semplicemente, che le differenze evidenziate nel tempo dai diversi Autori nei soggetti anziani potrebbero essere spiegate anche con errori di tecnica correlati a variabili multiple non associate strettamente alla funzione vestibolare e che si presentano con l'aumentare dell'età come ad esempio la modificazione della morfologia del condotto uditivo esterno che ne riduce il volume, l'ispessimento della parete ossea, il ridotto apporto vascolare del temporale (14).

Tabella 1 - Risultati delle prove caloriche correlati all'età (da Zalewski 2015).

| Autori | Campione | Risultati |
|-----------------------------------|---|--|
| Bruner and Norris (15) | 293 pazienti con sintomi di instabilità e test vestibolari normali | Aumento della VAFL alla risposta calorica fino a 60-70 anni con una successiva diminuzione della stessa (maggiore per irrigazioni calde) |
| Van der Laan and Ooseterveld (16) | 334 soggetti adulti normali | I soggetti più giovani (3 ^a decade) hanno nistagmo con frequenza inferiore ed ampiezza maggiore rispetto ai soggetti > 50 anni di età |
| Clement, et al. (17) | | La VAFL si riduce con l'avanzare dell'età |
| Mulch and Petermann (18) | 102 pazienti sani di età compresa tra 11 e 70 anni suddivisi in 6 gruppi di età | La VAFL si riduce solo nei pazienti oltre i 60 anni di età |
| Karlsen, et al. (19) | 75 pazienti di età compresa tra 18 e 81 anni | La riduzione di tutti i parametri (durata, ampiezza e frequenza del nistagmo) nella prova calorica calda, comincia tra i 65 ed i 70 anni di età |
| Ghosh (20) | 78 pazienti di età compresa tra 10 e 70 anni divisi in 7 gruppi secondo l'età | La VAFL diminuisce complessivamente secondo l'età |
| Jacobson and Henry (21) | | Riduzione significativa correlata all'età della soppressione del VOR durante la fissazione |
| Peterka, et al. (7) | 216 soggetti normali di età compresa tra 7 e 81 anni | Non evidenti variazioni della risposta con l'invecchiamento, ma alto grado di variabilità delle stesse |

Legenda: VAFL, Velocità Angolare della Fase Lenta del nistagmo; VOR, Riflesso Vestibolo-Oculare.

I VEMPs

I potenziali evocati vestibolari miogenici cervicali (C-VEMPs) ed oculari (O-VEMPs) permettono di valutare l'integrità rispettivamente della funzione della macula del sacculo e dell'utricolo e della porzione inferiore e superiore del nervo vestibolare. Il recettore che da origine al riflesso dei C-VEMPs è la macula del sacculo (22, 23), mentre per gli o-VEMP non è ancora chiaro se la risposta origini dalla sola attivazione della macula dell'utricolo o anche della macula del sacculo (24-26)

Dalla loro introduzione nel 1992 da parte di Colebatch and Halmagyi, tale metodica si è molto estesa nella pratica clinica. È noto che i VEMPs possono essere registrati nel corso di tutta la vita ma nel paziente anziano è ben documentata la riduzione di ampiezza o la completa assenza sia dei C-VEMP sia degli O-VEMPs (27, 28). In particolare, le principali alterazioni nel paziente anziano consistono nella riduzione dell'ampiezza interpicco e nell'aumento della soglia.

Nel 2004, in uno studio su 80 soggetti divisi in quattro gruppi a seconda dell'età, Su (29) ha dimostrato come fino ai 60 anni la risposta dei C-VEMPs si riduca drammaticamente dal 90 al 60% dei soggetti esaminati e che oltre il 40% dei soggetti ultrasessantenni hanno cVEMPs assenti con stimolo per via aerea a 500 Hz, mentre gli o-VEMPs sono assenti solo nel 25% (30). In questi pazienti la significativa riduzione dell'ampiezza, che per i cVEMPs si riduce con l'età di 0.03 mV per anno (31) e l'aumento della latenza del picco n23, potrebbero essere segni di deterioramento sacculare e delle corrispondenti funzioni neurali conseguenti all'incremento dell'età, e confermerebbero la maggiore suscettibilità al decadimento funzionale della macula del sacculo rispetto alla macula dell'utricolo. Tuttavia è difficile interpretare l'assenza bilaterale dei VEMPs nel paziente anziano, fenomeno che potrebbe far ipotizzare la presenza di un danno in un punto qualsiasi del percorso neurale del riflesso dei VEMPs, di un'alterazione della membrana otoconiale e dei relativi otoconi o anche di un errore della metodica, quale una inadeguata contrazione muscolare, oppure uno stimolo sonoro non appropriato in intensità o in frequenza, o la presenza di una ipoacusia con componente trasmissiva misconosciuta.

Anche Piker et al. (30), in uno studio su 39 pazienti, hanno evidenziato che nel soggetto anziano lo stimolo a 500 Hz non rappresenta la frequenza ideale per evocare i VEMP cervicali ed oculari e, poiché la frequenza più adatta a stimolare i VEMP aumenta con l'aumentare dell'età del paziente, suggerisce di utilizzare degli stimoli tone-burst di frequenza compresa fra 750 Hz e 1000 Hz. Come per qualsiasi metodica elettrofisiologica, nell'interpretare i risultati dei VEMPs è necessario ricordare che l'età può modificarne la risposta e che quindi in ogni laboratorio di vestibologia è utile creare delle idonee curve di confidenza relative alle differenti classi di età dei pazienti.

Il test vibratorio

Il test vibratorio nasce da una osservazione di Lücke (32) che nel 1973 ipotizzò una relazione tra stimolo vibratorio, patologia vestibolare e nistagmo indotto da vibrazione (NIV), considerando quest'ultimo un segno affidabile di dismetria labirintica. Questa osservazione fu poi confermata da Hamann e Schuster (33) che osservarono un NIV nel 75% dei soggetti con deficit vestibolare. Okhi et al. (34), confrontando

i risultati del test vibratorio con i risultati del test calorico, hanno chiarito che la vibrazione induce un nistagmo diretto verso il lato sano nel 90% dei pazienti che al test calorico mostrano una ipofunzione labirintica patologica superiore al 50% secondo le formule di Jongkees. Si tratta quindi di un test utile per svelare una significativa ipofunzione labirintica monolaterale come ad esempio dopo una neurite o una sindrome di Ramsay Hunt (35) o dopo trattamento sub-ablativo o ablativo con gentamicina in caso di Malattia di Menière. Benché sia possibile osservare il nistagmo vibratorio in soggetti di qualsiasi età, in letteratura non sono presenti studi che valutino specificamente le differenze della risposta nelle varie età della vita. Possiamo tuttavia supporre che la fisiologica riduzione dell'efficacia dei riflessi che accompagnano l'invecchiamento non dovrebbe compromettere la risposta nistagmica in quanto, in presenza di asimmetria periferica, lo stimolo ecciterebbe il recettore più attivo, con risposta sicuramente evidenziabile. Quello che possiamo sottolineare è che nel paziente anziano, prima di effettuare il test è indispensabile effettuare una accurata anamnesi in quanto in pazienti che hanno avuto un distacco di retina, che sono stati sottoposti a chirurgia della sordità oppure che fanno uso di anticoagulanti o che hanno avuto un recente ematoma cerebrale è necessario applicare la vibrazione con cautela per evitare possibili complicanze (36). Anche l'uso di farmaci sedativi (antiistaminici, ansiolitici, neurolettici, antiepilettici, flunarizina), spesso utilizzati dai pazienti anziani, possono ridurre l'ampiezza del nistagmo vibratorio, fino ad inibirlo, generando così dei falsi negativi.

I movimenti saccadici, lo smooth pursuit ed il nistagmo ottococinetico

Numerosi Autori hanno evidenziato come i test per l'oculomotricità mostrino un progressivo declino del guadagno con l'avanzare dell'età (Tabella 2), particolarmente fra i 60 e i 70 anni. In particolare, relativamente ai movimenti saccadici, è possibile osservare un aumento della latenza, una riduzione della velocità massima, attribuibili direttamente ai meccanismi deputati alla genesi della saccade, e la presenza di dismetrie, in particolare modo di ipometrie, attribuibili al declino dei meccanismi cerebellari di controllo. Allo stesso modo, relativamente allo smooth pursuit è possibile osservare un aumento della latenza ed una riduzione del guadagno. Anche il nistagmo ottococinetico non sfugge a tale trend e nei soggetti di età più avanzata si evidenzia chiaramente un deficit di guadagno. Il declino di tali risposte, associata al deficit periferico, si rende corresponsabile del disequilibrio tipico del soggetto anziano.

L'Head Impulse test digitale: il Video Heade Impulse test

Il Video Head Impulse test (V-HIT) è il più recente esame introdotto nella pratica clinica e permette di valutare la funzione labirintica attraverso un sistema video dedicato. Tale test rappresenta sicuramente un metodo valido, comparabile con lo scleral search coil, per esaminare nel dettaglio e separatamente il guadagno dei sei canali semicircolari ed evidenziare l'eventuale presenza delle saccadi coperte, che come è ben noto sfuggono all'osservazione diretta (37). Davalos-Bichara et al. (38) ha dimostrato d'altro canto che nel 64% dei soggetti di età superiore a 80 anni si osserva una riduzione del

guadagno del canale semicircolare laterale mentre Martino-Soler et al. (39), valutando 212 soggetti di età compresa tra 5 e 95 anni, hanno osservato che, indipendentemente dalla velocità impressa alla testa durante il test, il guadagno del VOR rimane stabile fino ai 70 anni; successivamente, fino ai 90 anni, il guadagno si riduce solo per gli impulsi imposti con maggiore accelerazione ed infine oltre i 90 anni il guadagno si riduce con qualsiasi accelerazione imposta alla testa. Anche Li et al. (40), valutando il V-HIT su 109 pazienti di età compresa tra 26 e 92 anni, hanno evidenziato la stabilità del guadagno del VOR fino ai 79 anni, con una successiva e significativa riduzione dello stesso nel tempo. In definitiva, l'uso del V-HIT sembra rappresentare uno strumento valido nell'identificare le modificazioni del guadagno VOR età-correlate, che tuttavia non sembrano predittive per l'insorgenza della instabilità dell'anziano (41).

Non si deve dimenticare tuttavia che i test di rotazione del capo come l'HIT e il VAT sono comunque limitati nel paziente anziano da elementi fisici quali la contrazione dei muscoli del collo, la limitazione funzionale del rachide cervicale, il deficit di acuità visiva o psicologici, come la resistenza opposta al test conseguente alla convinzione che un movimento rapido del capo possa scatenare la vertigine. Infine, nell'ottica della politerapia dell'anziano, l'utilizzo di alcuni farmaci sedativi spesso prescritti (meclizina, benzodiazepine, antidepressivi ecc.) possono determinare una riduzione del guadagno dei movimenti oculari come lo smooth pursuit, mentre l'uso di farmaci stimolanti pos-

sono determinare differenti alterazioni, come la comparsa di intrusioni saccadiche tipo onde quadre, pur non pregiudicando i risultati del test (Tabella 2).

L'Head Impulse test digitale: il Functional Head Impulse test

Recentemente è stato presentato alla comunità scientifica, ma non ancora introdotto nella pratica clinica, un innovativo strumento per la valutazione del VOR denominato functional Head Impulse Test (fHIT). È costituito da una fascia che sostiene un piccolissimo accelerometro, una tastiera con otto simboli diversi tra loro ed un sistema computerizzato per l'acquisizione delle risposte. Dopo una valutazione dell'acuità visiva, l'esaminatore applica l'accelerometro sulla fronte del soggetto e lo invita a guardare un punto disegnato sullo schermo. Quando il paziente viene sottoposto ad una accelerazione angolare del capo, come avviene per l'HIT, ad ogni movimento, per qualche millisecondo, al posto del punto, compare un simbolo ed il paziente, dovrà premere il simbolo corrispondente sulla tastiera. Nel caso in cui il soggetto avrà individuato correttamente l'immagine il VOR sarà funzionalmente efficiente, nel caso contrario la funzione del VOR sarà considerata deficitaria.

Questo test si basa quindi su un sistema di sensori inerziali

Tabella 2 - Modificazioni oculomotorie (da Zalewski 2015).

| Funzione oculomotoria | Risultati | Autori |
|-----------------------|---|------------------------|
| Smooth pursuit | Riduzione significativa del guadagno dello Smooth Pursuit nei pazienti anziani (66-87aa) rispetto ai soggetti di età intermedia (35-60 aa) | Zackon and Sharpe (42) |
| | Riduzione significativa del guadagno dello Smooth Pursuit verticale nei pazienti anziani (70 +/- 8 aa) rispetto ai più soggetti giovani (30 +/- 6 aa) | Demer (43) |
| | Riduzione del guadagno dello Smooth Pursuit negli anziani (70 +/- 8 aa) con un maggiore ritardo di fase verso l'alto rispetto ai soggetti più giovani (30 +/- 6 aa) | Demer (43) |
| Saccadic tracking | Velocità dei movimenti saccadici con target casuali ridotta negli anziani (66-87 aa) | Sharpe and Zackon (44) |
| | Riduzione della accuratezza e della latenza per target casuali o prevedibili (66-87 aa) | Sharpe and Zackon (44) |
| | Saccadi ipometriche frequenti nei soggetti anziani (66-87 aa) | Sharpe and Zackon (44) |
| | Aumento della latenza e riduzione della velocità nei saccadici progressiva con l'età (20-68 aa) | Pitt and Rawles (45) |
| Optokinetic | Ridotto guadagno otticocinetico nei soggetti anziani (70 +/- 8 aa) con maggiore ritardo di fase rispetto ai giovani (30 +/- 6 aa) | Demer (43) |

sincronizzato con il PC, che permette di valutare le performance funzionali del riflesso vestibolo-oculare (VOR) testando la sua funzione di stabilizzazione dello sguardo in risposta a differenti accelerazioni angolari della testa in un range compreso fra i 2000 e 7000 gradi/secondo². L'utilizzo di tale strumento nella diagnosi di anomalie vestibolari in soggetti anziani è agevolato, da un lato, dall'indipendenza del test dall'acutezza visiva del soggetto in esame (il test si concentra sulle caratteristiche del movimento della testa, e non su quelle dello stimolo visivo, la cui dimensione viene fissata in una prima fase dell'esame), dall'altro, dall'assenza di un caschetto per la registrazione dei movimenti oculari che, specie nei due piani verticali, può essere particolarmente difficoltosa e prona all'errore nei soggetti anziani. L'obiettivo dell'fHIT è quindi quello di valutare la funzione vestibolare in risposta a diverse accelerazioni angolari della testa chiedendo ai soggetti di identificare stimoli visivi che presentino una difficoltà uniforme. Questo consente di fornire indicazioni sulla funzionalità del VOR correlate anche all'abilità di ogni paziente di svolgere le attività quotidiane. Il test confronta la capacità di stabilizzazione del singolo paziente con quelle riscontrate in una popolazione di soggetti sani nella stessa fascia di età e individua qualsiasi asimmetria tra i canali semicirculari testati. La validità del test è stata valutata eseguendolo su un campione di pazienti di età fino agli 80 anni, dei quali era stata precedentemente raccolta la storia clinica e che erano stati precedentemente sottoposti a test diagnostici affermati, fornendo risultati comparabili.

Discussione e conclusioni

Nonostante la riduzione età-correlata delle funzioni oculomotorie sia sostanzialmente accettata, le alterazioni documentate sono spesso molto sfumate ed estremamente variabili e pertanto è innegabile che i test attualmente a nostra disposizione non possano essere considerati del tutto sufficienti. Probabilmente, e d'accordo con Paige (46, 47), i test si avvalgono di stimoli troppo "deboli" e pertanto incapaci di superare il contributo che i meccanismi di adattamento centrale forniscono alle risposte periferiche, che possono pertanto essere ben più compromesse di quanto gli stessi test possano dimostrare. uno degli obiettivi che la comunità scientifica dovrà porsi nei prossimi anni sarà quello di indirizzare la ricerca verso l'identificazione degli stimoli adatti a valutare in maniera assoluta e sicura il solo contributo della funzione periferica; sarà in tal modo possibile stabilire, e questa volta in maniera incontrovertibile, se la funzione periferica resta sostanzialmente nella norma anche in età avanzata o se l'attuale documentata apparente normalità sia secondaria solo ed esclusivamente al potente contributo adattivo centrale, in grado di mascherare almeno i deficit età-correlati più sfumati.

Bibliografia

1. Rosenhall U. Degenerative patterns in the aging human vestibular neuro-epithelia. *Acta Otolaryngol.* 1973;76:208-220.
2. Anniko M. The aging vestibular hair cell. *Am J Otolaryngol.* 1983;4:151-160.
3. Campos A, Canizares FJ, Sanchez-Quevedo MC, Romero PJ. Otolocional degeneration in the aged utricle and saccule. *Adv Otorhinolaryngol.* 1990;45:143-153.
4. Rauch SD, Velazquez-Villasenor L, Dimitri PS, Merchant SN. Decreas-

- ing hair cell counts in aging humans. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;942:220-227.
5. Agrawal Y, Geraldine Zuniga M, Davalos-Bichara M, Schuber MC, Walston JD, Hughes J, Carey JP. Decline in semicircular canal and otolith function with age. *Otol Neurotol.* 2012 July;33:832-839.
6. Furman JM, Redfern MS. Effect of aging on the otolith-ocular reflex. *J Vestib Res.* 2001;11:91-103.
7. Peterka RJ, Black FO, Schoenhoff MB. Age-related changes in human vestibule-ocular reflexes: sinusoidal rotation and caloric tests. *J Vestib Res.* 1990;1:49-59.
8. Karlsen EA, Hassanein RM, Goetzinger CP. The effects of age, sex, hearing loss and water temperature on caloric nystagmus. *Laryngoscope.* 1981;91:620-627.
9. Bergstrom B. Morphology of the vestibular nerve; II: The number of myelinated vestibular nerve fibers in man at various ages. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1973;76:173-179.
10. Richter E. Quantitative study of human Scarpa's ganglion and vestibular sensory epithelia. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1980;90:199-208.
11. Calder JH. Aging and the balance control systems. In: Weinstein BE, ed. *Geriatric audiology.* New York, NY: Thieme. 2000;141-167.
12. CK Zalewski. Aging of the Human Vestibular System. *SEMINARS IN HEARING.* 2015;36:175-196.
13. Davidson J, Wright G, McIlmoyl L, Canter RJ, Barber HO. The reproducibility of caloric tests of vestibular function in young and old subjects. *Acta Otolaryngol.* 1988;106:264-268.
14. Baloh RW, Jacobson KM, Socotch TM. The effect of aging on visual-vestibuloocular responses. *Exp Brain Res.* 1993;95:509-516.
15. Bruner A, Norris TW. Age-related changes in caloric nystagmus. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1971;282:1-24.
16. van der Laan FL, Oosterveld WJ. Age and vestibular function. *Aerosp Med.* 1974;45:540-547.
17. Clement PA, Van der Laan FL, Oosterveld WJ. The influence of age on vestibular function. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1975;29:163-172.
18. Mulch G, Petermann W. Influence of age on results of vestibular function tests. Review of literature and presentation of caloric test results. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1979;88(Suppl 56):1-17.
19. Karlsen EA, Hassanein RM, Goetzinger CP. The effects of age, sex, hearing loss and water temperature on caloric nystagmus. *Laryngoscope.* 1981;91:620-627.
20. Ghosh P. Aging and auditory vestibular response. *Ear Nose Throat.* 1985;64:264-266.
21. Jacobson GP, Henry KG. Effect of temperature on fixation suppression ability in normal subjects: The need for temperature- and age-dependent normal values. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1989;98:369-372.
22. Colebatch JG, Halmagyi GM. Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology.* 1992;42:1635-1636.
23. McCue MP, Guinan JJ Jr. Acoustically responsive fibers in the vestibular nerve of the cat. *J Neurosci.* 1994;14:6058-6070.
24. Curthoys IS. A critical review of the neurophysiological evidence underlying clinical vestibular testing using sound, vibration and galvanic stimuli. *Clin Neurophysiol.* 2010;121:132-144.
25. Manzari L, Burgess AM, Curthoys IS. Dissociation between cVEMP and oVEMP responses: different vestibular origins of each VEMP? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267:1487-1489.
26. Govender S, Rosengren SM, Colebatch JG. Vestibular neuritis has selective effects on air- and boneconducted cervical and ocular vestibular evoked myogenic potentials. *Clin Neurophysiol.* 2011;122:1246-1255.
27. Iwasaki S, Smulders YE, Burgess AM, McGarvie LA, Maccougall 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;119:2135-2147.
28. Tseng CL, Chou CH, Young YH. Aging effect on the ocular vestibular-evoked myogenic potentials. *Otol Neurotol.* 2010;31:959-963.
29. Su HC. Aging effect on vestibular evoked myogenic potential. *Otol Neurotol.* 2004;25:977-980.
30. Piker EG, Jacobson GP, Burkard RF, McCaslin DL, Hood LJ. Effects of Age on the Tuning of the cVEMP and oVEMP. *Ear and hearing.* 2013;34(6).
31. Gadkaree SK, Sun DQ, Li C, Lin FR, Ferrucci L, Simonsick EM, Agrawal Y. Does Sensory Function Decline Independently or Concomitantly with

- Age? Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging J Aging Res. 2016;1865038. Published online 2016 Sep 27. doi: 10.1155/2016/1865038
32. Lücke K. Eine Methode zur Provokation eines pathologischen Nystagmus durch vibrationsreize von 100 Hz. Z Laryngol Rhinol. 1973;52:716-720.
 33. Hamann KF, Schuster EM. Vibration-induced nystagmus-a sign of unilateral vestibular deficit. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1999;61:74-79.
 34. Ohki M, Murofushi T, Nakahara H, et al. Vibration-induced nystagmus in patients with vestibular disorders. Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;129:255Y8
 35. Kim CH, Jeong KH, Ahn SH, Shin DH, Kim YW, Shin JE. Vibration- and hyperventilation-induced nystagmus in patients with Ramsay Hunt syndrome with vertigo. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;152:912-918.
 36. Dumas G, Perrin P, Ouedraogo E, Schmerber S. How to perform the skull vibration-induced nystagmus test (SVINT) Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2016;133:343-348.
 37. Agrawal Y, Schubert MC, Migliaccio AA, et al. Evaluation of quantitative head impulse testing using search coils versus video-oculography in older individuals. Otol Neurotol. 2014;35:283-288, 107.
 38. Davalos-Bichara M, Agrawal Y. Normative results of healthy older adults on standard clinical vestibular tests. Otol Neurotol. 2014;35:297-300.
 39. Matino-Soler E, Esteller-More E, Martin-Sanchez JC, Martinez-Sanchez JM, Perez-Fernandez N. Normative data on angular vestibulo-ocular responses in the yaw axis measured using the video head impulse test. Otolology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otolology and Neurotology. 2014.
 40. Li C, Layman AJ, Geary R, et al. Epidemiology of vestibulo-ocular reflex function: Data from the baltimore longitudinal study of aging. Otolology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otolology and Neurotology. 2014.
 41. McCaslin DL, Jacobson GP, Bennett ML, Gruenwald JM, Green AP. Predictive properties of the video head impulse test: Measures of caloric symmetry and self-report dizziness handicap. Ear Hear. 2014;35:e185-e191.
 42. Zackon DH, Sharpe JA. Smooth pursuit in senescence. Effects of target acceleration and velocity. Acta Otolaryngol. 1987;104:290-297.
 43. Demer JL. Effect of aging on vertical visual tracking and visual-vestibular interaction. J Vestib Res. 1994;4:355-370.
 44. Sharpe JA, Zackon DH. Senescent saccades. Effects of aging on their accuracy, latency and velocity. Acta Otolaryngol. 1987;104:422-428.
 45. Pitt MC, Rawles JM. The value of measuring saccadic eye movement in the investigation of non-compressive myelopathy. JNeurol Neurosurg Psychiatry. 1989;52:1157-1161.
 46. Paige GD. The aging vestibulo-ocular reflex (vor) and adaptive plasticity. Acta Otolaryngol Suppl. 1991;481:297-300.
 47. Paige GD. Senescence of human visual-vestibular interactions. 1. Vestibulo-ocular reflex and adaptive plasticity with aging. J Vestib Res. 1992;2:133-151.