

Cervical vestibular evoked myogenic potentials

Citation for published version (APA):

Noij, K. S. (2020). *Cervical vestibular evoked myogenic potentials: Toward optimizing clinical use*. GVO drukkers & vormgevers B.V. <https://doi.org/10.26481/dis.20200306kn>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20200306kn](https://doi.org/10.26481/dis.20200306kn)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 6

Summary

Summary

Dizziness and balance problems can have many different etiologies. One important contributor to balance is the vestibular organ, located in the inner ear. Each vestibular organ consists of five components. For patients with balance problems caused by vestibular pathology it would be ideal to assess each of the five vestibular components separately to identify exactly which part (or parts) of the vestibular organ is the source of the problem. This information could potentially 1) aid in diagnosis, 2) predict development of disease, 3) be used to find the source of the problem and therefore target of treatment, and 4) be useful to evaluate the effect of treatment and potential preventive measures, this last being a particularly important possibility as we see a rapid increase in clinical trials of new inner ear drugs. To date, the vestibular evoked myogenic potential is the only test able to evaluate the saccule and the utricle separately. Besides calorics, which can be used to assess each horizontal canal, other vestibular tests can either evaluate a combination of the five vestibular sense organs and/or cannot distinguish the left from the right ear. This thesis focused on the cervical vestibular evoked myogenic potential, which can evaluate the function of each saccule (left and right) separately.

First, a specific approach developed to remove variability from factors other than saccular function, the VEMP inhibition depth (VEMPid), was tested in a group of healthy subjects. Removing this variability is essential for accurate comparisons of saccular function in different patient groups. The calculation of VEMPid in a patient population requires using a generic template generated from responses of healthy subjects, instead of the originally used subject-specific template. The VEMPids calculated with generic versus subject-specific templates in a group of healthy volunteers were very similar (correlation coefficient = 0.989). No significant differences in calculating VEMPid with the subject-specific versus generic template were found across frequencies and sound levels (p values between 0.798 and 0.886). In conclusion, a generic template can reliably be used to obtain the VEMP inhibition depth. This was a first step toward its use in patients with vestibular pathology (**Chapter 2.1**).

Next, it has been widely known that muscle contraction level affects the cVEMP amplitude and that this can be compensated for by normalization, but it was unclear within what muscle contraction range different normalization techniques, such as VEMPid, can reliably be used. In a group of healthy subjects of varying ages, it was confirmed that muscle contraction strongly affects the cVEMP amplitude ($p < 0.001$) and that the normalization methods described in this thesis provided stable results. Within a muscle contraction range of 45-300 μV root mean square (rms), there was no significant effect of muscle contraction on the normalized peak-to-peak amplitude ($p = 0.713$) and VEMP inhibition depth ($p = 0.546$). This indicates that the use of these

normalization techniques does not require strong neck muscle contractions. Using weak-to-moderate muscle contractions decreases patient discomfort and allows patients, especially older patients, to complete the test (**Chapter 2.2**).

After optimizing these normalization techniques, they were used in patient populations. To assess how well the cVEMP threshold can distinguish healthy controls from semicircular canal dehiscence syndrome (SCD) patients, data were retrospectively obtained from a large group of SCD patients. Using solely cVEMP thresholds, sensitivities and specificities for diagnostic use were calculated. However, combining cVEMP threshold with the 250 Hz air-bone gap increased the sensitivity and specificity to 82% and 100% respectively, making the use of this combined data, referred to as the “Third Window Indicator” a promising and easy to use tool for detecting SCD (**Chapter 3.1**).

To assess whether cVEMP outcomes were associated with the presence and severity of symptoms, the relationship of SCD patient symptoms with their objective audiometric and cVEMP test results was evaluated. It was hypothesized that patients with lower cVEMP thresholds and larger audiometric air-bone gaps would be more symptomatic. As expected, hearing loss was associated with larger audiometric air-bone gaps (ABG). However, none of the other auditory or vestibular symptoms correlated significantly with ABGs or cVEMP thresholds. Whether this was due to a true absence of a correlation between these subjective and objective measures, or if a more SCD-specific questionnaire would reveal a relationship, remains to be explored. A strong relationship between outcomes of subjective (questionnaires) and objective (cVEMPs) tools could aid in diagnosis and treatment-effect assessment (**Chapter 3.2**).

To compare how well the different cVEMP metrics (the previously used threshold and the newer normalization techniques) at four different frequencies could differentiate dehiscent from healthy ears, data were collected prospectively. The optimal combination of sensitivity and specificity was found using a 2000 Hz sound stimulus, which is a higher frequency than the most commonly used 500 Hz stimulus. The 2000 Hz threshold and the TWI metric both reached a sensitivity of 92%, while the 2000 Hz normalized peak-to-peak amplitude (VEMP_n) and the VEMP_{id} both reached a sensitivity of 96% in combination with 100% specificity. The sensitivities and specificities reached with the 2000 Hz stimulus make the cVEMP an even more promising diagnostic tool for SCD. Furthermore, using the VEMP_n or VEMP_{id} at only one frequency will greatly reduce testing time, potentially making the cVEMP a more accessible test and aiding in the decrease of SCD miss- and under-diagnosis (**Chapter 3.3**).

As in SCD patients, it was known that cVEMP outcomes (thresholds, amplitudes, inter-aural asymmetry ratios and tuning ratios) in Menière’s disease (MD) patients differ

significantly from healthy controls. However, it was unclear which cVEMP metric and frequency were best at differentiating MD patients from healthy controls and how accurate they were in doing so. A group of MD patients and age matched controls were prospectively included and tested at different frequencies. The 500 Hz cVEMP threshold, VEMPn and VEMPid were similarly good at differentiating MD from healthy ears with optimal sensitivities and specificities of at least 70% and 80%. These percentages indicate that the cVEMP may not be a great diagnostic tool for MD, but has potential to serve as a follow-up tool and to evaluate the effect of interventions (**Chapter 4.1**).

Finally, patients with MD have about a 25-35% risk of developing bilateral disease. It was hypothesized that the asymptomatic ears of unilateral MD patients with “Menière-like” cVEMPs were most likely to develop bilateral disease. To test this hypothesis, old cVEMP data from a patient group previously diagnosed with unilateral MD were analyzed to assess whether their cVEMP was predictive for development of bilateral disease. Using previously established criteria for “Menière-like” cVEMP outcomes, it was concluded that the “Menière-like” ears were more likely (58.3%) to develop bilateral disease compared to the “normal-like ears” (13.5%). *Post hoc* data analysis, using a combination of the most promising cVEMP metrics, improved the positive predictive value to 85.7% and the negative predictive value to 93.7%, indicating that these “revised criteria” were superior to the originally suggested criteria for predicting which patients develop bilateral disease. The predictive ability of cVEMP might improve counseling of MD patients regarding their risk of developing bilateral disease in the future (**Chapter 4.2**).

This thesis demonstrates that the cVEMP has great clinical potential to function as a diagnostic test in SCD patients as well as a means to follow MD patients and to predict future bilateral disease. To further assess and establish the clinical value of cVEMP, the cVEMP measures studied in this thesis need to be prospectively validated in larger patient groups with a multitude of vestibular pathologies.

Chapter 7

Dutch summary – Nederlandse samenvatting

Nederlandse samenvatting

Duizeligheid en evenwichtsproblemen kunnen vele verschillende oorzaken hebben. Het evenwichtsorgaan (vestibulair orgaan) in het binnenoor levert een belangrijke bijdrage aan evenwicht. Elk vestibulair orgaan bevat vijf onderdelen. Voor patiënten met evenwichtsproblemen die veroorzaakt worden door vestibulaire pathologie zou het ideaal zijn om elke van deze vijf vestibulaire onderdelen apart te kunnen evalueren om precies te identificeren welk deel (of delen) van het vestibulaire orgaan de oorzaak van het probleem is. Deze informatie zou gebruikt kunnen worden voor 1) diagnosticering, 2) het voorspellen van ziekte 3) het identificeren van de oorzaak van het probleem en daarmee het doelwit voor behandeling, en 4) evaluatie van het behandelingseffect en potentieel preventieve maatregelen. Dit laatste is met name belangrijk gezien de toename van het aantal clinical trials voor medicatie voor het binnenoor. De vestibular evoked myogenic potential is tot op heden de enige test die de functie van de sacculus en utriculus (twee van de vijf sensoren in het vestibulaire apparaat) apart kan evalueren. Met calorisch onderzoek kan met name elk horizontale halfcirkelvormig kanaal afzonderlijk getest kan worden. Alle andere vestibulaire testen kunnen alleen een combinatie van de vijf vestibulaire sensoren evalueren en/of kunnen geen onderscheid maken tussen het linker en het rechteroor. Dit proefschrift richt zich op de cervical vestibular evoked myogenic potential (cVEMP), waarmee de functie van elke sacculus (links en rechts) apart geëvalueerd kan worden.

Allereerst is een specifieke benadering, de VEMP inhibition depth (VEMPid), ontwikkeld om de variabiliteit van factoren anders dan de functie van de sacculus te elimineren, getest in een groep gezonde proefpersonen. Het elimineren van deze variabiliteit is essentieel om de functie van de sacculus in verschillende patiëntengroepen betrouwbaar te kunnen vergelijken. Om de VEMPid te kunnen berekenen in een patiëntenpopulatie is een generieke template (voorbeeld van hoe een cVEMP eruit zou moeten zien) nodig, gegenereerd van gezonde proefpersonen, in plaats van de originele subject-specifieke template. De VEMPid's berekend met een generieke versus een subject-specifieke template in een groep gezonde proefpersonen waren zeer vergelijkbaar (correlatie coëfficiënt = 0.989). Er waren geen significante verschillen tussen VEMPid's berekend met de subject-specifieke versus de generieke template over verschillende frequenties en geluidsterktes (p waardes tussen 0.798 en 0.886). In conclusie, een generieke template kan betrouwbaar gebruikt worden om de VEMP inhibition depth te verkrijgen. Dit was een eerste stap richting het gebruik van deze methode in patiënten met vestibulaire pathologie (**Hoofdstuk 2.1**).

Het is bekend dat de mate van spierspanning de amplitude van de cVEMP respons beïnvloedt en dat hiervoor gecorrigeerd kan worden met normalisatie technieken. Het was echter niet bekend binnen welke spierspanningsrange verschillende normalisatie

technieken, zoals VEMPid, betrouwbaar gebruikt zou kunnen worden. In een groep gezonde proefpersonen van variërende leeftijden werd bevestigd dat spierspanning de amplitude van de cVEMP sterk beïnvloedt ($p < 0.001$) en dat de normalisatiemethodes beschreven in dit proefschrift stabiele resultaten geven. Er was geen significant effect van spierspanning op de genormaliseerde amplitude ($p = 0.713$) en VEMP inhibition depth ($p = 0.546$) bij een spierspanning tussen 45-300 μV root mean square. Dit geeft aan dat het gebruik van deze normalisatietechnieken geen sterke spierspanning vereist. Het gebruik van zwakke tot matige spierspanning vermindert het ongemak voor de patiënt en stelt hen, met name oudere patiënten, in staat om de test te voltooien (**Hoofdstuk 2.2**).

Nadat deze normalisatietechnieken geoptimaliseerd waren, konden zij gebruikt worden in een patiëntenpopulatie. Om vast te stellen hoe goed de cVEMP drempel gezonde proefpersonen kan onderscheiden van patiënten met superieure halfcirkelvormige kanaal dehiscentie syndroom (SCD), werd retrospectief data verzameld van een grote groep SCD patiënten. De sensitiviteit en specificiteit werden berekend, uitsluitend gebruik makend van de cVEMP drempel. Het combineren van de cVEMP drempel met 250 Hz air-bone gap data verhoogde de sensitiviteit en specificiteit naar respectievelijk 82% en 100%, wat het gebruik van deze combinatie, aangeduid als “Third Window Indicator” een veelbelovende en makkelijk te gebruiken methode voor detectie van SCD maakt (**Hoofdstuk 3.1**).

De relatie tussen SCD-symptomen en objectieve audiometrische en cVEMP test resultaten werden geëvalueerd om te onderzoeken of cVEMP uitkomsten geassocieerd waren met de aanwezigheid en mate van symptomen. De hypothese was dat patiënten met lage cVEMP thresholds en grote air-bone gaps (ABG) meer symptomatisch zouden zijn. Zoals verwacht was gehoorverlies geassocieerd met grote ABGs. Geen van de andere auditieve of vestibulaire symptomen was echter significant gecorreleerd aan ABGs of cVEMP thresholds. Of dit komt door een ware afwezigheid van een correlatie tussen deze subjectieve en objectieve maten, of dat een meer SCD-specifieke vragenlijst wel een relatie zou onthullen, dient verder onderzocht te worden. Een sterke relatie tussen subjectieve (vragenlijsten) en objectieve (cVEMP) middelen zou het makkelijker maken om deze aandoening te diagnosticeren en zou nuttig kunnen zijn voor evaluatie van een eventueel behandelingseffect (**Hoofdstuk 3.2**).

Om te vergelijken hoe goed verschillende cVEMP uitkomstmaten (de eerder gebruikte drempel en nieuwere normalisatietechnieken) SCD van gezonde oren kunnen onderscheiden, werd prospectief data verzameld gebruik makend van vier verschillende frequenties. De optimale combinatie van sensitiviteit en specificiteit werd gevonden bij gebruik van een 2000 Hz geluidsstimulus, wat een hogere frequentie is dan de meest gebruikte 500 Hz stimulus. De 2000 Hz drempel en “Third Window

Indicator” bereikte beide een sensitiviteit van 92%, terwijl de 2000 Hz genormaliseerde peak-to-peak amplitude (VEMPn) en de VEMPid beide een sensitiviteit van 96% bereikten, in combinatie met een specificiteit van 100%. De sensitiviteit en specificiteit die bereikt konden worden met de 2000 Hz stimulus maken de cVEMP een veelbelovende diagnostische test voor SCD. Daarnaast zou het gebruik van de VEMPn en VEMPid op 1 frequentie de testtijd behoorlijke reduceren, waardoor de cVEMP waarschijnlijk toegankelijker wordt, wat vervolgens bij kan dragen aan een afname van mis- en onderdiagnose van SCD (**Hoofdstuk 3.3**).

Net als in patiënten met SCD was het bekend dat cVEMP uitkomstmaten (drempels, amplitudes, inter-aural asymmetry ratio's en tuning ratio's) in de ziekte van Menière (MD) significant verschillen van gezonde controles. Het was echter niet duidelijk welke cVEMP uitkomstmaten en frequentie het best waren om MD-patiënten van gezonde controles te onderscheiden en hoe nauwkeurig deze maten zijn. Een groep MD-patiënten en gezonde controles (gematcht voor leeftijd) werden daarom prospectief geïncubeerd en getest op verschillende frequenties. De 500 Hz cVEMP drempel, VEMPn en VEMPid waren even goed in het differentiëren van MD en gezonde oren met een optimale sensitiviteit en specificiteit van ten minste 70 en 80%. Deze suboptimale percentages geven aan dat de cVEMP wellicht geen goed diagnosticum is voor MD, maar dat er potentieel is om te fungeren als follow-up test en om het effect van interventies te evalueren (**Hoofdstuk 4.1**).

Tot slot, patiënten met MD hebben een kans van ongeveer 25-35% op het ontwikkelen van bilaterale ziekte. Er is gesuggereerd dat de asymptomatische oren van unilaterale MD-patiënten met “Menière-typerende” cVEMPs een grotere kans hebben om bilaterale ziekte te ontwikkelen. Om deze hypothese te testen werd oude data van een groep patiënten die eerder gediagnosticeerd waren met unilaterale MD, geanalyseerd om te onderzoeken of de cVEMP voorspellend was voor het ontwikkelen van bilaterale ziekte. Gebruik makend van eerder ontwikkelde criteria voor “Menière-typerende” cVEMP uitkomsten kon geconcludeerd worden dat deze oren een grotere kans hadden (58.3%) om ziekte te ontwikkelen in vergelijking met de “normaal-typerende” oren (13.5%). *Post hoc* data-analyse, gebruik makend van een combinatie van de meest veelbelovende cVEMP maten, verbeterde de positief voorspellende waarde naar 85.7% en de negatief voorspellende waarde naar 93.7%, wat aangeeft dat deze “gereviseerde criteria” superieur waren ten opzichte van de originele criteria om te voorspellen welke patiënten bilaterale ziekte ontwikkelen. Het voorspellend vermogen van de cVEMP zou de counseling van MD-patiënten met betrekking tot hun risico op het ontwikkelen van bilaterale ziekte in de toekomst kunnen verbeteren (**Hoofdstuk 4.2**).

Dit proefschrift toont aan dat de cVEMP potentie heeft om als diagnostische test te fungeren voor SCD, voor follow-up van MD-patiënten en om het ontwikkelen van

bilaterale ziekte in de toekomst te voorspellen. Om de klinische waarde van de cVEMP verder te onderzoeken moeten de cVEMP uitkomstmaten die in dit proefschrift bestudeerd zijn, prospectief gevalideerd worden in grotere patiënten groepen met een verscheidenheid aan vestibulaire pathologie.