

**Diagnostische Aussagekraft neuer Untersuchungsmethoden  
zur Beurteilung peripher vestibulärer Funktionsstörungen**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Theis, Marina  
aus Wuppertal

Gießen (2021)

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf-Halschirurgie und plastische  
Operationen

Gutachter: Prof. Dr. med. Claus Wittekindt  
Gutachter: Prof. Dr. Dr. med. Hagen B. Huttner

Tag der Disputation: 09.06.2022

## **Widmung**

Für meine Familie und Freunde

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1 Leitsymptom Schwindel .....	1
1.1.1 Epidemiologie .....	1
1.1.2 Differentialdiagnosen von Schwindel.....	1
1.1.2.1 Peripher-vestibuläres Schwindelsyndrom .....	2
1.1.2.1.1 Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPLS) .....	2
1.1.2.1.2 Morbus Menière .....	3
1.1.2.1.3 Neuritis vestibularis.....	4
1.1.2.1.4 Vestibularisschwannom.....	5
1.1.2.1.5 Bilaterale Vestibulopathie .....	6
1.2 Anatomie und Physiologie des Vestibularorgans .....	7
1.2.1 Der Vestibulookuläre Reflex (VOR) .....	9
1.3 Apparative Untersuchungsverfahren bei peripher-vestibulären Pathologien.....	9
1.3.1 Kalorische Prüfung (Kalorik) .....	9
1.3.2 Videokopfimpulstest (vKIT).....	11
1.3.3 Suppressions-Videokopfimpulstest (engl. Suppression Head Impulse Paradigm, SHIMP).....	14
1.3.4 Vestibulär evozierte myogene Potenziale (VEMPs).....	15
1.4 Fragestellung.....	16
2. Material und Methoden .....	18
2.1 Studiendesign.....	18
2.1.1 Gruppe 1: Gesunde Vergleichsgruppe .....	18
2.1.2 Gruppe 2: Peripher-vestibuläre Erkrankungen .....	19
2.2 Die kalorische Prüfung .....	20
2.2.1 Technische Daten.....	20

2.2.2 Durchführung .....	20
2.2.3 Testbezogene Parameter .....	21
2.3 Der Videokopfimpulstest (vKIT).....	22
2.3.1 Technische Daten .....	22
2.3.2 Durchführung .....	22
2.3.3 Testbezogene Parameter .....	24
2.4 Der Suppressions-Videokopfimpulstest (SHIMP).....	25
2.4.1 Technische Daten .....	25
2.4.2 Durchführung .....	25
2.4.3 Testbezogene Parameter .....	25
2.5 Vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMPs) .....	25
2.5.1 Technische Daten .....	25
2.5.2 Durchführung .....	26
2.5.3 Testbezogene Parameter .....	27
2.6 Statistische Methoden .....	28
3. Ergebnisse .....	30
3.1 Studienkollektiv .....	30
3.2 Auswertung der kalorischen Prüfung.....	31
3.2.1 SEN, SPE, PPV, NPV .....	32
3.3 Auswertung des vKIT .....	33
3.3.1 Gain .....	33
3.3.1.1 Post-Hoc-Analyse .....	35
3.3.1.2 SEN, SPE, PPV, NPV.....	37
3.3.2 Gain-Asymmetrie .....	38
3.3.2.1 SEN, SPE, PPV, NPV.....	40
3.3.3 Kombination der Parameter des vKIT.....	40
3.4 Auswertung des SHIMP.....	44

3.4.1 Gain.....	44
3.4.1.1 Post-Hoc-Analyse.....	45
3.4.1.2 SEN, SPE, PPV, NPV .....	46
3.4.2 Gain-Asymmetrie.....	47
3.4.2.1 SEN, SPE, PPV, NPV .....	47
3.4.3 Kombination der Parameter des SHIMP.....	48
3.5 Auswertung der VEMPs.....	49
3.5.1 Auslösbarkeit .....	49
3.6 Gemeinsame Auswertung verschiedener apparativer Untersuchungsverfahren ...	51
3.6.1 Gemeinsame Auswertung des vKIT und der kalorischen Prüfung.....	51
3.6.2 Gemeinsame Auswertung des SHIMP und vKIT sowie des SHIMP und der kalorischen Prüfung .....	53
4. Diskussion .....	57
4.1 Diagnostische Aussagekraft der apparativen Untersuchungsverfahren .....	57
4.1.1 Kalorik .....	59
4.1.2 vKIT .....	60
4.1.2.1 Gain .....	60
4.1.2.2 Gain-Asymmetrie .....	65
4.1.2.3 Kombination der Parameter des vKIT .....	66
4.1.2.4 Zusammenfassung und Ausblick des vKIT .....	67
4.1.3 SHIMP .....	68
4.1.4 VEMPs.....	70
4.1.5 Kombination mehrerer apparativer Untersuchungsverfahren.....	71
4.2 Diagnosealgorithmus .....	72
4.3 Limitationen und Stärken der Studie .....	76
4.3.1 Studienkollektiv .....	76
4.3.2 Grenzwertbestimmung .....	80

4.3.3 Diagnosealgorithmus .....	80
5. Zusammenfassung/ Abstract - Deutsch .....	83
6. Zusammenfassung/ Abstract - English .....	84
7. Abkürzungsverzeichnis.....	85
8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	86
9. Literaturverzeichnis .....	88
10. Anhang.....	98
11. Ehrenwörtliche Erklärung.....	103
12. Danksagung .....	104

# 1. Einleitung

## 1.1 Leitsymptom Schwindel

### 1.1.1 Epidemiologie

Das Leitsymptom Schwindel ist sowohl in der nationalen als auch internationalen Bevölkerung weit verbreitet. Neuhauser et al. publizierten im Jahr 2005 eine Lebenszeitprävalenz von 29,5% für mittelstarken bis starken Schwindel (1), wobei die Prävalenz von Schwindel mit steigendem Alter zunimmt (2,3). Kerber et al. stellten zudem in einer 10-Jahres Periode von 1995 bis 2004 einen signifikanten linearen Anstieg der Schwindelpatienten in US-amerikanischen Notfallambulanzen um 37% fest. Durchschnittlich klagten 2,5% der Patienten über Schwindelbeschwerden (4). Neben den Notfallambulanzen ist das Leitsymptom Schwindel auch in den Hausarztpraxen ein häufiger Vorstellungsgrund. Mit einer Ein-Jahres-Prävalenz zwischen 2 und 5 % abhängig von Alter und Geschlecht der Patienten, ist das Leitsymptom Schwindel unter den 20 häufigsten Behandlungsanlässen in deutschen Hausarztpraxen (2,5).

### 1.1.2 Differentialdiagnosen von Schwindel

Wird ein Patient mit Schwindelbeschwerden auffällig, kann dies zunächst vielseitige Ursachen haben. Eine mögliche Einteilung des Schwindels richtet sich nach der Lokalisation der Schädigung, welche die Beschwerdesymptomatik hervorruft. Hier lassen sich in einem ersten Schritt peripher-vestibuläre von zentral-vestibulären und nicht-vestibulären Ursachen unterscheiden.

Ein peripher-vestibuläres Schwindelsyndrom liegt vor, sofern eine Schädigung des Labyrinthes oder des N. vestibularis für die Schwindelsymptomatik ursächlich ist (3). Diese Art des Schwindels fällt primär in den Fachbereich der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Eine ausführlichere Darstellung der einzelnen Differentialdiagnosen des peripher-vestibulären Schwindelsyndroms finden sich im Kapitel 1.1.2.1. Von einem zentral-vestibulären Schwindelsyndrom spricht man, sofern die Ursache des Schwindels in den zentral vestibulären Bahnen des Gehirns liegt. Diese verbinden beispielsweise die Vestibulariskerne mit dem Vestibulozerebellum, den okulomotorischen Strukturen des Hirnstamms, dem Thalamus oder dem vestibulären Kortex (3,6). Ein Beispiel für ein zentral-vestibulär verursachtes Schwindelsyndrom wäre ein Hirnstamm- oder Kleinhirnininfarkt. Ein nicht-vestibuläres Schwindelsyndrom liegt vor, sofern ein Schwindelsyndrom besteht, obwohl die zentral- und peripher-

vestibulären Strukturen intakt sind. Mögliche Ursachen können beispielsweise kardiogenen, somatoformen, orthopädischen oder ophthalmologischen Ursprungs sein.

Insgesamt ist das Leitsymptom Schwindel ein sehr vielseitiges, interdisziplinäres und teilweise schwer zu differenzierendes Symptom. Selbst in Spezialkliniken gelingt es nicht, jedem Patienten eine sichere Diagnose zuzuordnen. Taura et al. publizierten 2010 eine Studie, wonach 21% der Schwindelpatienten in dem untersuchten Kyoto University Hospital ohne Diagnose blieben (7). Mit 22% publizierten Yin et al. ähnlich hohe Prozentzahlen für Schwindelpatienten ohne eindeutige Ätiologie (8). Strupp und Brandt diagnostizierten ein „unklares Schwindelsyndrom“ hingegen nur bei 2.8% der untersuchten Patienten (9).

### 1.1.2.1 Peripher-vestibuläres Schwindelsyndrom

Insgesamt machen peripher-vestibuläre Ursachen 33% bis 55% des Leitsymptoms Schwindel aus (6,8,10–12). Differentialdiagnostisch kommen auch hier verschiedene Erkrankungen in Betracht. Am häufigsten werden der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel (BPLS), der Morbus Menière und die Neuritis vestibularis (6,8,11,12) diagnostiziert. Desweiteren umfasst das peripher-vestibuläre Schwindelsyndrom Erkrankungen wie die bilaterale Vestibulopathie, Vestibularisparoxysmie, Perilymphfistel oder das Vestibularisschwannom. Im Folgenden werden die drei häufigsten Ursachen eines peripher vestibulären Schwindelsyndroms vorgestellt. Zusätzlich widmet sich ein Kapitel dem Krankheitsbild des Vestibularisschwannoms und eins der bilateralen Vestibulopathie, da diese Krankheitsbilder ebenfalls Bestandteil dieser Arbeit sind.

#### 1.1.2.1.1 Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPLS)

Der BPLS ist pathophysiologisch nach der Kanalolithiasishypothese auf frei bewegliche Partikel innerhalb der Bogengänge zurückzuführen. Verändert der Patient seine Kopfposition, so senken sich die Partikel aufgrund ihrer höheren Dichte und der Gravitationskraft auf den tiefsten Punkt des Bogengangs ab. Durch das Absinken der Partikel wird die Endolymphe beschleunigt, dies wiederum hat eine Auslenkung der vestibulären Haarzellen und somit eine einseitige ipsilaterale Erregung oder Hemmung des Vestibularorgans zur Folge. Diese unphysiologische einseitige Erregung bzw. Hemmung des Vestibularorgans täuscht dem Gehirn eine kurzzeitige Drehung des

Kopfes vor und äußert sich für den Patienten in einer Schwindelsymptomatik. Haben sich die Partikel abgesetzt, endet auch die klinische Symptomatik (13).

Klinisch imponieren beim BPLS kurz anhaltende Drehschwindelattacken nach Lageänderung, begleitet von einem crescendo-decrescendo Nystagmus mit sowohl rotatorischen als auch linearen Komponenten der Nystagmen (6,14).

Für die Diagnose eines BPLS reichen in der Regel eine ausführliche Anamnese und die körperlichen Untersuchung mit entsprechenden Lagerungsmanövern aus (15). Bereits das alleinige Ausfüllen eines Fragebogens erreichte für den BPLS eine Sensitivität von 87% und Spezifität von 89.8% (16).

Therapeutisch ist die Durchführung sogenannter Befreiungsmanöver nach Semont oder Epley in mindestens 90% der Fälle erfolgreich, sofern diese korrekt ausgeführt wurden (6,17). Hierbei wird der Kopf des Patient nach einer bestimmten Reihenfolge gelagert, sodass die Partikel aus dem betroffenen Bogengang herausgespült werden (6).

#### 1.1.2.1.2 Morbus Menière

Die genaue Pathophysiologie des Morbus Menière ist bis heute nicht sicher geklärt (18,19). Pathognomonisch für den Morbus Menière ist ein Endolymphhydrops des Vestibularorgans, unklar ist allerdings, ob dieser Endolymphhydrops für die Krankheit direkt ursächlich ist oder lediglich ein weiteres Symptom des Morbus Menière darstellt (20,21). Merchant et al. kamen 2005 zu dem Entschluss, dass der Endolymphhydrops bei Menière Patienten eher als histologischer Marker gesehen werden sollte als direkt ursächlich für die klinische Symptomatik. So wurde sowohl von Patienten berichtet, die einen diagnostizierten Morbus Menière ohne nachweisbaren Endolymphhydrops aufwiesen als auch von Patienten mit einem Endolymphhydrops ohne klinische Symptomatik des Morbus Menière (22). Nichtsdestotrotz scheint der Endolymphhydrops eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie des Morbus Menière zu spielen (19).

Klinisch imponieren sowohl vestibuläre als auch cochleäre Symptome. Die typischen Symptome des Morbus Menière umfassen Episoden aus Drehschwindel, einer langsam progredienten Hörminderung und einen meist die tiefen Frequenzen betreffenden Tinnitus oder Druckgefühl des entsprechenden Ohrs. Die Beschwerden treten attackenweise auf und halten in der Regel mindestens 20 Minuten an (6,18).

Die sichere Diagnosestellung eines Morbus Menière ist mitunter sehr schwierig und kann häufig erst im Verlauf der Erkrankung erfolgen. Während früher vorrangig Symptom basierte Diagnosekriterien genutzt wurden, wie die des Committee on Hearing and Equilibrium der American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery (23), stehen heute mit hochauflösenden MRTs (24,25) und apparativen Untersuchungsverfahren des peripheren Vestibularorgans neue Möglichkeiten in der Diagnostik des Morbus Menière zur Verfügung.

Eine mögliche Therapie des Morbus Menière reicht von Ernährungsumstellung mit salzfreier Kost über medikamentöse Therapieversuche mit teilweise intratympanaler Medikamentengabe bis hin zu chirurgischen Eingriffen. Welche Therapie bei welchen Patienten den größten Nutzen hat muss noch abschließend evaluiert werden (26,27).

#### 1.1.2.1.3 Neuritis vestibularis

Als Neuritis vestibularis wird der akute einseitige Ausfall des N. vestibularis bzw. von Teilen des N. vestibularis bezeichnet. Die genaue Ätiologie ist bis heute nicht sicher geklärt. Herpesviren stehen im Verdacht die Erkrankung auszulösen, immunologische und vaskuläre Ursachen werden ebenfalls diskutiert (28).

Pathophysiologisch wird eine akute Entzündungsreaktion vermutet, wodurch der N. vestibularis die entsprechenden Informationen des Vestibularorgans nicht adäquat an die nachfolgenden Strukturen weiterleiten kann. Hierdurch entsteht eine relative Überfunktion des Vestibularorgans der gesunden Seite mit entsprechender klinischer Symptomatik (6,28,29). Anatomisch lässt sich der N. vestibularis in einen superioren und inferioren Teil unterteilen, wobei der superioren Anteil den anterioren und lateralen Bogengang, den Utriculus und Anteile des Sacculus innerviert, der inferioren Anteil hingegen den posterioren Bogengang und ebenfalls Anteile des Sacculus (30). Je nach betroffenem Nervenanteil wird eine Neuritis vestibularis superior von einer Neuritis vestibularis inferior unterschieden (31,32). Die Neuritis vestibularis superior scheint häufiger als die Neuritis vestibularis inferior (32,33). Eine mögliche Erklärung hierfür wäre der anatomisch länger und engere knöcherne Kanal in dem der N. vestibularis superior verläuft (34) und die doppelte Innervierung des posterioren Bogengangs durch zwei getrennt voneinander verlaufende Anteile des N. vestibularis inferior (30). Dass dem vermehrten Auftreten einer Neuritis vestibularis superior, eine Migration von

Herpesviren über die faciovestibuläre Anastomose zugrunde liegen könnte, wurde hingegen nicht bestätigt (30).

Klinisch äußert sich eine Neuritis vestibularis in einem akut oder subakut einsetzenden Dauerschwindel. Häufig wird dieser begleitet von Übelkeit und Erbrechen. Es besteht eine Fallneigung zur ipsilateralen Seite, der Nystagmus ist zur kontralateralen Seite gerichtet. Die Schwindelsymptomatik kann Tage bis Wochen anhalten (6,29).

Für die Diagnose einer Neuritis vestibularis ist zunächst, wie bei allen Schwindelerkrankungen, eine ausführliche Anamnese essenziell. Ein wichtiger Punkt ist hierbei die Abgrenzung zum zentral-vestibulär verursachten Schwindelsyndrom. Neurologische Ausfälle und Kopfschmerzen gehören klassischer Weise nicht zu den Symptomen einer Neuritis vestibularis und sollten schnellstmöglich neurologisch abgeklärt werden (29,35). Neben der körperlichen Untersuchung stehen verschiedene apparative Verfahren zur Verfügung, um die Funktion des Vestibularorgans zu untersuchen. Hierzu gehören die kalorische Prüfung, der Videokopffimpulstest, der Suppressions-Videokopffimpulstest und die vestibulär evozierten myogenen Potenziale (31,35,36).

Die Neuritis vestibularis verläuft in den meisten Fällen selbstlimitierend. Eine Therapie kann den Krankheitsverlauf allerdings verkürzen und die Symptome abmildern. Therapeutisch unterscheidet man eine symptomatische Therapie mit Antiemetika und Antivertiginosa von einer kausalen Therapie mit Corticosteroiden oder physiotherapeutischen Therapie. Die Physiotherapeutische Therapie dient der Förderung einer zentralen Kompensation des peripheren Ausfalls. Der Einsatz von Antivertiginosa kann diese zentrale Kompensation verzögern und sollte daher zurückhaltend eingesetzt werden. (6,37). Sowohl für die Therapie mit Kortikosteroiden als auch für die physiotherapeutische Therapie konnte eine signifikante Verbesserung in der Erholung der peripher vestibulären Funktion gezeigt werden (38,39).

#### 1.1.2.1.4 Vestibularisschwannom

Das Vestibularisschwannom, auch Akustikusneurinom genannt, ist ein gutartiger Tumor, der von den Schwann-Zellen der Nervenscheide des achten Hirnnerven ausgeht. Eine maligne Entartung kommt äußerst selten vor (40). Am häufigsten ist der N. vestibularis inferior betroffen, wobei das Tumorwachstum meist zunächst intrameatal beginnt und sich im Verlauf nach extrameatal Richtung Kleinhirnbrückenwinkel

ausbreitet (41). Mit einer Inzidenz von 19,4 zu 1 Millionen im Jahr 2008 gehört das Vestibularisschwannom zu den seltenen Ursachen eines Schwindelsyndroms (42).

Klinisch kann sich ein Vestibularisschwannom unterschiedlich manifestieren. Zu den häufigsten Symptomen gehören ein unilateraler Hörverlust, Schwindel, Tinnitus oder Kopfschmerzen (43). Ein asymptomatisches Vestibularisschwannom kann ebenfalls vorliegen (43,44).

Der Goldstandard zur Diagnose eines Vestibularisschwannoms ist die MRT-Untersuchung. Die radiologische Beurteilung von Tumorgröße, -lage, und -ausdehnung gibt wichtige therapeutische und differenzialdiagnostische Hinweise (41). Die MRT-Untersuchung erreicht in der Diagnose eines Vestibularisschwannoms eine Sensitivität und Spezifität von fast 100% (45).

Therapeutisch ist die mikrochirurgische Resektion des Tumors v.a. bei großen symptomatischen Tumoren Mittel der Wahl. Für kleinere Tumore oder bei Zustand nach inkompletter Resektion kommt die radiochirurgische Therapie in Betracht. Patienten mit sehr kleinen oder asymptomatischen Befunden können teilweise von einem abwartenden Verhalten mit regelmäßigen Nachkontrollen profitieren (46).

#### 1.1.2.1.5 Bilaterale Vestibulopathie

Als bilaterale Vestibulopathie wird die beidseitige Schädigung der Labyrinth und oder der Nn. vestibularis bezeichnet. Hierbei kann es zu einer symmetrischen oder asymmetrischen, einer kompletten oder inkompletten Schädigung und einem akuten oder langsam progredienten Verlauf kommen (6). Die Ätiologie der bilateralen Vestibulopathie ist vielseitig und in vielen Fällen nicht sicher aufzuklären. Selbst in Spezialkliniken kann die Ätiologie der bilateralen Vestibulopathie bei über 50% der Patienten nicht sicher geklärt werden. Ototoxische Aminoglykoside (13%), ein beidseitiger Morbus Menière (7%) und eine Meningitis (5%) wurden als die häufigsten nachweisbaren Ursachen identifiziert (47). Insgesamt macht die bilaterale Vestibulopathie ungefähr 4-7% der Schwindeldiagnosen in Spezialzentren aus (6,47).

Klinisch kann sich eine bilaterale Vestibulopathie ebenfalls sehr vielseitig manifestieren. Oszillopsien und Schwankschwindel mit Gang und Standunsicherheiten vorwiegend bei Bewegung und Dunkelheit sind typisch (6,47,48).

Die Diagnose der bilateralen Vestibulopathie wird durch den beidseitigen Ausfall bzw. das beidseitige Funktionsdefizit des Vestibulookulären Reflex (VOR) gestellt. Ein Niederfrequenzdefizit des VOR kann mithilfe der kalorischen Prüfung diagnostiziert werden, ein Hochfrequenzdefizit des VOR mithilfe des Videokopfpulstest. Es werden sowohl kombinierte Hoch- und Niederfrequenzdefizite als auch homogene Hoch- oder Niederfrequenzdefizite bei Patienten mit bilateraler Vestibulopathie beobachtet (6)

Die Therapie richtet sich nach der zugrundeliegenden Ätiologie. Ein Follow-Up von 82 Patienten mit bilateraler Vestibulopathie unterschiedlicher Genese zeigte jedoch, dass mehr als 80% der Patienten nach über 4 Jahren keine signifikante Verbesserung der vestibulären Funktion zeigten (49). Eine suffiziente nachhaltige Therapie der bilateralen Vestibulopathie scheint somit schwierig.

## **1.2 Anatomie und Physiologie des Vestibularorgans**

Das Vestibularorgan befindet sich im Inneren des Felsenbeins im sogenannten Innenohr und bildet hier zusammen mit der Hörschnecke das Labyrinth. Man unterscheidet das mit Endolymphe gefüllte häutige Labyrinth von dem äußeren analog geformten und mit Perilymphe gefüllten knöchernen Labyrinth. Der Endolymphraum des Vestibularorgans ist über den Ductus reuniens mit dem Endolymphraum des Hörorgans verbunden. Es besteht somit ein enger anatomischer und funktioneller Zusammenhang zwischen dem Gleichgewichts- und Hörorgan. Innerviert wird das Gleichgewichtsorgan über den N. vestibularis, das Hörorgan über den N. cochlearis, beide Nerven bilden zusammen den VIII Hirnnerv, den N. vestibulocohlearis (50).

Das Vestibularorgan ist paarig angelegt und besteht aus jeweils drei Bogengängen und zwei Makulaorganen. Während die Bogengänge die Winkelbeschleunigung des Kopfes in den verschiedenen Raumebenen messen, reagieren die Makulaorgane auf eine Linearbeschleunigung des Kopfes. Der Sacculus misst die vertikale, der Utriculus die horizontale Linearbeschleunigung. Die Bogengänge sind nahezu orthogonal zueinander ausgerichtet, sodass alle drei Raumebenen erfasst werden. Die lateralen Bogengänge befinden sich in der horizontalen Ebene, wenn der Kopf des Patienten im Stehen um 30° nach vorne geneigt ist. Die anterioren und posterioren Bogengänge stehen in aufrechter Lage senkrecht und bilden mit der Sagittalebene jeweils einen Winkel von 45° aus (50,51).

Jeder Bogengang besitzt eine Erweiterung, die sogenannte Ampulla. Hier wird die Winkelbeschleunigung von den Haarzellen, den Sinneszellen des Gleichgewichtsorgans, registriert und in ein elektrisches Signal umgewandelt. Bereits in Ruhe generieren die Haarzellen eine Grundfrequenz von Aktionspotenzialen, die über die afferenten Nervenfasern an das zentrale Nervensystem weitergeleitet wird. Die Haarzellen besitzen an ihrem apikalen Pol jeweils ein langes Kinozilium und mehrere kürzere Sterozilien. Eine Auslenkung der Sterozilien in Richtung des Kinozilium hat eine Depolarisation der Haarzellen zur Folge und erhöht die Grundfrequenz der Aktionspotentiale der afferenten Nervenfasern. Eine Auslenkung der Sterozilien weg vom Kinozilium hat hingegen eine Hyperpolarisation der Haarzellen zur Folge und führt zu einer Abnahme der Grundfrequenz der Aktionspotenziale.

Da die beiden Gleichgewichtsorgane spiegelbildlich im Schädel angeordnet sind, werden die Haarzellen bei Drehung des Kopfes auf der einen de- und auf der anderen Seite hyperpolarisiert (50,51). Entsprechend der Ebenen im Raum bilden die sechs Bogengänge drei funktionelle Paare. Neben der lateralen bzw. horizontalen Ebene bestehend aus den beiden lateralen Bogengängen, bilden der rechte anteriore und der linke posteriore Bogengang die RALP-Ebene, der linke anteriore und rechte posteriore Bogengang die LARP-Ebene (52). Die gegensätzliche Stimulierung der Haarzellen dient der Kontrastverstärkung des Signals und wird als Push-Pull-Prinzip bezeichnet (50,53). Das zweite Ewald'sche Gesetz besagt, dass eine Depolarisation (pull) eines Bogengangs eine stärkere Wirkung als eine Hyperpolarisation (push) entwickelt (54,55).

Die Makulaorgane Sacculus und Utriculus besitzen ebenfalls Haarzellen, diese sind für die Registrierung der Linearbeschleunigung zuständig. Die Stero- und Kinozilien der Haarzellen der Makulaorgane ragen in eine sogenannte Statolithenmembran hinein. Diese enthält neben einer gallertigen Masse zusätzlich an der Oberfläche Calciumkarbonatkristalle. Aufgrund der höheren Dichte der Statolithenmembran im Vergleich zur Endolymphe kommt es bei Linearbeschleunigung des Kopfes zur Verschiebung der Statolithenmembran gegenüber dem Sinnesepithel und somit zur Abscherung der Stero- und Kinozilien der Haarzellen. Dies hat wie bei den Haarzellen der Bogengänge eine Zu- oder Abnahme der afferenten Entladungsrate zur Folge (50,51). Aus der Gesamtheit der Unterschiede in der Frequenz der Aktionspotenziale

der linken und rechten Seite ist es dem zentralen Nervensystem möglich die Richtung und Stärke einer Bewegung zu berechnen und wahrzunehmen (50).

### 1.2.1 Der Vestibulookuläre Reflex (VOR)

Der vestibulookuläre Reflex ist ein Hirnstammreflex, der physiologisch bei Kopfdrehung ausgelöst wird und der Blickstabilisierung dient. Durch den VOR ist der Mensch in der Lage ein Objekt auch bei schneller Kopfdrehung zu fixieren und das visuelle Bild trotz natürlicher Bewegungen auf der Retina zu stabilisieren. Wird der Kopf gedreht, bewirkt der VOR eine kompensatorische Gegenbewegung der Augen, sodass sich die Augen mit annähernd derselben Geschwindigkeit in die entgegengesetzte Richtung der Kopfdrehung bewegen. Das visuelle Bild bleibt dadurch stabil. Die Kopfdrehung wird in den Bogengängen registriert und über die Nn. vestibularis, Ncll. vestibularis und Interneurone an die Augenmuskelkerne der Nn. oculomotorii und Nn. abducentis weitergeleitet. Diese leiten die entsprechende Gegenbewegung der Augen ein (51).

Die Quantifizierung des VOR erfolgt mithilfe des Gain. Dieser gibt den Quotienten aus Augen- und Kopfgeschwindigkeit an und beträgt im Idealfall 1. Bockisch et al. konnten eine Abhängigkeit des Gain von der Frequenz der Kopfdrehung nachweisen. Bis zu einer Frequenz von 0,3 Hz, dies entspricht einer Winkelgeschwindigkeit von etwa 108 °/s, stieg der Gain mit steigender Frequenz an. Zwischen 0,3 und 1 Hz (108°/s und 360°/s) zeigte sich der Gain hingegen relativ konstant (56).

## **1.3 Apparative Untersuchungsverfahren bei peripher-vestibulären Pathologien**

### 1.3.1 Kalorische Prüfung (Kalorik)

Die kalorische Prüfung gehört zu den ältesten Testverfahren zur seitengetrenten Beurteilung des peripheren Vestibularorgans. Der Otologe Robert Barany gilt als Begründer dieses Verfahrens. Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts war bekannt, dass Patienten einen sogenannten „Wasser-Nystagmus“, Schwindel und Übelkeit entwickeln können, wenn man sie einer thermischen Ohrspülung beispielsweise zur Cerumenentfernung unterzog. Robert Barany beschäftigte sich mit der bis dahin unbekanntem Pathophysiologie dieses klinischen Phänomens und veröffentlichte seine Ergebnisse erstmals 1906 in einem Journal und 1907 in seinem Buch „Physiologie und

Pathologie des Bogengang-Apparates beim Menschen“ (57). Im Jahr 1914 erhielt Barany für seine Forschungen den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin (58).

Zur Durchführung der kalorischen Prüfung wird der äußere Gehörgang jeder Seite jeweils mit warmem und kaltem Wasser gespült. Die genaue Durchführung der kalorischen Prüfung ist in Kapitel 2.2.2 beschrieben.

Das pathophysiologische Prinzip der kalorischen Prüfung beruht auf Konvektionsströmen der Endolymphe. Durch die thermische Spülung des äußeren Gehörgangs mit Wasser, welches  $7^{\circ}\text{C}$  unter bzw. über der physiologischen Körpertemperatur liegt, wird die Endolymphe der Bogengänge von Seiten des äußeren Gehörgangs erwärmt bzw. abgekühlt. Der entstehende Konvektionsstrom der Endolymphe in den Bogengängen führt zu einer Auslenkung der Haarzellen, was je nach Richtung der Auslenkung zu einer erhöhten bzw. erniedrigten afferenten Entladungsrate der Haarzellen führt. Die Spülung des äußeren Gehörgangs mit Wasser wärmer als die eigene Körpertemperatur hat eine erhöhte, die Spülung mit Wasser kälter als die eigene Körpertemperatur eine erniedrigte afferente Entladungsrate zur Folge. Durch die künstliche einseitige Erregung bzw. Hemmung des Vestibularorgans mithilfe der thermischen Ohrspülung wird dem Gehirn eine Drehung des Kopfes in Richtung der warmen Seite suggeriert. Der VOR wird ausgelöst und eine entsprechende Gegenbewegung der Augen zur kalten Seite gerichtet eingeleitet. Dieser langsamen Augenbewegung in Richtung der kalten Seite folgt eine schnelle Rückstellbewegung der Augen in Richtung der warmen Seite. Die Kombination aus langsamer Folgebewegung und schneller Rückstellbewegung der Augen wird als Nystagmus bezeichnet, wobei die Richtung des Nystagmus definitionsgemäß in Richtung der schnellen Rückstellbewegung zeigt. Der Nystagmus zeigt bei der kalorischen Prüfung somit immer zur warmen Seite (53,59,60). Nach dem ersten Ewald'schen Gesetz schlägt der Nystagmus dabei in der Ebene des erregten Bogengangs (54,55). Anhand der kalorischen Nystagmen können Aussagen hinsichtlich der seitengetrenten Funktion des peripheren Vestibularorgans getroffen werden. Hierbei ist zu beachten, dass die kalorische Prüfung hauptsächlich die Funktion der lateralen Bogengänge untersucht (59,60).

Als Parameter zur Quantifizierung der Ergebnisse der kalorischen Prüfung hat sich die Messung der Geschwindigkeit der langsamen Phase (GLP) der kalorischen

Nystagmusantwort etabliert. Diese wird in  $^{\circ}/s$  angegeben. Aus der GLP der einzelnen Ohrspülungen lässt sich die Seitendifferenz nach der Formel nach Jongkees (siehe Kapitel 2.2.3) berechnen. Diese gibt den prozentualen Unterschied zwischen der kalorischen Nystagmusantwort des linken und rechten Gleichgewichtsorgans an (59). In der Literatur finden sich verschiedene Grenzwerte, die eine physiologische Seitendifferenz definieren. Häufig wird die Seitendifferenz bis zu einem Wert von 25% als physiologisch angesehen (61–64). Liegt eine bilaterale Unterfunktion des Vestibularorgans vor, kann dies mit einer normalen Seitendifferenz einhergehen. Für die Beurteilung der bilateralen Unterfunktion sollte zusätzlich die GLP der einzelnen Spülungen betrachtet werden. Nach den Diagnosekriterien aus dem Jahr 2017 des „Classification Committee of the Bárány Society“ liegt eine bilaterale Unterfunktion in der kalorischen Prüfung vor, wenn die Summe der GLP der Warm- und Kaltspülung jeder Seite jeweils  $<6^{\circ}/s$  beträgt (65). Burston et al. hingegen definieren die bilaterale Unterfunktion als die Summe der GLP aller vier Ohrspülungen  $<20^{\circ}/s$  (62).

Obwohl die kalorische Prüfung ein etabliertes Verfahren darstellt und seit vielen Jahren als Standardverfahren in der apparativen Diagnostik von Schwindelerkrankungen genutzt wird, ergeben sich einige Nachteile der Untersuchung sowohl hinsichtlich des Komforts für den Patienten als auch hinsichtlich der Aussagekraft der Kalorik. Viele Patienten beschreiben die Kalorik als unangenehmes Verfahren. So kann es bei der Untersuchung zu Übelkeit, Erbrechen und ausgeprägten Schwindelgefühl kommen. Zudem gibt es Hinweise auf eine Beeinflussung der vaskulären, kardialen und respiratorischen Funktionen. Mit einer Dauer von insgesamt 20-30 Minuten dauert die kalorische Prüfung länger als alternative Verfahren wie beispielsweise der Videokopfimpulstest (59). Inhaltlich ist die Kalorik fast ausschließlich auf eine Bewertung der horizontalen Bogengänge beschränkt. Eine Bewertung der Funktion von Sacculus und Utriculus ist beispielsweise nicht möglich (59,60). Zudem wird bei der kalorischen Prüfung lediglich der niederfrequente Bereich des VOR getestet mit einer Rotationsfrequenz zwischen 0,002 und 0,008 Hz (60,66,67). Da dieser Bereich im Alltag eine eher untergeordnete Rolle spielt, wird der Reiz der kalorischen Prüfung auch als unphysiologisch beschrieben.

### 1.3.2 Videokopfimpulstest (vKIT)

Der Videokopfimpuls ist ein Verfahren zur seitengetrenten Funktionsprüfung aller sechs Bogengänge des Vestibularorgans. Wie bei der kalorischen Prüfung wird der

Vestibulookuläre Reflex getestet und die Augenbewegung als Reaktion des VOR beurteilt. Während das pathophysiologische Prinzip des Kopfpulses blieb, hat sich das Verfahren zur Messung der Augenbewegung im Verlauf der Jahre geändert. Eine Methode zur Messung der Augenbewegung ist die rein visuelle Beurteilung durch den Untersucher. Diese Methode wird beim sogenannten Bedside-Kopfpulstest genutzt, der 1988 von Curthoys und Halmagyi beschrieben wurde (68). Eine weitere Methode ist die Magnetspulen- Okulografie, auch Search-Coil genannt. Die Augenbewegung wird hier mithilfe eines Magnetfeldes und einer in eine Kontaktlinse eingebauten Spirale gemessen (69). Dieses Verfahren bietet im Vergleich zum Bedside-Kopfpulstest die Möglichkeit einer genaueren Messung, ist allerdings methodisch sehr aufwendig und kann daher nur begrenzt eingesetzt werden. Beim Videokopfpulstest wird die Augenbewegung mithilfe einer Hochgeschwindigkeitskamera aufgezeichnet und per Computer ausgewertet. Diese Methode ist im Vergleich zur Search-Coil Methode deutlich leichter in der Handhabung und kann großflächig und vor allem in akuten Situationen eingesetzt werden (70). Mehrere Studien zeigen, dass der vKIT hinsichtlich der Messergebnisse der Search-Coil Methode gleichwertig ist, aufgrund der leichteren Handhabung aber insgesamt das bessere Verfahren darstellt (71–73).

Bei der Durchführung des vKIT wird der Kopf des Patienten passiv vom Untersucher in einer schnellen und ruckartigen Bewegung um  $10^{\circ}$ - $20^{\circ}$  in den Ebenen der Bogengänge ausgelenkt, der Patient wird dabei aufgefordert einen Punkt an der Wand zu fixieren. Mithilfe einer speziellen Videobrille wird die Augen- und Kopfbewegung des Patienten erfasst. Die Auswertung erfolgt computergestützt durch eine entsprechende Software. Die genaue Durchführung des vKIT ist in Kapitel 2.3.2 beschrieben.

Die Pathophysiologie des vKIT basiert auf der Testung des VOR. Durch die passive ruckartige Kopfbewegung in den Ebenen der Bogengänge werden die jeweiligen Bogengänge angeregt und der VOR wird ausgelöst. Eine Kopfdrehung löst nach dem Push-Pull-Prinzip sowohl eine Erregung des ipsilateralen als auch eine Hemmung des funktionell kontralateralen Bogenganges aus. Allerdings nimmt nach dem 2. Ewald'schen Gesetz die Erregung des ipsilateralen Bogenganges einen stärkeren Einfluss auf den VOR als die Hemmung des funktionell kontralateralen Bogenganges. Mit zunehmender Beschleunigung des Kopfes nimmt diese Differenz zu, sodass bei schnellen Kopfbewegungen nahezu nur der ipsilaterale Bogengang den VOR

beeinflusst. Durch die Kombination aus der gezielten Erregung in den Ebenen der jeweiligen Bogengänge und einer hohen Beschleunigung bei der Kopfdrehung ist es möglich beim vKIT jeden Bogengang einzeln zu bewerten. Im Gegensatz zur kalorischen Prüfung, welche den niederfrequenten Bereich des VOR testet (60,66), werden beim vKIT der hochfrequente Bereich des VOR untersucht. Die Spitzengeschwindigkeit der Kopfdrehung sollte dabei mindestens  $120^\circ/\text{s}$  für die lateralen und  $100^\circ/\text{s}$  für die vertikalen Bogengänge betragen (74). Insgesamt sind Kopfimpulse mit einer Spitzengeschwindigkeit über  $150^\circ/\text{s}$  empfohlen. Kopfimpulse mit einer Spitzengeschwindigkeit unter  $100^\circ/\text{s}$  geben die vestibuläre Funktion hingegen nicht adäquat wieder. Es treten vermehrt falsch negative Kopfimpulse auf (75). Ein Normalbefund des vKIT liegt vor, wenn die Geschwindigkeit der reflektorischen Augenbewegung nahe der Geschwindigkeit der Kopfbewegung liegt, wobei die Augenbewegung entgegengesetzt der Kopfbewegung verläuft und somit theoretisch ein anderes Vorzeichen besitzt. Ist der VOR gestört, so ist die Augenbewegung langsamer als die Kopfbewegung. Die Augen verlieren während der Kopfdrehung den fixierten Punkt und der Blick des Patienten wendet sich in Richtung der Kopfdrehung. Um den Blick wieder auf den fixierten Punkt zu richten, muss der Patient sogenannte Korrektursakkaden, d.h. kleine ruckartige Augenbewegungen durchführen. Finden diese Korrektursakkaden innerhalb der Kopfbewegung statt, bezeichnet man sie als Covert-Sakkaden. Von Overt-Sakkaden spricht man, sofern die Korrektursakkaden nach Abschluss der Kopfbewegung stattfinden. Während Overt-Sakkaden von geübten Untersuchern auch im Bedside-Kopfimpulstest beurteilt werden können, sind Covert-Sakkaden lediglich im vKIT sichtbar (76,77).

Als Parameter zur Quantifizierung der Ergebnisse des vKIT können der Gain, die Gain-Asymmetrie und die Auswertung der Korrektursakkaden genutzt werden. Der Gain gibt den Quotienten aus Augen- und Kopfgeschwindigkeit an und beträgt im Idealmodell 1. Die Gain-Asymmetrie setzt den Gain der Bogengänge der linken und rechten Seite des Patienten ins Verhältnis. Klassischerweise werden jeweils die lateralen, anterioren und posterioren Bogengänge des Patienten miteinander verglichen, zudem kann man die funktionell und messtechnisch zusammengehörigen Bogengänge der RALP- und LARP-Ebene miteinander vergleichen. Die Korrektursakkaden können visuell oder durch speziell errechnete Parameter der Software ausgewertet werden. In der Literatur finden sich unterschiedliche Grenzwerte für die jeweiligen Parameter. Als Standardwert

zur Beurteilung der vestibulären Funktion gilt der Gain. Die Standardeinstellungen des vKIT-Systems der Firma GN Otometrics schlägt für den Parameter Gain einen Grenzwert von 0.8 für die lateralen und 0.7 für die vertikalen Bogengänge vor (74). Vor allem der Grenzwert von 0.8 für die lateralen Bogengänge wurde bereits in verschiedenen Studien genutzt (61,78,79). Andere Autoren nutzen auf Basis eigener Daten gesunder Probanden das 95%-Konfidenzintervall zur Grenzwertbestimmung. Bell et al. publizierten auf Basis der Daten von 30 gesunden Probanden einen Grenzwert von 0.83 für die lateralen Bogengänge (78). Ein Bilateraler Ausfall des Vestibularorgans kann beim vKIT unterschiedlich definiert werden. Nach der Definition des „Classification Committee of the Bárány Society“ muss der Gain für beide lateralen Bogengänge kleiner als 0.6 sein, um die Kriterien einer bilateralen Vestibulopathie zu erfüllen (65). Andere Autoren definieren die bilaterale Vestibulopathie über den verminderten Gain aller sechs Bogengänge (80).

Der Videokopfimpulstest bietet im Vergleich zur kalorischen Prüfung einige Vorteile. Anders als bei der Kalorik, besteht die Möglichkeit jeden Bogengang separat zu testen (76). Zudem wird die vKIT-Untersuchung von vielen Patienten besser toleriert. Übelkeit und Erbrechen gehören nicht zu den typischen Nebenwirkungen des vKIT. Insgesamt bietet der vKIT ein schnelles und breit einsetzbares Verfahren für die seitgengetrennte Beurteilung aller sechs Bogengänge. Die diagnostische Aussagekraft des vKIT im Vergleich zur kalorischen Prüfung ist Bestandteil dieser Arbeit und der aktuellen Forschung. Ob und bei welchen Krankheitsbildern der vKIT der Kalorik gleichwertig oder gar überlegen ist wird aktuell in der Literatur diskutiert (62,63,79,81).

### 1.3.3 Suppressions-Videokopfimpulstest (engl. Suppression Head Impulse Paradigm, SHIMP)

Der Suppressions-Videokopfimpulstest (engl. Suppression Head Impulse Paradigm, SHIMP) stellt eine Abwandlung der vKIT-Untersuchung dar. Während der Patient beim vKIT aufgefordert wird einen festen Punkt an der Wand zu fixieren, fixiert der Patient beim SHIMP einen sich mit der Kopfdrehung bewegenden Punkt. Die unvorhersehbare und ruckartige Kopfdrehung durch den Untersucher bleibt hingegen dieselbe (82). Die genaue Durchführung der SHIMP-Untersuchung ist in Kapitel 2.4.2 beschrieben.

Pathophysiologisch wird auch beim SHIMP der VOR durch die Kopfdrehung ausgelöst, der gesunde Proband zeigt auch hier eine Drehung der Augen entgegengesetzt der

Kopfdrehung. Da sich das zu fixierende Ziel durch die Kopfdrehung allerdings zur Seite bewegt hat, muss der Proband am Ende der Kopfdrehung das neue Ziel durch Korrektursakkaden neu einstellen. Somit ist das Auftreten von Korrektursakkaden beim SHIMP physiologisch, wohingegen es beim vKIT pathologisch ist. Hat der Patient einen peripher-vestibulären Schaden, ist die kompensatorische Augenbewegung des VOR abgeschwächt. Als Ergebnis zeigt der Patient im SHIMP keine oder nur wenige Korrektursakkaden, da die Augen sich bereits innerhalb der Kopfdrehung in Richtung der Kopfdrehung und somit in Richtung des neuen Ziels ausgerichtet haben (76).

Als Parameter zur Beurteilung des SHIMP können auch hier der Gain, die Gain-Asymmetrie und die Beurteilung der Korrektursakkaden verwendet werden. Mehrere Studien wiesen einen kleinen, aber signifikanten Unterschied im Gain des SHIMP und vKIT nach. Demnach erreicht der Gain beim SHIMP durchschnittlich niedrigere Werte (82–84).

Ein möglicher Vorteil der SHIMP-Untersuchung ist, dass die Korrektursakkaden später als beim vKIT auftreten sollen. Eine mögliche Verfälschung des Gain durch das frühe Einfallen möglicher Covert-Sakkaden bliebe damit aus. Zudem sind die Korrektursakkaden beim SHIMP im Falle eines unilateralen Ausfalls des Vestibularorgans bei Messung der ipsilateralen Seite entgegengesetzt eines möglichen Spontannystagmus gerichtet. Dies könnte die Qualität der Sakkadenbewertung ebenfalls erhöhen. Zusätzlich könnte der SHIMP einen Hinweis auf eine vestibuläre Restfunktion geben, wenn trotz vestibulärer Unterfunktion noch Korrektursakkaden im SHIMP nachweisbar sind (84).

#### 1.3.4 Vestibulär evozierte myogene Potenziale (VEMPs)

Mit Hilfe der vestibulär evozierten myogenen Potenziale (VEMPs) lässt sich die Funktion der Otolithenorgane seitengetreunt überprüfen. Während die zervikalen VEMPs (cVEMPs) die ipsilaterale Sacculusfunktion überprüfen, untersuchen die okulären VEMPs (oVEMPs) die kontralaterale Utriculusfunktion (85).

Für die Untersuchung der VEMPs werden dem Patienten über Kopfhörer seitengetreunt laute akustische Clickreize präsentiert. Diese lösen nach bestimmten Latenzzeiten eine charakteristische und reproduzierbare EMG Veränderungen im ipsilateralen M. sternocleidomastoideus bzw. kontralateralen M. obliquus inferior aus. Mithilfe von Oberflächen-elektronen lassen sich diese charakteristischen EMG Veränderungen

aufzeichnen und auswerten (86,87). Die genaue Durchführung der VEMP-Untersuchung ist in Kapitel 2.5.2 beschrieben.

Eine physiologische elektromyographische Antwort der cVEMPs beinhaltet einen biphasische Welle mit einem initialen positiven Ausschlag nach 13ms (P13) gefolgt von einem negativen Ausschlag nach 23ms (N23) (85). Die physiologische biphasische Welle der oVEMPs zeichnet sich durch einen initial negativen Ausschlag nach 10ms (N10), gefolgt von einem positiven Ausschlag nach 15ms (P15) aus (87). Eine fehlende Auslösbarkeit der VEMPs kann auf einen Schaden der Otolithenorgane hinweisen.

Neben der Auslösbarkeit der VEMPs lassen sich die Latenzzeiten und Amplitude der spezifischen Hoch- und Tiefpunkte der EMG-Antwort auswerten. Die Latenzzeiten und Amplituden variieren dabei nach Individuum und Alter. Lee et al. konnten in einer Studie mit 97 gesunden Probanden aus unterschiedlichen Altersklassen für die cVEMPs eine positive Korrelation des Alters mit den Latenzzeiten und eine negative Korrelation des Alters mit der Amplitude nachweisen. Die durchschnittlichen Latenzzeiten über die Altersklassen gemittelt ergaben für den P13 peak einen Mittelwert von  $13.8 \pm 2.4$ ms, für den N23 peak einen Mittelwert von  $19.5 \pm 2.6$ ms. Die Amplitude betrug durchschnittlich  $17.0 \pm 7.3$ µV (88). Auch die Amplitude der oVEMPs sank mit zunehmendem Alter. Die durchschnittliche altersübergreifende Amplitudengröße der oVEMPs liegt laut Piker et al. bei einem Mittelwert von  $4.4 \pm 3.1$  µV und damit deutlich niedriger als die der cVEMPs (89).

## **1.4 Fragestellung**

Die kalorische Prüfung galt viele Jahre als Goldstandard der seitengetrenten Untersuchung des Vestibularorgans. Im Laufe der Zeit wurden mit dem vKIT, SHIMP und den VEMPs weitere Verfahren zur seitengetrenten Untersuchung des Vestibularorgans entwickelt. Inwieweit und ob die neuen Verfahren die kalorische Prüfung als Goldstandard ersetzen können ist allerdings weiterhin umstritten (62,76,79,81,82,84).

Während die diagnostische Aussagekraft der Einzelverfahren bereits mehrfach verglichen worden ist, beschäftigt sich diese Arbeit mit der Fragestellung, ob durch den kombinierten Einsatz mehrerer Parameter desselben oder verschiedener apparativer Untersuchungsverfahren (Kalorik, vKIT, SHIMP, VEMPs) ein Zugewinn an

diagnostischer Aussagekraft im Bereich der apparativen Diagnostik peripher-vestibulärer Erkrankungen erreicht wird.

Die Bewertung der diagnostischen Aussagekraft erfolgte anhand der Zielparameter Sensitivität (SEN), Spezifität (SPE), negativer (NPV) und positiver prädiktiver Wert (PPV). Ziel dieser Studie war es, auf Grundlage der statistischen Ergebnisse dieser Studie einen Diagnosealgorithmus zu entwickeln, der die apparativen Untersuchungsverfahren in der Diagnostik peripher-vestibulärer Schwindelerkrankungen in eine begründete Reihenfolge bringt und diese sinnvoll kombiniert. Der Diagnosealgorithmus richtet sich an Patienten mit akuten Schwindelbeschwerden bei Erstvorstellung in einer spezialisierten HNO-Ambulanz.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die Studie umfasst eine Stichprobe von 42 gesunden Probanden (Gruppe 1) und 40 peripher vestibulär erkrankten Patienten (Gruppe 2). Sowohl die Probanden als auch die Patienten durchliefen mehrere apparative Untersuchungsverfahren. Hierzu zählten die kalorische Prüfung (Kalorik), der Video-Kopfimpulstest (vKIT) der Suppressions-Videokopfimpulstest (SHIMP), die zervikal vestibulär evozierten myogenen Potenziale (cVEMPs) und die okulär vestibulär evozierten myogenen Potenziale (oVEMPs).

#### **2.1.1 Gruppe 1: Gesunde Vergleichsgruppe**

Die Daten der gesunden Vergleichsgruppe wurden prospektiv im Jahr 2018 in der Hals-Nasen-Ohrenklinik des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (UKGM) am Standort Gießen erhoben. Als Probanden stellten sich 42 Studenten der Justus-Liebig-Universität und Technischen Hochschule Mittelhessen freiwillig zur Verfügung. Jeder Proband wurde zu Beginn der Studie ausführlich schriftlich und mündlich über die Studie und die damit verbundenen Risiken aufgeklärt. Die Einverständniserklärung zur Studienteilnahme wurde schriftlich eingeholt.

Folgende Einschlusskriterien mussten für die Aufnahme in die gesunde Vergleichsgruppe erfüllt sein: Der Proband musste neurologisch, neurootologisch und otologisch gesund, d.h. ohne aktuelle Beschwerden oder Vorerkrankungen in diesen Bereichen sein. Aktuelle oder in der Vergangenheit zu eruiierende Schwindelbeschwerden oder Gleichgewichtsstörungen führten zum Ausschluss aus der Studie. Um eine fehlerfreie Durchführung der apparativen Untersuchungen sicher zu stellen, durften bei dem Probanden keine Erkrankungen der Halswirbelsäule, des muskuloskelettalen Systems des Kopf-Hals-Bereichs, des Mittelohres oder Trommelfells bestehen. Neben der Anamnese wurde die otologische Gesundheit der Probanden durch ein Tonschwellenaudiogramm überprüft. Ein Hörverlust größer 20 dB galt als Ausschlusskriterium für die gesunde Vergleichsgruppe. Zudem wurde bei allen Probanden eine beidseitige Otoskopie durchgeführt, um ein reizloses und intaktes Trommelfell zu gewährleisten. Pathologische Veränderungen am Trommelfell oder dem äußeren Gehörgang führten ebenfalls zum Ausschluss aus der gesunden Vergleichsgruppe.

Bei jedem Probanden wurden die oben genannten Untersuchungen (Kalorik, vKIT, SHIMP, cVEMPs und oVEMPs) durchgeführt, lediglich die kalorische Prüfung konnte bei einem Probanden aufgrund vermehrten Cerumens im Gehörgang nicht durchgeführt werden. Neben den apparativen Untersuchungsergebnissen wurden das Alter und Geschlecht der Probanden erfasst.

### 2.1.2 Gruppe 2: Peripher-vestibuläre Erkrankungen

Die Daten der peripher-vestibulär erkrankten Patienten wurden im Jahr 2017 in der Ambulanz der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des UKGM am Standort Gießen erhoben.

Eine Aufnahme der Patienten in die Gruppe der peripher-vestibulären Erkrankungen erfolgte, sofern die folgenden Einschlusskriterien erfüllt wurden: Die Vorstellung des Patienten in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Universitätsklinikums Gießen musste aufgrund einer akuten Schwindelsymptomatik erfolgen. Zudem musste der Patient eine vollständige vKIT-Untersuchung und kalorische Prüfung innerhalb von 48h erhalten. Die Vollständigkeit der Untersuchung war gegeben, sofern alle sechs Bogengänge im vKIT gemessen wurden und die kalorische Prüfung mit jeweils einer Kalt- und Warmspülung beider Ohren durchgeführt worden war. Sofern zusätzlich eine SHIMP- oder VEMP-Untersuchung durchgeführt worden war, wurden diese Daten ebenfalls in die Studie aufgenommen.

Ein weiteres Einschlusskriterium für die Gruppe der peripher-vestibulären Erkrankungen war die abschließende Diagnose einer zum Zeitpunkt der Vorstellung akuten peripher-vestibulären Pathologie. Mögliche Diagnosen einer peripher-vestibulären Pathologie umfassten sowohl konkrete Diagnosen wie eine Neuritis vestibularis als auch unspezifische Diagnosen wie eine „Vestibulocochleäre Funktionsstörung“. In die Diagnosestellung der Patienten gingen alle zu dem Zeitpunkt erhobenen Befunde mit ein. Darunter fielen die Anamnese, klinische Untersuchung und alle durchgeführten apparativen oder bildgebenden Untersuchungen. Die abschließende Diagnose wurde soweit möglich an späteren Untersuchungen, Arztbriefen und Dokumentationen anhand der Datenbank des Universitätsklinikums Gießen überprüft. Falls sich im Rückblick Zweifel an der Diagnose einer peripher-vestibulären Pathologie ergaben, führte dies zum Ausschluss aus der Studie. Eine unzureichende Dokumentation oder die Nichterfüllung der oben genannten Einschlusskriterien führte

ebenfalls zum Ausschluss des Patienten aus der Studie. Neben den apparativen Untersuchungsergebnissen wurden das Alter und Geschlecht der Patienten erfasst.

## **2.2 Die kalorische Prüfung**

### 2.2.1 Technische Daten

Für die Durchführung und Auswertung der kalorischen Prüfung wurde die Software „Vestlab“ Version 5.05 der Firma GN Otometrics GmbH genutzt. Als Hardware wurde neben einem PC mit entsprechender Software die Videobrille VG40 einschließlich des Video CNG Analyser Moduls der Firma GN Otometrics GmbH und das Spülgerät „Variotherm plus“ der Firma ATMOS Medizin Technik GmbH & Co. KG verwendet.

### 2.2.2 Durchführung

Vor Beginn der kalorischen Prüfung wird bei jedem Patienten eine Otoskopie durchgeführt, um eine Trommelfellperforation, mechanische Hindernisse, andere Kontraindikationen oder mögliche Fehlerquellen auszuschließen. Ist die Otoskopie unauffällig, wird der Patient mit einem um 30° hochgelagerten Oberkörper (Hallpike-Lage) auf einer Untersuchungsliege in Rückenlage positioniert. Der Untersucher befestigt die Videobrille mit einem Gummiband fest am Kopf des Patienten, sodass diese nicht verrutscht und lichtdicht abschließt. Ein Auge des Patienten sollte nun in Echtzeit auf dem Bildschirm des PCs klar abgebildet und die Pupille durch die Software richtig erkannt worden sein. Ein Fadenkreuz zeigt die von der Software vermutete Position der Pupille an. Eventuell ist das Abschminken der Augen erforderlich, um eine optimale Einstellung zu erhalten. Um das gezielte Ablaufen der Spülflüssigkeit zu gewährleisten, werden Plastiktrichter unter den Ohren des Patienten positioniert. Der Patient wird aufgefordert während der Untersuchung ruhig zu liegen, die Augen weit zu öffnen und den Blick entspannt geradeaus zu richten. Nach der Vorbereitung des Patienten erfolgt die Aufnahme möglicher Spontannystagmen. Hierzu werden die Augenbewegungen des Patienten über 30s in Ruhe mit Hilfe der Videobrille aufgezeichnet. Die Auswertung der Nystagmen erfolgt automatisch durch die Software. Ist der mögliche Spontannystagmus berechnet, folgen die Spülungen der äußeren Gehörgänge des Patienten. Jedes Ohr wird dabei mit 44°C warmen und 30°C kalten Wasser gespült. Für die Temperaturregelung des Wassers, die Stärke des Wasserstrahls und die Anzeige der richtigen Spüldauer wurde das Spülgerät „Variotherm plus“ der Firma ATMOS verwendet. Die Reihenfolge der Spülungen richtet sich nach dem zuvor

gemessenen Spontannystagmus. Liegt kein oder ein Spontannystagmus nach links vor, so führt der Untersucher die Ohrspülungen in folgender Reihenfolge aus: Rechtes Ohr Warmspülung, linkes Ohr Warmspülung, linkes Ohr Kaltspülung, rechtes Ohr Kaltspülung. Ist ein Spontannystagmus zur rechten Seite vorhanden, so wird mit der Warmspülung der linken Seite begonnen. Dieser folgen die Kaltspülung des linken Ohres, die Kaltspülung des rechten Ohres und die Warmspülung des rechten Ohres. Ein Signalton zeigt den Beginn und das Ende der einzelnen Spülzeiten an, die Spülung selbst führt der Untersucher manuell durch. Nach der eigentlichen Spülung des Ohres werden die Augenbewegungen des Patienten 120s lang mithilfe der Videobrille aufgezeichnet. Um ein möglichst fehlerfreies Ergebnis zu erhalten, ist auf ein gutes Tracking der Pupille durch die Software zu achten. Falls nötig sollte der Patient wiederholt auf das weite Öffnen der Augen hingewiesen werden. Zudem hat der Untersucher die Möglichkeit über den Button „Pupille finden“ das Tracking der Pupille neu zu starten. Die Auswertung der Daten erfolgt automatisch durch die Software. Zwischen den einzelnen Spülungen wird eine Pause von 3-5 min eingehalten, um die gegenseitige Beeinflussung der einzelnen Spülungen zu vermeiden.

Die Studienteilnehmer wurden vor Beginn der Untersuchung über die Risiken der Untersuchung wie mögliche Verletzungen des Trommelfells, des äußeren Gehörgangs, vermehrtes Schwindelgefühl, Übelkeit oder Erbrechen aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zur Durchführung der Untersuchung. Die Durchführung der kalorischen Prüfung richtete sich nach den in der Bedienungsanleitung des Vestlab-Moduls der Firma GN Otometrics GmbH beschriebenen Empfehlungen (90).

### 2.2.3 Testbezogene Parameter

Die Auswertung der kalorischen Prüfung erfolgte softwaregestützt. Die Software bietet sowohl graphische als auch numerische Auswertungsmöglichkeiten. Eine manuelle Bearbeitung der Werte, wie z.B. das Löschen fehlerhafter oder das Markieren neuer Nystagmen durch den Untersucher, ist ebenfalls möglich.

In dieser Studie wird die Seitendifferenz (SD) auf Grundlage der GLP ( $SD_{GLP}$ ) als Parameter der kalorischen Prüfung ausgewertet. Die GLP beschreibt die Geschwindigkeit der langsamen Phase (GLP) der Nystagmen in Grad pro Sekunde, das Vorzeichen der GLP kodiert dabei die Richtung der Nystagmen. Ein negatives Vorzeichen ist einem linksgerichteten Nystagmus, ein positives Vorzeichen einem

rechtsgerichteten Nystagmus zugeordnet. Auf Basis des Betrages der durchschnittlichen GLP der einzelnen Ohrspülungen berechnet die Software die SD nach der Formel nach Jongkees wie folgt:

$$SD [\%] = \frac{(|WR| + |KR|) - (|WL| + |KL|)}{|WR| + |KR| + |WL| + |KL|} * 100$$

WR=Warmspülung, rechtes Ohr;  
 WL=Warmspülung, linkes Ohr;  
 KR=Kaltspülung, rechtes Ohr;  
 KL=Kaltspülung, linkes Ohr

Eine leichte Modifikation der Vorzeichen in der Formel nach Jongkees inkludiert die Richtungen und damit die Vorzeichen der Nystagmen:

$$SD[\%] = \frac{WR - KR + WL - KL}{WR - KR - WL + KL} * 100$$

Ein möglicher Spontannystagmus kürzt sich aus dieser Formel heraus, sodass das Ergebnis der Seitendifferenz durch einen möglichen Spontannystagmus nicht beeinflusst wird (90).

## 2.3 Der Videokopfimpulstest (vKIT)

### 2.3.1 Technische Daten

Für die Durchführung und Auswertung des vKIT wurde das System „ICS Impulse“ der Firma GN Otometrics GmbH mit der Software „OTOSuite Vestibular“ Version 4.0 und der monookulare „Video-Frenzelbrille“ verwendet. Über eine Hochgeschwindigkeitskamera wird das rechte Auge des Patienten mit einer Abtastrate von 250 Bildern pro Sekunde aufgezeichnet. Zusätzlich ist ein Gyroskop an der Videobrille befestigt, um die Geschwindigkeit der Kopfbewegung aufzuzeichnen.

### 2.3.2 Durchführung

Zu Beginn der Untersuchung wird der Patient gebeten sich mit dem Gesicht zur Wand auf einen Stuhl zu setzen. Auf der Wand befinden sich drei fest montierte Punkte, die senkrecht übereinanderstehen. Der Stuhl befindet sich in einem Abstand von ca. 1,5m zur Wand, um eine spätere Konvergenz der Augen bei Fixierung der Wandpunkte zu vermeiden. Ist der Patient richtig positioniert, befestigt der Untersucher die Videobrille mit einem Gummiband am Kopf des Patienten. Es ist auf einen festen Sitz der Videobrille zu achten, um Bewegungsartefakte während der Kopfimpulse zu vermeiden. Am Bildschirm lässt sich nun das aufgezeichnete rechte Auge des Patienten als

Graustufenbild erkennen. Ein Fadenkreuz zeigt die von der Software vermutete Position der Pupille an. Für die gezielte Einstellung der Pupille wird der Patient gebeten einen der drei fest montierten Punkte an der Wand zu fixieren. Dieser sollte sich in etwa auf Augenhöhe des Patienten befinden. Ziel ist es eine möglichst gut abgrenzbare und vollständige Abbildung der Pupille zu erhalten. Hierzu werden der Kontrast und die Abbildung der Pupille am PC manuell eingestellt. Eine unzureichende Einstellung kann zu Problemen beim Tracken der Pupille während der Kopfimpulse und somit zu falschen Ergebnissen führen. Bevor die eigentliche Untersuchung beginnen kann, muss die Videobrille kalibriert werden. Hierzu werden die entsprechenden Schritte der Software unter Verwendung des in die Videobrille integrierten Laser durchgeführt. Der Patient wird aufgefordert den Kopf gerade zu halten und nur mit den Augen den erscheinenden roten Laserpunkten zu folgen. Ist die Kalibrierung abgeschlossen, kann mit der Durchführung der Kopfimpulse begonnen werden. Der vollständige vKIT besteht aus der Messung aller sechs Bogengänge, die anhand der lateralen, LARP und RALP Ebene gemessen werden. Der Untersucher steht während der gesamten Untersuchung hinter dem Patienten und umfasst dessen Kopf mit beiden Händen. Das Band der Videobrille sollte hierbei nicht berührt werden, da bereits kleinste Bewegungen der Videobrille zu Bewegungsartefakten führen können. Der Patient wird aufgefordert seinen zuvor gewählten Punkt an der Wand während der Untersuchung zu fixieren.

Wird der laterale vKIT gemessen, so hält der Untersucher den Kopf des Patienten von oben mit den flachen Händen fest. Die Durchführung des Kopfimpulses erfolgt durch eine kurze, passive und abrupte Drehung des Kopfes des Patienten um 10-20° in horizontaler Richtung. Dabei sollte die Richtung der Kopfdrehung für den Patienten unvorhersehbar sein. Dieser Vorgang wird wiederholt, bis die gewünschte Anzahl an Kopfimpulsen für jede Seite erreicht ist. Die Software zeigt fehlerhafte Kopfimpulse an und schließt diese aus der Auswertung aus. Ziel ist es für jeden Bogengang mindestens zehn akzeptierte Kopfimpulse vorliegen zu haben.

Die Messungen der LARP und RALP Ebenen erfolgen nach demselben Prinzip, allerdings mit einer anderen Handhaltung des Untersuchers und in einer anderen Bewegungsachse. Zur Messung der LARP Ebene wird der Kopf des Patienten um 35° bis 45° nach rechts, zur Messung der RALP Ebene um 35° bis 45° nach links gedreht. Über die Software bekommt der Untersucher eine visuelle Rückmeldung, ob der Kopf

des Patienten ausreichend gedreht ist. In dieser Position hält der Untersucher den Kopf des Patienten mit der einen Hand unter dem Kinn, mit der anderen von oben am Kopf fest. Nun wird der Kopf des Patienten in der gleichen Art und Weise, aber in vertikaler Richtung vom Untersucher ausgelenkt. Der Patient wird weiterhin aufgefordert den ausgewählten Punkt an der Wand zu fixieren.

Die Studienteilnehmer wurden über den Ablauf und die Risiken der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zur Durchführung der Untersuchung. Mögliche Kontraindikationen wie eine Halswirbelsäulenerkrankung wurden ausgeschlossen. Die Durchführung des vKIT richtete sich nach den in der Bedienungsanleitung des ICS-Impulse Systems der Firma GN Otometrics GmbH beschriebenen Empfehlungen (74)

### 2.3.3 Testbezogene Parameter

Die Auswertung des vKIT erfolgt softwaregestützt. Sofern die Software einen Kopfimpuls als fehlerhaft interpretiert, wird dieser von der Software nicht akzeptiert und geht dementsprechend nicht in die Auswertung mit ein. Neben den numerischen Parametern bietet das Programm eine ausführliche visuelle Beurteilung der Kopfimpulse. In dieser Studie wurden die numerischen Parameter Gain und die relative Gain-Asymmetrie (GA) ausgewertet. Die visuelle Beurteilung der Kopfimpulse und der Sakkaden ging in die Diagnosestellung der Patienten mit ein, wurde jedoch nicht als vergleichender Parameter zwischen den Gruppen verwendet.

Der Parameter Gain gibt den Quotienten aus der Augen- und Kopfbewegung während des Kopfimpulses an. In einem ersten Schritt berechnet die Software den Gain für jeden Kopfimpuls eines Bogengangs. In einem zweiten Schritt werden aus diesen Einzelwerten ein Mittelwert mit Standardabweichung für jeden Bogengang berechnet. Wird im Folgenden der Gain betrachtet, so wird Bezug auf die Mittelwerte der entsprechenden Bogengänge genommen (74).

Die relative Gain-Asymmetrie (GA) gibt das Verhältnis des Gain zwischen den Bogengängen der linken und rechten Seite innerhalb eines Patienten an. So wird beispielsweise bei der Berechnung der lateralen GA der Gain des linken lateralen Bogengangs mit dem Gain des rechten lateralen Bogengangs verglichen. Für die Berechnung der GA gilt die Formel nach Newman-Toker/Mantokoudis (74):

$$GA [\%] = \left(1 - \frac{\text{niedrigerer Gain}}{\text{größerer Gain}}\right) * 100$$

Die GA als Einzelparameter gibt keinen Aufschluss über die Seite der Pathologie. In Kombination mit dem jeweiligem Gain der entsprechenden Bogengänge lässt sich die Seite der möglichen Pathologie allerdings schnell beurteilen.

## **2.4 Der Suppressions-Videokopfimpulstest (SHIMP)**

### **2.4.1 Technische Daten**

Der Suppressions-Video-Kopfimpulstest wurde mit derselben Hard- und Software wie der vKIT durchgeführt (siehe Kapitel 2.3.1).

### **2.4.2 Durchführung**

Die Untersuchungs Vorbereitung gleicht der des vKIT einschließlich der Kalibrierung des Systems (siehe Kapitel 2.3.2). Für den Untersucher ist die Durchführung des SHIMP gleich der Durchführung des lateralen vKIT. Der Patient fixiert bei der SHIMP-Untersuchung allerdings keinen festmontierten Punkt, sondern wird aufgefordert einen sich mit der Videobrille bewegenden Laserpunkt an der Wand zu fixieren. Der Laserpunkt wird von dem in die Videobrille integrierten Laser erzeugt. Am Ende der Untersuchung sollten auch hier für jeden lateralen Bogengang zehn akzeptierte Kopfimpulse vorliegen. Die Durchführung des SHIMP richtete sich nach den in der Bedienungsanleitung des ICS-Impulse Systems der Firma GN Otometrics GmbH beschriebenen Empfehlungen (74)

### **2.4.3 Testbezogene Parameter**

Für die Auswertung des SHIMP wurden der Gain und die relative Gain-Asymmetrie verwendet. Beide Parameter wurden, wie im Kapitel 2.3.3 beschrieben, von der Software berechnet.

## **2.5 Vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMPs)**

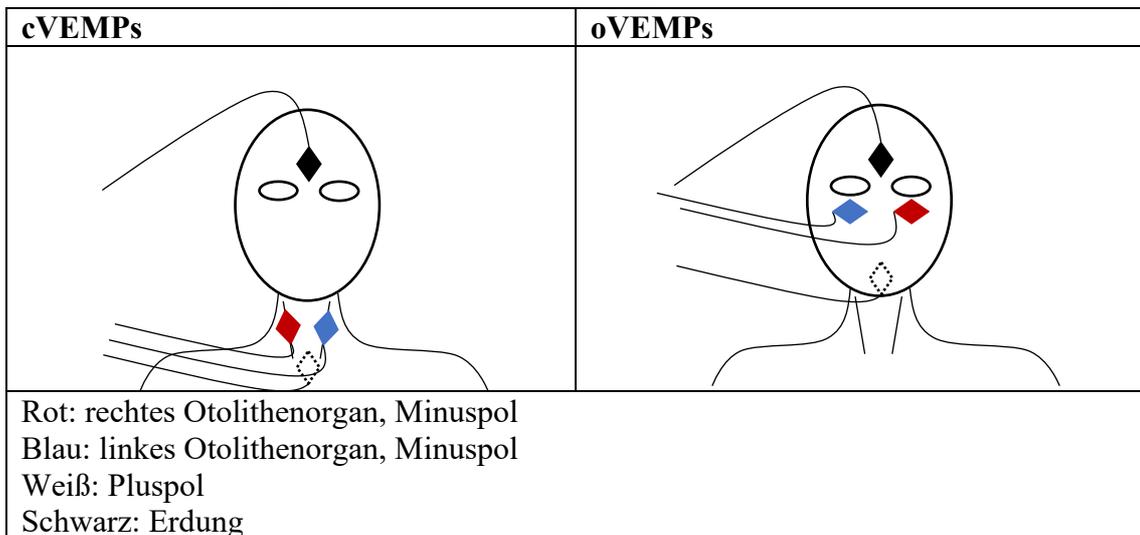
### **2.5.1 Technische Daten**

Für die Messung der zervikalen (cVEMPs) und okulären (oVEMPs) vestibulär evozierten myogenen Potentiale wurde das VEMP-Modul der Firma Interacoustics A/S verwendet. Dieses beinhaltet die Eclipse-Hardware inklusive des EPA-Vorverstärkers und dem EPA4-Kabelkollektors und die Software OtoAccess inklusive des entsprechenden VEMP-Softwaremoduls.

## 2.5.2 Durchführung

Für die Untersuchung der VEMPs müssen zunächst vier kleine selbstklebende Elektroden am Kopf des Patienten platziert werden. Vor der Platzierung der Elektroden sollten die entsprechenden Hautstellen mit einem leitfähigen Gel vorbehandelt werden. Die Lokalisationen der Elektroden unterscheidet sich je nach Untersuchung (vgl. Abb. 1). Bei Messung der cVEMPs wird beidseitig eine Elektrode auf den Muskelbauch des Sternocleidomastoideus geklebt. Zudem befestigt der Untersucher eine Elektrode auf der Stirn und eine am bzw. knapp unterhalb des Jugulums des Patienten. Bei Messung der oVEMPs wird jeweils eine Elektrode knapp unterhalb der Augen und eine am Kinn des Patienten angebracht. Es wird das Muskelpotenzial des Musculus obliquus inferior abgeleitet. Sind alle Hautstellen vorbehandelt und die Elektroden entsprechend befestigt, müssen diese seitenrichtig verkabelt werden (vgl. Abb. 1). Wichtig ist, dass bei Messung der oVEMPs die Muskelantwort kontralateral erfolgt und die Kabel an den Elektroden dementsprechend seitenverkehrt angebracht werden müssen:

Abb. 1: Verkabelung der Elektroden bei Messung der c- und oVEMPs



Sind die Kabel angeschlossen wird über den EPA-Vorverstärker die Impedanz der Oberflächenelektroden eingestellt. Diese sollte unter 5 kOhm liegen, eine grüne LED zeigt die erfolgreiche Installation jeder Oberflächenelektrode an. Sind die Oberflächenelektroden erfolgreich installiert, wird der Patient gebeten die Ohrstöpsel seitenrichtig und gut abschließend in den Ohren zu platzieren. Während der Untersuchung muss eine Vorspannung der Muskulatur vorliegen. Diese wird bei der Untersuchung der cVEMPs durch eine maximale Drehung des Kopfes zur

kontralateralen Seite der Messung erreicht, werden die oVEMPs gemessen, wird der Patient gebeten während der Untersuchung den Blick maximal nach oben zu richten. Hat der Patient die entsprechende Position eingenommen wird auf dem PC-Bildschirm die aktuelle EMG-Aktivität über ein visuelles Biofeedback angezeigt. Vor Beginn der Messung der cVEMPs ist der definierte EMG-Aktivitätsbereich über Pfeiltasten so einzustellen, dass die aktuelle EMG-Antwort im grünen Bereich liegt. Bei Messung der oVEMPs ist die Bio-Feedback-Funktion deaktiviert. Für die eigentliche Messung wählt der Untersucher die Testseite und die Intensität des akustischen Reizes aus. Die Messung der VEMPs erfolgt daraufhin automatisch. In unserer Studie wurde eine Intensität von 100 dB nHL mit einer Frequenz von 500Hz gewählt. Das Ergebnis der gemessenen Muskelantwort wird dem Untersucher graphisch in einer Kurve dargestellt. Die Bewertung dieser Kurven hinsichtlich der Auslösbarkeit der VEMPs und dem Setzen der Latenzpunkte obliegt dem Untersucher. Eine mehrfache Messung der VEMPs kann v.a. bei Messung der oVEMPs die Entscheidung hinsichtlich der Auslösbarkeit erleichtern.

Die Studienteilnehmer wurden über den Ablauf und die Risiken der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zur Durchführung der Untersuchung. Mögliche Kontraindikationen wie eine Erkrankung des muskuloskelettalen Systems des Hals-Kopf-Bereichs wurden ausgeschlossen. Die Durchführung der VEMP-Untersuchung richtete sich nach den in der Bedienungsanleitung des VEMP-Moduls der Firma Interacoustics beschriebenen Empfehlungen (91).

### 2.5.3 Testbezogene Parameter

Als Parameter für die Auswertung der VEMPs wurde in dieser Studie deren Auslösbarkeit auf der linken und rechten Seite genutzt. Die VEMPs galten als positiv, sofern die typischen EMG-Veränderungen nach bestimmten Latenzzeiten nachgewiesen werden konnten. So sollte bei den cVEMPs ein positives Potenzial nach 13ms (P13) und ein negatives Potenzial nach 23ms (N23) auftreten. Die oVEMPs sind durch ein negatives Potenzial nach 10ms (N10) und einem positiven Potenzial nach einer Latenz von 15ms (P15) definiert. Die Latenzzeiten können je nach Individuum von den oben genannten Richtwerten abweichen. Ob die vorliegenden Schwankungen der Muskelpotenzials einem VEMP entsprechen, entscheidet abschließend der Untersucher. Die Auslösbarkeit der VEMPs wurde von zwei erfahrenen Untersuchern unabhängig voneinander bewertet.

## 2.6 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung der Studie wurde das Statistikprogramm R in der Version 3.5.1 verwendet (92).

Im Rahmen einer deskriptiven Statistik wurden die einzelnen Parameter zunächst mithilfe des Package 'Hmisc' auf ihre Eignung hinsichtlich einer aussagekräftigen Schwindeldiagnostik untersucht (93). Neben den testbezogenen Parametern der apparativen Untersuchungsverfahren wurden das Alter und Geschlecht der Studienteilnehmer als mögliche Einflussfaktoren erfasst und ausgewertet. Die deskriptive Auswertung der Parameter umfasste zunächst die Berechnung des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Medians und des unteren und oberen Quartils, bzw. die Angabe der relativen Häufigkeiten, sofern es sich um einen nominalskalierten Parameter handelte.

Neben der deskriptiven Statistik wurde für jeden Parameter ein statistischer Test durchgeführt, um die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen zu prüfen. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha=0.05$  festgelegt. Abhängig von der Skalierung der Parameter und der Anzahl der Gruppen, die miteinander verglichen wurden, wurde ein Pearson- $\chi^2$ -Test, Wilcoxon-Rangsummentest oder Kruskal-Wallis-Test angewendet. Dabei handelt es sich ausschließlich um nichtparametrische Tests, da die Sicherheit auf eine Normalverteilung der Parameter nicht immer gegeben war. Sofern ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt worden ist, schloss sich diesem eine Post-Hoc-Analyse des Parameters an, um einen differenzierteren Eindruck über die Unterschiede der zentralen Tendenzen zwischen den einzelnen Gruppen zu erhalten. Als statistischer Test wurde hierbei der zweiseitige Wilcoxon-Rangsummentest verwendet. Dabei wurden die p-Werte der Post-Hoc-Analyse nach der Bonferroni-Methode für multiples Testen für jeden einzelnen Parameter, d.h. für jeden Bogengang separat adjustiert, um eine Alphafehler-Kumulierung zu verhindern. Auf eine variablenübergreifende Adjustierung der p-Werte wurde verzichtet.

Die diagnostische Aussagekraft der einzelnen Parameter bzw. des kombinierten Einsatzes mehrerer Parameter desselben und verschiedener apparativer Untersuchungsverfahren (Kalorik, vKIT, SHIMP, VEMPs) wurde anhand der Zielparame-ter Sensitivität (SEN), Spezifität (SPE), positiver (PPV) und negativer prädiktiver Wert (NPV) bewertet. Eine Zunahme der Zielparame-ter SEN, SPE, PPV

und NPV wurde dabei als diagnostischer Zugewinn gewertet. Die Grenzwerte zur Definition eines pathologischen Tests orientierten sich an den Grenzwerten aus der Literatur oder wurden auf Basis der eigenen Daten anhand einer ROC-Kurven-Analyse ermittelt. Neben den Zielparametern SEN, SPE, PPV und NPV wurde bei den Patienten erfasst, wie häufig das diagnostische Testverfahren eine von der diagnostizierten Seite abweichende Seitenpathologie oder einen bilateralen Ausfall des Vestibularorgans anzeigte. Die Anzeige eines bilateralen Ausfall des Vestibularorgans durch das Testverfahren wurde bei der Auswertung als positiver, d.h. pathologischer Test gewertet, die Anzeige einer von der diagnostizierten Seite abweichende Seitenpathologie als negativer, d.h. physiologischer Test. Diese Einteilung diente dazu eine falsch hohe Sensitivität der Testverfahren zu vermeiden.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Studienkollektiv

Die Studie umfasst eine Stichprobe von 42 gesunden Probanden in Gruppe 1 und 40 peripher-vestibulär erkrankten Patienten in Gruppe 2. Tabelle 1 zeigt die absoluten Häufigkeiten der einzelnen Diagnosen innerhalb der Gruppe 2 abhängig von der diagnostizierten Seite der Pathologie. In unserem Studienkollektiv befindet sich kein Patient mit einer diagnostizierten bilateralen Vestibulopathie.

*Tab. 1: Diagnosen der peripher-vestibulär erkrankten Patienten (Gruppe2)*

	<b>Pathologie rechts <i>n=19</i></b>	<b>Pathologie links <i>n=21</i></b>	<b>Insgesamt <i>n=40</i></b>
Neuritis vestibularis	7	10	17
Vestibulocochleäre Funktionsstörung	8	4	12
Vestibuläre Funktionsstörung	3	6	9
Vestibularisschwannom	1	1	2

*„n“ gibt die Anzahl gültiger Datensätze jeder Gruppe an.*

Insgesamt waren 19 Patienten mit einem Ausfall des rechten, 21 Patienten mit einem Ausfall des linken Vestibularorgans diagnostiziert. Eine Neuritis vestibularis wurde mit insgesamt 42,5% am häufigsten diagnostiziert. Bei über der Hälfte der Patienten wurde eine „Vestibuläre -“ oder „Vestibulocochleäre Funktionsstörung“ diagnostiziert. Diese Diagnosegruppen umfassen Patienten, die peripher-vestibuläre bzw. peripher-vestibuläre und cochleäre Symptome aufwiesen, allerdings ohne spezifische Diagnose blieben. Wie bereits in Kapitel 1 beschrieben, ist die differentialdiagnostische Beurteilung von peripher vestibulären Erkrankungen teilweise komplex, sodass sich die abschließende Diagnose häufig erst im Verlauf der Erkrankung ergibt. Eine erste Beschreibung der Symptomatik durch unspezifische Diagnosen wie die Vestibuläre bzw. Vestibulocochleäre Funktionsstörung erscheint somit sinnvoll.

Um die Vergleichbarkeit der Gruppen bewerten zu können, wurden Geschlecht und Alter aller Studienteilnehmer ausgewertet. Einen Überblick über diese Parameter gibt Tabelle 2:

Tab. 2: Alter und Geschlecht der Probanden und Patienten

	<b>Probanden n=42</b>	<b>Patienten n=40</b>	<b>p-Wert</b>
Geschlecht			0.28 <sup>1</sup>
männlich	0.36 <sup>15</sup> / <sub>42</sub>	0.48 <sup>19</sup> / <sub>40</sub>	
weiblich	0.64 <sup>27</sup> / <sub>42</sub>	0.52 <sup>21</sup> / <sub>40</sub>	
Alter [Jahre]	22.0 23.0 25.0 24.2 ± 3.9	38.5 49.5 62.2 50.5 ± 17.2	<0.001 <sup>2</sup>

*Die relativen Häufigkeiten nominalskaliertter Variablen sind in Prozent und als Bruchzahl dargestellt. Für kontinuierliche Variablen repräsentieren a b c das untere Quartil a, den Median b und das obere Quartil c. Zusätzlich wird der Mittelwert ± eine Standardabweichung angegeben. „n“ gibt die Anzahl gültiger Datensätze jeder Gruppe an. Verwendete statistische Tests: <sup>1</sup>Pearson Chi-Quadrat-Test; <sup>2</sup>Wilcoxon-Rangsummen-Test.*

Mit 27 Frauen und 15 Männern nahmen unter den Probanden mehr Frauen als Männer an der Studie teil. Die Geschlechterverteilung der Patienten lag bei 21 Frauen und 19 Männern. Ein Pearson Chi-Quadrat-Test ergab keinen Anhalt für einen signifikanten Unterschied der Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen. Mit einer Altersspanne von 20 bis 38 Jahren lag der Median des Alters bei den Probanden bei 23 Jahren. Die Altersspanne der Patienten reichte von 16 bis 80 Jahre mit einem Mittelwert von 50.5 ± 17 Jahre. Hinsichtlich des Alters zeigte der Wilcoxon-Rangsummen-Test einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p < 0.001$ ), sodass das Alter als möglicher Einflussfaktor auf die Ergebnisse der Gruppen diskutiert werden muss (siehe Kapitel 4.3.1).

### 3.2 Auswertung der kalorischen Prüfung

Die kalorische Prüfung wurde bei 41 Probanden und 40 Patienten durchgeführt. Lediglich bei einem Probanden war die Durchführung der kalorischen Prüfung aufgrund vermehrten Cerumen nicht möglich. Tabelle 3 zeigt die Auswertung der kalorischen Prüfung anhand der Seitendifferenz berechnet auf Grundlage der GLP der kalorischen Nystagmen ( $SD_{GLP}$ ):

Tab. 3: Auswertung der kalorischen Prüfung

	N	Probanden n=41	Patienten n=40	p-Wert
SD <sub>GLP</sub> [%]	81	4.0 9.0 13.1 11.4 ± 10.6	31.4 45.8 67.2 48.2 ± 26.1	<0.001

*a b c repräsentieren das untere Quartil a, den Median b und das obere Quartil c. Zusätzlich wird der Mittelwert ± eine Standardabweichung angegeben. „N“ gibt die Anzahl gültiger Datensätze für jede Variable, „n“ die für jede Gruppe an.*

*Verwendete statistische Tests: Wilcoxon-Rangsummen-Test.*

*SD<sub>GLP</sub>= auf Grundlage der GLP der kalorischen Nystagmen berechnete Seitendifferenz*

Die Patienten erreichten mit einem Median von 45.8% eine deutlich höhere SD<sub>GLP</sub> als die Probanden mit einem Median von 9.0%. Zudem zeigte sich keine Überlappung des oberen Quartils der Probanden (13.1%) mit dem unteren Quartil der Patienten (31.4%). Dies lässt eine gute Unterscheidbarkeit der Gruppen anhand des Parameter SD<sub>GLP</sub> vermuten. Hinsichtlich der Streuung der SD<sub>GLP</sub> war diese in der Gruppe der Patienten höher. So lag der Interquartilsabstand der Patienten bei knapp 36%, der der Probanden hingegen bei gut 9%. Ein Wilcoxon-Rangsummentest zeigte einen hoch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen für die zentralen Tendenzen der SD<sub>GLP</sub> (p<0.001).

### 3.2.1 SEN, SPE, PPV, NPV

Tabelle 4 zeigt die Sensitivität, Spezifität, den positiven und negativen prädiktiven Wert der kalorischen Prüfung auf Basis der SD<sub>GLP</sub>. Die kalorische Prüfung galt als pathologisch und somit positiv, wenn die Seitendifferenz Werte kleiner (-25%) oder größer 25% annahm. Eine SD<sub>GLP</sub> < (-25%) zeigt eine Pathologie auf der rechten, eine SD<sub>GLP</sub> > 25% eine Pathologie auf der linken Seite an.

Tab. 4: Kalorik: Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert

	SEN [%]	SPE [%]	PPV [%]	NPV [%]
SD <sub>GLP</sub>	78	85	84	80

*Dargestellt sind die Sensitivität (SEN), Spezifität (SPE), der positive (PPV) und negative prädiktive Wert (NPV) der kalorischen Prüfung angegeben in %.*

Für die kalorische Prüfung ergab sich eine Sensitivität von 78% und eine Spezifität von 85%. Der positive prädiktive Wert lag bei 84%, der negative prädiktive Wert bei 80%. Sofern die Kalorik eine Pathologie bei einem Patienten anzeigte, so stimmte die Seite der Pathologie zu 100% mit der diagnostizierten Seite überein. Ein bilateraler Ausfall des Vestibularorgans wurden nach den Diagnosekriterien des „Classification Committee of the Bárány Society“ definiert und lag demnach vor, sofern die Summe der Warm- und Kaltspülung auf jeder Seite jeweils <6°/s war (65). In unserem Studienkollektiv

erfüllte kein Studienteilnehmer die Bedingungen für eine bilaterale Vestibulopathie in der kalorischen Prüfung.

Insgesamt zeigte sich die kalorische Prüfung als geeignetes Untersuchungsverfahren, um zwischen der Gruppe der Gesunden und Kranken zu unterscheiden. Die Patienten zeigten signifikant höhere Werte für die Seitendifferenz als die Probanden, die Streuung der  $SD_{GLP}$  war in der Gruppe der Patienten höher. Bei einer alleinigen Untersuchung der Studienteilnehmer mit der kalorischen Prüfung wären in diesem Studienkollektiv allerdings 22% der Patienten als gesund und 15% der Gesunden als krank eingestuft worden.

### **3.3 Auswertung des vKIT**

Der vollständige Videokopfimpulstest wurde bei allen Studienteilnehmern durchgeführt, dies entsprach einer Stichprobe von 42 Probanden und 40 Patienten. Für die Analyse der Daten des vKIT wurde die Gruppe der Patienten in zwei Untergruppen unterteilt. Es wurde unterschieden, ob sich der untersuchte Bogengang auf der pathologischen (Gruppe 2a) oder gesunden (Gruppe 2b) Seite des Patienten befand. Betrachtet man beispielsweise die Bogengänge der rechten Seite, so waren 19 Patienten der Gruppe 2a „pathologisches Ohr“ und 21 Patienten der Gruppe 2b „gesundes Ohr“ zugeordnet. Bei Betrachtung der linken Bogengänge war die Patientenanzahl der beiden Gruppen dementsprechend umgekehrt.

#### **3.3.1 Gain**

Einen Überblick über den Gain der einzelnen Bogengänge der Probanden und Patienten gibt Tabelle 5.

Der rechte laterale Bogengang (RL) erreichte in allen Gruppen einen höheren Gain als der linke laterale Bogengang (LL). Der Abstand zwischen den Medianen des RL und LL innerhalb der Gruppen reichte von 0.07 bei den Probanden (Gruppe 1) und in der Gruppe des gesunden Ohrs der Patienten (Gruppe 2b) bis 0.3 in der Gruppe des pathologischen Ohrs der Patienten (Gruppe 2a). Zudem zeigte sich, dass die Mediane der drei Gruppen für den RL mit einer maximalen Differenz von 0.08 näher zusammen lagen als die Mediane des LL mit einer maximalen Differenz von 0.31. Dies könnte auf eine schlechtere Unterscheidbarkeit der Gruppen durch den RL hindeuten.

Tab. 5: Auswertung des vKIT: Gain

BG	N	Probanden (Gruppe 1)	Patienten, pathologisches Ohr (Gruppe 2a)	Patienten, gesundes Ohr (Gruppe 2b)	p-Wert
		<i>n=42</i>	<i>n=19/n=21</i>	<i>n=21/n=19</i>	
RL	82	0.94 0.98 1.00 0.98 ± 0.07	0.52 0.90 0.98 0.76 ± 0.36	0.81 0.92 1.02 0.95 ± 0.21	0.008
LL	82	0.88 0.91 0.95 0.92 ± 0.07	0.45 0.60 0.69 0.61 ± 0.28	0.80 0.85 0.96 0.91 ± 0.25	<0.001
RA	82	0.85 0.92 0.96 0.91 ± 0.13	0.38 0.62 0.75 0.58 ± 0.25	0.69 0.84 0.97 0.82 ± 0.24	<0.001
LA	82	0.80 0.84 0.88 0.83 ± 0.09	0.35 0.57 0.72 0.54 ± 0.30	0.58 0.72 0.84 0.71 ± 0.25	<0.001
RP	82	0.67 0.72 0.76 0.72 ± 0.07	0.50 0.63 0.77 0.62 ± 0.19	0.65 0.70 0.84 0.72 ± 0.19	0.14
LP	82	0.85 0.90 0.97 0.91 ± 0.10	0.82 0.88 0.99 0.89 ± 0.25	0.68 0.77 0.92 0.79 ± 0.23	0.06

Dargestellt ist der Gain des vKIT aller sechs Bogengänge. *a b c* repräsentieren das untere Quartil *a*, den Median *b* und das obere Quartil *c*. Zusätzlich wird der Mittelwert ± eine Standardabweichung angegeben. „N“ gibt die Anzahl gültiger Datensätze für jede Variable, „n“ die für jede Gruppe an.

Verwendeter statistischer Test: Kruskal-Wallis-Test.

BG = Bogengang; RL = rechts lateral; LL = links lateral; RA = rechts anterior; LA = links anterior; RP = rechts posterior; LP = links posterior

Die anterioren Bogengänge wiesen im Durchschnitt einen niedrigeren Gain auf, als die lateralen Bogengänge derselben Seite. Der Gain des rechten anterioren Bogengangs (RA) war auch hier in jeder Gruppe durchschnittlich höher als der des linken anterioren Bogengangs (LA). Allerdings betrug der Abstand der Mediane zwischen RA und LA innerhalb der Gruppen maximal 0.12 (Gruppe 2b: Patienten, gesundes Ohr).

Anders als bei den lateralen und anterioren Bogengängen zeigte der rechte posteriore Bogengang (RP) in allen Gruppen einen niedrigeren Gain als der linke posteriore Bogengang (LP). In der Gruppe der Probanden erreichte der RP mit einem Median von 0.72 im Vergleich zu den anderen Bogengängen (0.84 bis 0.98) den niedrigsten Wert. Die Mediane der einzelnen Gruppen lagen für die Parameter RP und LP relativ eng zusammen. So ergab sich ein maximaler Abstand der Mediane zwischen den Gruppen von 0.09 (RP) und 0.13 (LP).

Insgesamt lag der Gain des gemessenen Bogengangs durchschnittlich höher, wenn dieser sich auf der gesunden anstatt auf der pathologischen Seite des Patienten befand. Lediglich der LP bildete hier eine Ausnahme. Bei allen Bogengängen erreichte die Gruppe der Probanden den höchsten Gain. Mit Ausnahme des LP war der Gain in der Gruppe des pathologischen Ohrs der Patienten am niedrigsten. Die Probanden wiesen für jeden Bogengang die geringste Streuung des Gain auf. Der Interquartilsabstand reichte hier von 0.06 (RL) bis 0.12 (LP). Im Gegensatz dazu zeigten sich in der Gruppe der Patienten Interquartilsabstände von 0.16 (LL, Gruppe 2b) bis 0.46 (RL, Gruppe 2a). Dabei lag der Interquartilsabstand, mit Ausnahme des LP, in der Gruppe der pathologischen Seite der Patienten immer höher als in der Gruppe der gesunden Seite der Patienten.

Für die lateralen und anterioren Bogengänge konnte mit Hilfe eines Kruskal-Wallis-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. Hinsichtlich der posterioren Bogengänge ergab sich kein Hinweis auf einen signifikanten Unterschied der Gruppen.

### 3.3.1.1 Post-Hoc-Analyse

Um einen differenzierteren Eindruck über die Unterschiede der zentralen Tendenzen zwischen den einzelnen Gruppen zu erhalten, wurde im Anschluss an den Kruskal-Wallis-Test eine Post-Hoc-Analyse des Gain durchgeführt. Der Kruskal-Wallis-Test testet lediglich, ob sich die zentralen Tendenzen mehrerer unabhängiger Stichproben gleichen und kann allein keine Aussage darüber treffen zwischen welchen Stichproben genau die möglichen Unterschiede liegen. In die Post-Hoc-Analyse gingen lediglich die lateralen und anterioren Bogengänge mit ein, da der Kruskal-Wallis-Test für die posterioren Bogengänge bereits keinen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied der Gruppen ergab.

Als statistischer Test wurde ein zweiseitiger Wilcoxon-Rangsummentest verwendet. Um eine Alphafehler-Kumulierung zu verhindern, wurden die p-Werte nach der Bonferroni-Methode für multiples Testen für jede einzelne Variable, d.h. für jeden Bogengang einzeln, adjustiert. Auf eine variablenübergreifende Adjustierung der p-Werte wurde verzichtet. Tabelle 6 zeigt die adjustierten p-Werte der lateralen und anterioren Bogengänge, die drei Gruppen der Gain-Analyse (Gruppe 1: Probanden; Gruppe 2a: Patienten, gesundes Ohr; Gruppe 2b: Patienten, pathologisches Ohr) wurden

gegeneinander getestet. Auf Grund der geringen Stichprobe darf die Post-Hoc-Analyse nur als Verfahren zur Bewertung eines Trends angesehen werden und kann nur eingeschränkt Aussagen über die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen tätigen.

*Tab. 6: Auswertung des vKIT: Post-Hoc Analyse des Gain*

BG	N	Probanden	Patienten,	Probanden
		vs	gesundes Ohr	vs
		Patienten,	Patienten,	Patienten,
		pathologisches Ohr	pathologisches Ohr	gesundes Ohr
RL	82	<i>0.016</i>	0.339	0.225
LL	82	<i>0.003</i>	<i>0.001</i>	0.212
RA	82	<i>0.004</i>	<i>0.010</i>	0.446
LA	82	<i>0.019</i>	0.122	<i>0.036</i>

*Dargestellt sind die nach der Bonferroni-Korrektur adjustierten p-Werte. P-Werte unterhalb des Signifikanzniveaus von  $\alpha = 0.05$  sind kursiv dargestellt. Verwendete statistische Tests: zweiseitiger Wilcoxon-Rangsummentest. „N“ gibt die Anzahl gültiger Datensätze jeder Variable an. BG = Bogengang; RL = rechts lateral; LL = links lateral; RA = rechts anterior; LA = links anterior*

Die Post-Hoc-Analyse zeigte einen signifikanten Unterschied der lateralen und anterioren Bogengänge zwischen den Probanden und der Gruppe des pathologischen Ohrs der Patienten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Probanden für die anterioren und lateralen Bogengänge einen signifikant höheren Gain erreichten als die Patienten auf ihrer pathologischen Seite.

Verglich man innerhalb der Patienten die Gruppe 2b (gesundes Ohr) mit der Gruppe 2a (pathologisches Ohr), zeigte sich für den LL und RA ein signifikanter Unterschied, für den RL und LA ergab sich hingegen kein Hinweis auf einen signifikanten Unterschied. Dies könnte andeuten, dass der RL und LA schlechter in der Zuordnung zwischen gesunder und pathologischer Seite sein könnten als der entsprechende kontralaterale Bogengang (LL und RA). Insbesondere der RL scheint in Zusammenschau mit der deskriptiven Statistik nicht hinreichend zwischen gesunder und kranker Seite der Patienten unterscheiden zu können.

Zwischen den Probanden und der gesunden Seite der Patienten ergab sich bis auf den LA ( $p=0.036$ ) kein Hinweis auf einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Die Signifikanz dieses Unterschiedes des LA sollte hier auf Grund des geringen Abstandes zum Signifikanzniveau und unter Berücksichtigung der kleinen Stichprobe sehr kritisch betrachtet werden.

### 3.3.1.2 SEN, SPE, PPV, NPV

Die Definition eines pathologischen Gain orientierte sich an den empfohlenen Grenzwerten für das vKIT-System der Firma GN Otometrics GmbH (74). Die lateralen Bogengänge galten somit ab einem Gain  $< 0.8$  als pathologisch, die anterioren und posterioren Bogengänge ab einem Gain  $< 0.7$ . Das Testergebnis war negativ, wenn die entsprechenden Bogengänge auf der pathologischen Seite des Patienten einen Gain  $\geq$  des entsprechenden Grenzwertes aufwiesen. In der Gruppe der Probanden mussten die Bogengänge beider Seiten als gesund angezeigt werden, um ein negatives Testergebnis zu erhalten.

*Tab. 7: vKIT, Gain: Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert*

	SEN [%]	SPE [%]	PPV [%]	NPV [%]
Gain <sub>lat</sub>	65	100	100	75
Gain <sub>ant</sub>	70	90	88	76
Gain <sub>post</sub>	38	57	45	49

*Dargestellt sind die Sensitivität (SEN), Spezifität (SPE), der positive (PPV) und negative prädiktive Wert (NPV) des Gain der lateralen (Gain<sub>lat</sub>), anterioren (Gain<sub>ant</sub>) und posterioren (Gain<sub>post</sub>) Bogengänge des vKIT angegeben in %.*

Die Sensitivität des Gain<sub>lat</sub> lag mit 65% niedriger als die der Kalorik (78%). Die Spezifität und der positive prädiktive Wert lagen mit 100% hingegen über den Werten der Kalorik (SPE=85%, PPV=84%). Der Gain<sub>lat</sub> zeigte in der Gruppe der Patienten 0mal die falsche Seite als pathologisch an, ein Patient erfüllt die Kriterien des „Classification Committee of the Bárány Society“ für eine bilaterale Vestibulopathie, wonach der Gain beider lateraler Bogengänge für diesen Patientin unter 0.6 lag (65). Zudem ergaben sich in der Gruppe der Patienten Unterschiede hinsichtlich der Richtig-positiv-Rate des RL und LL. Mit 81% ( $^{17}/_{21}$ ) wurde die linke Seite deutlich häufiger korrekt als pathologisch angezeigt als die rechte Seite mit 47% ( $^9/_{19}$ ). Bei den falsch negativen Ergebnissen war das Verhältnis dementsprechend umgekehrt: Bei 53% ( $^{10}/_{19}$ ) der Patienten übersah der Test eine Pathologie auf der rechten, in 19% ( $^4/_{21}$ ) der Fälle eine Pathologie auf der linken Seite.

Mit 70% lag die Sensitivität des Gain<sub>ant</sub> niedriger als die der Kalorik (78%), jedoch höher als die des Gain<sub>lat</sub> (65%). In der Gruppe der Patienten wurde für den Gain<sub>ant</sub> eine

linksseitige Pathologie mit 71% ( $^{15}/_{21}$ ) ähnlich häufig korrekt angezeigt wie eine rechtsseitige Pathologie mit 68% ( $^{13}/_{19}$ ). Auffällig war jedoch, dass der Gain<sub>ant</sub> bei 10% der Patienten ( $^4/_{40}$ ) eine falsche Seitenpathologie anzeigte, wobei die gesunde Seite als pathologisch und die pathologische Seite als gesund angezeigt wurde. Zwei dieser Patienten waren mit einer linken und zwei einer rechten Pathologie diagnostiziert.

Der Gain<sub>post</sub> erreichte in allen Parametern den niedrigsten Wert. Die SEN des Gain<sub>post</sub> lag bei 38%, die SPE bei 57%. Eine falsche Seitenpathologie wurde bei knapp  $\frac{1}{4}$  der Patienten ( $^9/_{40}$ ) durch den Gain<sub>post</sub> angezeigt, wobei 7mal die rechte und 2mal die linke Seite fälschlicherweise als pathologisch angezeigt wurde. Aufgrund des fehlenden signifikanten Unterschiedes für die posterioren Bogengänge zwischen den Gruppen und der niedrigen SEN und SPE wurden die posterioren Bogengänge aus der weiteren Bewertung des vKIT ausgeschlossen. Mögliche Ursachen der schlechten Unterscheidbarkeit der posterioren Bogengänge zwischen den Gruppen werden in Kapitel 4.1.2.1 diskutiert.

Insgesamt zeigte die Auswertung des Gain, dass der Gain der posterioren Bogengänge, im Gegensatz zum Gain der anterioren und lateralen Bogengänge, in diesem Studienkollektiv keine suffiziente Unterscheidung zwischen Gesunden und Kranken ermöglichte. Hinsichtlich der SEN zeigte sich die Kalorik mit 78% dem Gain der anterioren (70%) und lateralen (65%) Bogengänge leicht überlegen, für die SPE erreichte der Gain des vKIT (Gain<sub>lat</sub>=100%, Gain<sub>ant</sub>=90%) jedoch höhere Werte als die kalorische Prüfung mit 85%.

### 3.3.2 Gain-Asymmetrie

Während durch die Analyse des Gain jeder Bogengang unabhängig voneinander bewertet wird, handelt es sich bei der Gain-Asymmetrie (GA) um einen vergleichenden Parameter, der den Gain verschiedener Bogengänge eines Individuums ins Verhältnis setzt. Eine hohe GA entspricht dabei einer großen Differenz des Gain der verglichenen Bogengänge. Die Berechnung der GA ist in Kapitel 2.3.3 beschrieben. Tabelle 8 gibt einen Überblick über die GA der lateralen, anterioren und posterioren Bogengänge, wobei hier jeweils der linke mit dem rechten Bogengang verglichen wurde.

Tab. 8: Auswertung des vKIT: Gain-Asymmetrie

	<b>Probanden</b> <i>n=42</i>	<b>Patienten</b> <i>n=40</i>	<b>p-Wert</b>
GA <sub>lat</sub> [%]	4 7 11 7 ± 4	14 22 50 32 ± 23	<0.001
GA <sub>ant</sub> [%]	4 13 17 12 ± 9	16 34 59 39 ± 28	<0.001
GA <sub>post</sub> [%]	12 20 26 20 ± 10	13 24 34 26 ± 18	0.2

Dargestellt ist die Gain-Asymmetrie (GA) in Prozent. *a b c* repräsentieren das untere Quartil *a*, den Median *b* und das obere Quartil *c*. Zusätzlich wird der Mittelwert ± eine Standardabweichung angegeben. „*n*“ gibt die Anzahl der gültigen Datensätze in jeder Gruppe an. Verwendeter statistischer Tests: Wilcoxon-Rangsummentest.

Die Probanden erreichten im Durchschnitt eine niedrigere GA als die Patienten. Die GA<sub>lat</sub> zeigte als einziger Parameter keine Überlappung des oberen Quartils der Probanden mit dem unteren Quartil der Patienten, die GA<sub>ant</sub> wies mit einem oberen Quartil der Probanden von 17% und einem unteren Quartil der Patienten von 16% lediglich eine geringe Überlappung der Quartile auf. Eine deutliche Überlappung der Quartile zeigte sich für die GA<sub>post</sub>. Zudem lagen der Median der Probanden für die GA<sub>post</sub> mit 20% nur geringfügig unter dem Median der GA<sub>post</sub> der Patienten mit 24%.

Hinsichtlich der Streuung war die GA in der Gruppe der Patienten breiter gestreut. Der Interquartilsabstand der Patienten reichte von 21% (GA<sub>post</sub>) bis 43% (GA<sub>ant</sub>), der Interquartilsabstand der Probanden von 7% (GA<sub>lat</sub>) bis 14% (GA<sub>post</sub>). Die breite Streuung der GA der Patienten zeigte sich auch in der Spannweite ihrer Werte. So umfasste die GA<sub>ant</sub> der Patienten Werte von 0% bis 100%, das entspricht der maximalen Spannweite, die die GA annehmen kann.

Für die GA<sub>lat</sub> und GA<sub>ant</sub> konnte ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden, für die GA<sub>post</sub> ergab sich kein Hinweis auf einen signifikanten Unterschied zwischen Probanden und Patienten. Dies unterstützt die Hypothese, dass die Analyse der posterioren Bogengänge in dieser Stichprobe keine Unterscheidung zwischen den Gruppen erlaubt. Die lateralen und anterioren Bogengänge hingegen unterschieden hinsichtlich des Gain und der Gain-Asymmetrie signifikant zwischen den Probanden und Patienten (vgl. Tabelle 5 und 8).

### 3.3.2.1 SEN, SPE, PPV, NPV

Aufgrund der geringen Datenlage hinsichtlich adäquater Grenzwerte für die GA, wurden die Grenzwerte für die  $GA_{lat}$  und  $GA_{ant}$  auf Basis der eigenen Daten mittels einer ROC-Kurven-Analyse ermittelt (siehe Anhang). Der optimale Schwellenwert wurde anhand des Youden-Index berechnet und wurde somit aus dem Maximum aus Sensitivität und Spezifität gebildet. Als Grenzwerte ergab sich für die  $GA_{lat}$  ein Wert von 12.5% und für die  $GA_{ant}$  ein Wert von 25,5%. Der Test wurde als positiv, d.h. pathologisch gewertet, sofern die GA größer als der Grenzwert war. Es wurden lediglich die  $GA_{lat}$  und  $GA_{ant}$  untersucht, da die  $GA_{post}$  bereits in der deskriptiven Statistik und mit einem p-Wert von 0.2 keine Unterscheidbarkeit der Gruppen erwarten ließ. Wie bereits in Kapitel 3.3.1.2 beschrieben, zeigte der Gain der anterioren Bogengänge bei vier Patienten eine falsche Seitenpathologie an. Diese vier Patienten wurden bei der Auswertung der  $GA_{ant}$  automatisch einem negativen Test zugeordnet, um eine fehlerhafte Erhöhung der Sensitivität zu vermeiden.

*Tab. 9: vKIT, Gain-Asymmetrie: Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert*

	SEN [%]	SPE [%]	PPV [%]	NPV [%]
$GA_{lat}$	80	93	91	83
$GA_{ant}$	55	93	88	68

*Dargestellt sind die Sensitivität (SEN), Spezifität (SPE), der positive (PPV) und negative prädiktive Wert (NPV) der lateralen ( $GA_{lat}$ ) und anterioren ( $GA_{ant}$ ) Gain-Asymmetrie der vKIT-Untersuchung angegeben in %.*

Die  $GA_{lat}$  erreichte in allen vier Zielparametern (SEN, SPE, PPV, NPV) höhere Werte als die kalorische Prüfung. Im Vergleich zum  $Gain_{lat}$  zeigte die  $GA_{lat}$  eine höhere Sensitivität und einen höheren NPV ( $Gain_{lat}$ : SEN=65%, NPV=75%), SPE und PPV waren in der Gain-Analyse des vKIT mit jeweils 100% höher. Die  $GA_{ant}$  erbrachte in Hinblick auf die Sensitivität im Vergleich zum  $Gain_{ant}$  (SEN=70%) keinen diagnostischen Zugewinn. Die Spezifität der  $GA_{ant}$  lag mit 93% knapp überhalb der Spezifität des  $Gain_{ant}$  mit 90%.

### 3.3.3 Kombination der Parameter des vKIT

Nachdem die Sensitivität, Spezifität, der positive und negative prädiktive Wert der Einzelparameter des vKIT untersucht worden sind, widmet sich dieses Kapitel der Frage, ob die gemeinsame Betrachtung verschiedener Parameter die diagnostische Aussagekraft des vKIT verbessert. Es wurden lediglich solche Parameter

eingeschlossen, welche sich zuvor in der deskriptiven Statistik und hinsichtlich ihrer SEN, SPE, PPV und NPV als geeignet erwiesen hatten (vergleiche Kapitel 3.3.1 und 3.3.2). Die Parameter der posterioren Bogengänge wurden aufgrund der fehlenden Unterscheidbarkeit zwischen den Gruppen ausgeschlossen, ebenso wie die  $GA_{\text{ant}}$  aufgrund ihrer niedrigen Sensitivität von 55% und der großen Streuung der Werte in der Gruppe der Patienten ausgeschlossen wurde. Dieses Kapitel widmet sich dementsprechend der diagnostischen Aussagekraft verschiedener Kombinationen der Parameter  $Gain_{\text{lat}}$ ,  $Gain_{\text{ant}}$ , und  $GA_{\text{lat}}$  des vKIT. Als Zielparameter der diagnostischen Aussagekraft wurden weiterhin die Sensitivität, Spezifität, der negative und positive prädiktive Wert bestimmt. Die Definitionen eines positiven Einzeltest blieben wie den Kapiteln 3.3.1.2 und 3.3.2.1 beschrieben bestehen. Der  $Gain_{\text{ant}}$  galt automatisch als negativ, sofern der Test eine falsche Seitenpathologie für den Patienten anzeigte. Tabelle 10b zeigt die Zielparameter SEN, SPE, PPV und NPV für die verschiedenen Kombinationen aus 2 Parametern des vKIT abhängig von der Anzahl der positiven Einzeltests, Tabelle 10c die Zielparameter für die Dreierkombination aus  $Gain_{\text{lat}}$ ,  $Gain_{\text{ant}}$  und  $GA_{\text{lat}}$ . Die Zielparameter der Einzeltests (vgl. Kapitel 3.3.1.2 und 3.3.2.1) sind für die bessere Vergleichbarkeit in Tabelle 10a ebenfalls dargestellt.

Tab. 10: vKIT: Kombination der Parameter  $Gain_{lat}$ ,  $Gain_{ant}$ ,  $GA_{lat}$ : Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert

	SEN [%]	SPE [%]	PPV [%]	NPV [%]
<b>Tab 10a) Einzeltests</b>				
$Gain_{lat}$	65	100	100	75
$Gain_{ant}$	70	90	88	76
$GA_{lat}$	80	93	91	83
<b>Tab 10b) Kombination von 2 Parametern des vKIT</b>				
<b><u>Kombination aus <math>Gain_{lat}</math> und <math>Gain_{ant}</math></u></b>				
<b>mind. 1 von 2 Tests positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens einer der zwei Parameter positiv ausfiel)				
$Gain_{lat} + Gain_{ant}$	88	90	90	88
<b>2 von 2 Tests positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn beide Parameter positiv ausfielen)				
$Gain_{lat} + Gain_{ant}$	48	100	100	67
<b><u>Kombination aus <math>GA_{lat}</math> und <math>Gain_{ant}</math></u></b>				
<b>mind. 1 von 2 Tests positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens einer der zwei Parameter positiv ausfiel)				
$GA_{lat} + Gain_{ant}$	88	86	85	88
<b>2 von 2 Tests positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn beide Parameter positiv ausfielen)				
$GA_{lat} + Gain_{ant}$	62	98	96	73
<b><u>Kombination aus <math>GA_{lat}</math> und <math>Gain_{lat}</math></u></b>				
<b>mind. 1 von 2 Tests positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens einer der zwei Parameter positiv ausfiel)				
$GA_{lat} + Gain_{lat}$	82	93	92	85
<b>2 von 2 Tests positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn beide Parameter positiv ausfielen)				
$GA_{lat} + Gain_{lat}$	62	100	100	74
<b>Tab 10c) Kombination aus <math>Gain_{lat}</math>, <math>Gain_{ant}</math> und <math>GA_{lat}</math></b>				
<b>mind. 1 von 3 Parametern positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens einer der drei Parameter positiv ausfiel)				
$Gain_{lat} + Gain_{ant} + GA_{lat}$	90	86	86	90
<b>mind. 2 von 3 Parametern positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens zwei der drei Parameter positiv ausfielen)				
$Gain_{lat} + Gain_{ant} + GA_{lat}$	78	98	97	82
<b>3 von 3 Parametern positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn alle drei Parameter positiv ausfielen)				
$Gain_{lat} + Gain_{ant} + GA_{lat}$	48	100	100	67
<i>Dargestellt sind die Sensitivität (SEN), Spezifität (SPE), der positive (PPV) und negative prädiktive Wert (NPV) verschiedener Kombinationen der Parameter <math>Gain_{lat}</math>, <math>Gain_{ant}</math> und <math>GA_{lat}</math> des vKIT für verschiedene Definitionen eines positiven Gesamttest.</i>				

Im Vergleich zur Gain-Analyse der Einzeltests konnte durch die Kombination von 2 Parametern des vKIT die Sensitivität von maximal 80% ( $GA_{lat}$ ) auf bis zu 88% gesteigert werden. Die Kombination aus lateralen und anterioren Bogengängen ( $Gain_{lat}+Gain_{ant}$  oder  $GA_{lat}+Gain_{ant}$ ) erbrachte dabei mit jeweils 88% eine höhere Sensitivität als die doppelte Bewertung der lateralen Bogengänge durch den  $Gain_{lat}$  und die  $GA_{lat}$  mit einer SEN von 82%. Die SPE der Kombinationen aus 2 Parametern fiel, sofern die Pathologie eines Parameters für einen positiven Gesamttest ausreichte, leicht gegen die SPE der Einzeltests ab. Mussten 2 von 2 Parametern für einen positiven Gesamttest pathologisch sein, stieg die SPE der Kombinationen im Vergleich zu den Einzeltests leicht an oder blieb gleich (vgl. Tab.10).

Insgesamt zeigten sich für die verschiedenen Kombinationen aus 2 Parametern des vKIT nur geringe Unterschiede hinsichtlich der Zielparameter. Im Vergleich zu den Einzeltests zeigte sich jedoch eine Steigerung der Zielparameter und damit ein diagnostischer Zugewinn der vKIT-Untersuchung.

Im Vergleich zu den Einzeltests und den Kombinationen aus 2 Parametern des vKIT konnte durch die Dreierkombination des  $Gain_{lat}$ ,  $Gain_{ant}$  und der  $GA_{lat}$  die höchste Sensitivität (90%) und der höchste NPV (90%) erreicht werden. Waren drei von drei Einzeltests positiv, wurde eine SPE und ein PPV von 100% erreicht. Je nach Anzahl der positiven Einzeltests in der Kombination aus  $Gain_{lat}$ ,  $Gain_{ant}$  und  $GA_{lat}$  ließen sich unterschiedliche Aussagen über die Wahrscheinlichkeit eines peripher vestibulären Ausfalls treffen. Wurde in keinem der drei Einzeltests eine Pathologie nachgewiesen, war der Studienteilnehmer zu 90% ohne eine peripher-vestibuläre Pathologie. Allerdings blieben in der Gruppe der Patienten ebenfalls 10% ( $4/40$ ) ohne eine Pathologie in einem der drei Einzeltests. Zwei dieser Patienten wiesen ausschließlich eine falsche Seitenpathologie im  $Gain_{ant}$  auf und wurden dementsprechend einem negativen Gesamttest zugeordnet. Waren mindestens zwei der drei Einzeltests pathologisch, so gehörte der Studienteilnehmer zu 97% in die Gruppe der Patienten. Insgesamt waren bei 48% der Patienten drei von drei Einzeltests positiv, bei 30% zwei, bei 12% einer und bei 10% null von drei Einzeltests positiv. 86% der Probanden blieben ohne eine Pathologie in einem der drei Einzeltests, 12% wiesen in einem, ein Proband (2%) in zwei von drei Einzeltests eine Pathologie auf.

Insgesamt erreichte die Dreierkombination der Parameter  $Gain_{lat}$ ,  $Gain_{ant}$  und der  $GA_{lat}$  im Vergleich zu den Zweierkombinationen des vKIT lediglich einen geringen bis keinen diagnostischen Zugewinn (vgl. Tab. 10). Gegenüber der kalorischen Prüfung zeigten sowohl die Zweierkombinationen als auch die Dreierkombination des vKIT eine Erhöhung der Zielparameter SEN, SPE, PPV und NPV und damit einen diagnostischen Zugewinn.

### 3.4 Auswertung des SHIMP

Die Messung des SHIMP erfolgte bei allen Probanden und bei 39 von 40 Patienten. Für zwei Patienten lagen lediglich Daten des linken lateralen Bogengangs (LL) vor, bei einem Probanden konnte keine Gain-Asymmetrie berechnet werden.

#### 3.4.1 Gain

Entsprechend der Gain-Analyse des vKIT wurde bei der Gain-Analyse des SHIMP unterschieden, ob sich der untersuchte Bogengang auf der pathologischen (Gruppe 2a) oder gesunden (Gruppe 2b) Seite des Patienten befand. Tabelle 11 zeigt die Auswertung des SHIMP für den Parameter Gain.

Tab. 11: Auswertung des SHIMP: Gain

BG	N	Probanden (Gruppe 1)	Patienten, pathologisches Ohr (Gruppe 2a)	Patienten, gesundes Ohr (Gruppe 2b)	p-Wert
		<i>n</i> =42	<i>n</i> =17/ <i>n</i> =21	<i>n</i> =20/ <i>n</i> =18	
RL	79	0.65 0.76 0.86 0.73 ± 0.20	0.24 0.60 0.83 0.56 ± 0.33	0.72 0.83 0.90 0.80 ± 0.18	0.083
LL	81	0.64 0.76 0.82 0.73 ± 0.17	0.29 0.51 0.63 0.50 ± 0.26	0.53 0.66 0.87 0.67 ± 0.25	<0.001

Dargestellt ist der Gain des SHIMP der lateralen Bogengänge. *a b c* repräsentieren das untere Quartil *a*, den Median *b* und das obere Quartil *c*. Zusätzlich wird der Mittelwert ± eine Standardabweichung angegeben. „N“ gibt die Anzahl gültiger Datensätze für jede Variable, „n“ die für jede Gruppe an.

Verwendeter statistischer Test: Kruskal-Wallis-Test.

BG = Bogengang; RL = rechts lateral; LL = links lateral

In der Gruppe der Probanden lagen der Gain des RL und LL sehr dicht zusammen, beide Bogengänge erreichten einen Median von 0.76 und einen Mittelwert von 0.73. Der Interquartilsabstand war beim RL mit 0.22 ähnlich dem des LL mit 0.18.

Betrachtete man den Gain des rechten lateralen Bogengangs so fiel auf, dass die oberen Quartile der Gruppen mit Werten von 0.83 (Gruppe 2a) bis 0.9 (Gruppe 2b) dicht

zusammen lagen, während die Mediane der Gruppen von 0.60 (Gruppe 2a) bis 0.83 (Gruppe 2b) reichten. Für den RL zeigte sich eine Überlappung des unteren Quartils der Probanden (0.65) und dem gesunden Ohr der Patienten (0.72) mit dem oberen Quartil der Patienten, deren Pathologie sich auf der rechten Seite befand (0.83, Gruppe 2a). Dies könnte auf eine schlechte Unterscheidbarkeit der Gruppen durch den Parameter Gain des RL hinweisen. Der Interquartilsabstand zeigte sich für den Gain des RL mit 0.59 in der Gruppe 2a (Patienten, pathologisches Ohr) am höchsten (vgl. Tab 11). Ein Kruskal-Wallis-Tests ergab für den Gain des RL keinen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Eine diagnostische Unterscheidung zwischen Gesunden und Kranken war somit in diesem Studienkollektiv für den Gain<sub>RL</sub> der SHIMP Untersuchung nicht gegeben.

In beiden Gruppen der Patienten lag der Gain des LL durchschnittlich niedriger als der des RL. Die oberen Quartile aller Gruppen reichten von 0.63 (Gruppe 2a) bis 0.87 (Gruppe 2b) und lagen damit weiter auseinander als die des RL. Zudem überlappte sich das untere Quartil der Probanden (0.64) nicht mit dem oberen Quartil der pathologischen Seite der Patienten (0.63). Bei vergleichbaren Werten der Probanden konnte daher für den LL eine bessere Unterscheidung zwischen Probanden und dem pathologischen Ohr der Patienten als beim RL vermutet werden. Der Kruskal-Wallis-Test zeigte für den Parameter Gain<sub>LL</sub> der SHIMP-Untersuchung einen hoch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p < 0.001$ ).

Im Vergleich zum vKIT fiel auf, dass in beiden Verfahren der RL einen durchschnittlich höheren Gain aufwies als der LL. Zudem zeichnete sich in beiden Verfahren die Tendenz ab, dass der Gain des LL in diesem Studienkollektiv besser zwischen Gesunden und Kranken unterscheidet als der Gain des RL.

#### 3.4.1.1 Post-Hoc-Analyse

Wie bereits für den Gain des vKIT, wurde auch für den Gain des SHIMP eine Post-Hoc-Analyse durchgeführt, um einen differenzierteren Eindruck über die Unterschiede der zentralen Tendenzen zwischen den einzelnen Gruppen zu erhalten. Als statistischer Test wurde ein zweiseitiger Wilcoxon-Rangsummentest verwendet. Die p-Werte wurden auch hier nach der Bonferroni-Korrektur für jede Variable einzeln, nicht aber variablenübergreifend adjustiert. Es wurde lediglich der LL in der Post-Hoc-Analyse betrachtet, da der Kruskal-Wallis-Test für den RL bereits keinen signifikanten

Unterschied zwischen den Gruppen nachweisen konnte. Wie bereits die Post-Hoc-Analyse des vKIT muss auch die des SHIMP als Verfahren zur Bewertung eines Trends angesehen werden und kann aufgrund der Gruppengrößen nur eingeschränkt Aussagen über die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen tätigen.

Tab. 12: Auswertung des SHIMP: Post-Hoc-Analyse des Gain

BG	N	Probanden	Patienten,	Probanden
		vs	gesundes Ohr	vs
		Patienten,	Patienten,	Patienten,
		pathologisches Ohr	pathologisches Ohr	gesundes Ohr
LL	82	< 0.001	0.097	1

Dargestellt sind die nach der Bonferroni-Korrektur adjustierten p-Werte. P-Werte unterhalb des Signifikanzniveaus von  $\alpha = 0.05$  sind kursiv dargestellt. Verwendete statistische Tests: zweiseitiger Wilcoxon-Rangsummentest. „N“ gibt die Anzahl gültiger Datensätze jeder Variable an.

BG = Bogengang; LL = links lateral

Die Post-Hoc-Analyse des Gain<sub>LL</sub> der SHIMP Untersuchung ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Probanden und der Gruppe „pathologisches Ohr“ der Patienten (Gruppe 2a). Zwischen den Gruppen „pathologisches Ohr“ und „gesundes Ohr“ der Patienten konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Probanden und der Gruppe 2b „gesundes Ohr“.

### 3.4.1.2 SEN, SPE, PPV, NPV

Die Definition eines pathologischen Gain orientierte sich an den Standardeinstellungen für das SHIMP-System der Firma GN Otometrics GmbH (74). Die lateralen Bogengänge galten somit ab einem Gain < 0.7 als pathologisch. Das Testergebnis war negativ, wenn die entsprechenden Bogengänge auf der pathologischen Seite des Patienten einen Gain  $\geq 0.7$  aufwiesen. In der Gruppe der Probanden musste sowohl der Gain des LL als auch der des RL  $\geq 0.7$  sein, um ein negatives Testergebnis zu erhalten.

Tab. 13: SHIMP, Gain: Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert

	SEN [%]	SPE [%]	PPV [%]	NPV [%]
Gain <sub>SHIMP</sub>	70	52	57	67

Dargestellt sind die Sensitivität (SEN), Spezifität (SPE), der positive (PPV) und negative prädiktive Wert (NPV) des Gain der SHIMP-Untersuchung angegeben in %.

Sowohl die Sensitivität und Spezifität als auch der positive und negative prädiktive Wert erreichten in der kalorischen Prüfung höhere Werte als der Gain des SHIMP. Im

Vergleich zum lateralen vKIT (SEN=65%) wies der SHIMP mit 70% eine höhere Sensitivität auf. Die Spezifität des SHIMP entsprach mit 52% beinahe der Ratewahrscheinlichkeit und war damit deutlich niedriger als die des Gain<sub>lat</sub> des vKIT (100%). Bei 5% der Patienten (2/37) hätte der SHIMP eine falsche Seitenpathologie diagnostiziert.

### 3.4.2 Gain-Asymmetrie

Die Auswertung der Gain-Asymmetrie (GA) des SHIMP ist in Tabelle 14 dargestellt. Für die GA wurde der Gain des RL mit dem des LL desselben Studienteilnehmers verglichen und in einem prozentualen Unterschied ausgegeben.

Tab. 14: Auswertung des SHIMP: Gain-Asymmetrie

	<b>Probanden</b> <i>n=41</i>	<b>Patienten</b> <i>n=37</i>	<b>P-Wert</b>
GA <sub>SHIMP</sub> [%]	3 8 20 12 ± 11	15 31 51 35 ± 26	<0.001

Dargestellt ist die Gain-Asymmetrie (GA) des SHIMP in Prozent. *a b c* repräsentieren das untere Quartil *a*, den Median *b* und das obere Quartil *c*. Zusätzlich wird der Mittelwert ± eine Standardabweichung angegeben. „*n*“ gibt die Anzahl der gültigen Datensätze in jeder Gruppe an. Verwendeter statistischer Tests: Wilcoxon-Rangsummentest.

Mit einem Median von 8% bei den Probanden und 31% bei den Patienten, lag der Median der Patienten deutlich höher als der der Probanden. Die GA der Patienten war mit einem Interquartilsabstand von 36% breiter gestreut als die der Probanden (17%). Zudem kam es zu einer leichten Überlappung des oberen Quartils der Probanden (20%) mit dem unteren Quartil der Patienten (15%). Insgesamt zeigte ein Wilcoxon-Rangsummentest einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen für die GA<sub>SHIMP</sub>.

#### 3.4.2.1 SEN, SPE, PPV, NPV

Wie bereits in der GA-Analyse des vKIT wurde auch für die GA des SHIMP ein eigener Grenzwert auf Basis einer ROC-Kurven-Analyse der eigenen Daten ermittelt (siehe Anhang). Der optimale Schwellenwert betrug auf Basis des Youden-Index 23%. Eine GA >23% wurde somit als pathologisch angesehen. Wie bereits in Kapitel 3.4.1.2 beschrieben, zeigte der Gain bei der SHIMP-Untersuchung für zwei Patienten eine falsche Seitenpathologie an. Diese zwei Patienten wurden bei der Auswertung der Gain-Asymmetrie automatisch einem negativen Test zugeordnet.

Tab. 15: SHIMP, Gain-Asymmetrie: Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert

SHIMP	SEN [%]	SPE [%]	PPV [%]	NPV [%]
GA <sub>SHIMP</sub>	59	80	73	69

Dargestellt sind die Sensitivität (SEN), Spezifität (SPE), der positive (PPV) und negative prädiktive Wert (NPV) der Gain-Asymmetrie der SHIMP-Untersuchung angegeben in %.

Die GA<sub>SHIMP</sub> erreichte für alle vier Zielparameter (SEN, SPE, PPV, NPV) niedrigere Werte als die GA<sub>lat</sub> des vKIT oder die kalorischen Prüfung. Die GA<sub>SHIMP</sub> zeigte somit keinen diagnostischen Zugewinn in diesem Studienkollektiv. Im Vergleich zum Gain<sub>SHIMP</sub> zeigte die GA<sub>SHIMP</sub> mit 80% eine höhere SPE (Gain<sub>SHIMP</sub>: SPE=52%), die SEN war mit 59% niedriger als die SEN des Gain<sub>SHIMP</sub> mit 70%.

### 3.4.3 Kombination der Parameter des SHIMP

Nachdem die Parameter des SHIMP einzeln untersucht worden sind, wird in diesem Kapitel der diagnostische Zugewinn der Kombination des Gain und der GA der SHIMP-Untersuchung untersucht. Tabelle 16b zeigt die SEN, SPE, PPV und NPV der Kombination aus Gain<sub>SHIMP</sub> und GA<sub>SHIMP</sub> abhängig von der Anzahl der positiven Einzeltests. Die Definition eines positiven Einzeltests blieb, wie in Kapitel 3.4.1.2 und 3.4.2.1 beschrieben, bestehen. Zeigte der Gain<sub>SHIMP</sub> eine falsche Seitenpathologie an, so wurde sowohl der Gain<sub>SHIMP</sub> als auch die GA<sub>SHIMP</sub> einem negativen Test zugeordnet.

Tab. 16: SHIMP: Kombination der Parameter Gain<sub>SHIMP</sub> und GA<sub>SHIMP</sub>: Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert

SHIMP	SEN [%]	SPE [%]	PPV [%]	NPV [%]
<b>Tab 16a) Einzeltests</b>				
Gain <sub>SHIMP</sub>	70	52	57	67
GA <sub>SHIMP</sub>	59	80	73	69

#### **Tab 16b) Kombination aus Gain<sub>SHIMP</sub> und GA<sub>SHIMP</sub>**

##### **mind. 1 von 2 Parametern positiv**

(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens einer der zwei Parameter positiv ausfiel)

Gain <sub>SHIMP</sub> + GA <sub>SHIMP</sub>	70	49	55	65
---	----	----	----	----

##### **mind. 2 von 2 Parametern positiv**

(Der Gesamttest war positiv, wenn beide Parameter positiv ausfielen)

Gain <sub>SHIMP</sub> + GA <sub>SHIMP</sub>	59	85	79	70
---	----	----	----	----

Dargestellt sind die Sensitivität (SEN), Spezifität (SPE), der positive (PPV) und negative prädiktive Wert (NPV) der Kombination aus Gain<sub>SHIMP</sub> + GA<sub>SHIMP</sub> für die verschiedenen Definitionen eines positiven Gesamttest.

Durch die Kombination der Parameter Gain<sub>SHIMP</sub> und GA<sub>SHIMP</sub> konnte die Sensitivität des SHIMP im Vergleich zum Gain<sub>SHIMP</sub> als Einzeltest nicht gesteigert werden. In

unserem Studienkollektiv gab es somit keinen Patienten, der gleichzeitig eine pathologische  $GA_{SHIMP}$  und einen physiologischen  $Gain_{SHIMP}$  aufwies. Hinsichtlich der SPE, des PPV und NPV konnte die Kombination der Parameter des SHIMP eine leichte Verbesserung der Werte erbringen, sofern sowohl der  $Gain_{SHIMP}$  als auch die  $GA_{SHIMP}$  pathologisch waren.

Im Vergleich zur Kalorik und der Kombination der Parameter des vKIT erbrachte der SHIMP in unserem Studienkollektiv keinen diagnostischen Zugewinn. Sowohl die Kalorik als auch der vKIT erreichten für alle vier Zielparameter (SEN, SPE, PPV, NPV) höhere Werte als der SHIMP (vgl. Tab. 4 und 10). Unter den Patienten, die gemessen an den Parametern  $Gain_{lat}$ ,  $Gain_{ant}$  und  $GA_{lat}$  einen physiologischen vKIT aufwiesen, zeigte einer der vier Patienten einen pathologischen Gain im SHIMP. Unter den Patienten, die ein physiologisches Ergebnis in der kalorischen Prüfung aufwiesen, zeigten drei der neun Patienten einen pathologischen  $Gain_{SHIMP}$ , wobei die SHIMP-Messung lediglich bei sieben der neun Patienten vollständig durchgeführt worden war. Eine SHIMP-Untersuchung könnte somit in Einzelfällen diagnostisch hilfreich sein. Für die primäre apparative Diagnostik peripher-vestibulärer Schwindelerkrankungen ist der vKIT oder die kalorische Prüfung dem SHIMP in unserem Studienkollektiv allerdings überlegen.

### **3.5 Auswertung der VEMPs**

Die vestibulär evozierten myogenen Potenziale (VEMPs) wurden bei allen Probanden und bei 12 Patienten gemessen. Auf Grund der niedrigen Patientenzahl, sind die Daten der Patienten in ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

#### **3.5.1 Auslösbarkeit**

In dieser Studie wurden die VEMPs auf Basis des Parameters „Auslösbarkeit“ ausgewertet, wobei zwischen „auslösbar“ und „nicht auslösbar“ unterschieden wurde. Die Zuordnung zu diesen Kategorien erfolgte in der Gruppe der Patienten durch den Untersucher zum Zeitpunkt der Untersuchung. Im Falle der Probanden wurden die VEMPs durch zwei erfahrene Untersucher unabhängig voneinander bewertet. Im Zweifelsfall wurden die VEMPs der Probanden als „nicht auslösbar“ bewertet. Wie bereits in der Analyse des vKIT und SHIMP wurde bei der Analyse der Auslösbarkeit der VEMPs zwischen Probanden (Gruppe 1), pathologischer (Gruppe 2a) und gesunder Seite (Gruppe 2b) der Patienten unterschieden. In der Gruppe der Probanden galten die

VEMPs als auslösbar, sofern diese für beide Ohren als auslösbar bewertet worden waren.

Tab. 17: Auswertung der VEMPs: Auslösbarkeit

	Probanden <i>n=42</i>	Patientenseite	
		pathologisch <i>n=12</i>	gesund <i>n=12</i>
<b>cVEMPs:</b>			
auslösbar	1 <sup>42</sup> / <sub>42</sub>	1 <sup>12</sup> / <sub>12</sub>	1 <sup>12</sup> / <sub>12</sub>
nicht auslösbar	0 <sup>0</sup> / <sub>42</sub>	0 <sup>0</sup> / <sub>12</sub>	0 <sup>0</sup> / <sub>12</sub>
<b>oVEMPs:</b>			
auslösbar	0.74 <sup>31</sup> / <sub>42</sub>	0.25 <sup>3</sup> / <sub>12</sub>	0.58 <sup>7</sup> / <sub>12</sub>
nicht auslösbar	0.26 <sup>11</sup> / <sub>42</sub>	0.75 <sup>9</sup> / <sub>12</sub>	0.42 <sup>5</sup> / <sub>12</sub>

Die relativen Häufigkeiten der Auslösbarkeit der VEMPs sind in Prozent und als Bruchzahl dargestellt.

Sowohl bei den Probanden als auch bei den Patienten waren die cVEMPs zu 100% auf beiden Seiten auslösbar. Eine Unterscheidung der Gruppen anhand der Auslösbarkeit der cVEMPs war somit nicht gegeben.

Die oVEMPs konnten bei gut einem Viertel der Probanden (26%) nicht beidseitig ausgelöst werden. Auf der gesunden Seite der Patienten war das Verhältnis von auslösbar zu nicht auslösbar 58% zu 42%, auf der pathologischen Seite der Patienten konnten 75% der oVEMPs nicht ausgelöst werden und waren somit pathologisch. Zudem zeigten die oVEMPs bei einem von 12 Patienten eine falsche Seitenpathologie an.

Aufgrund der niedrigen Patientenzahl der VEMPs, der Alterdifferenz der Gruppen (vgl. Kaptiel 3.1) und der gegebenen Beeinflussung v.a. der oVEMPs durch das Alter der Patienten (vgl. Kapitel 4.3.1) wurde auf eine Berechnung der Zielparameter SEN, SPE, PPV und NPV für die VEMPs verzichtet. Eine sinnvolle Vergleichbarkeit mit den Zielparametern der anderen apparativen Untersuchungsverfahren war aufgrund der genannten Punkte nicht gegeben, sodass die Auswertung der oVEMPs lediglich anhand einer deskriptiven Statistik erfolgte.

## **3.6 Gemeinsame Auswertung verschiedener apparativer**

### **Untersuchungsverfahren**

Nachdem die apparativen Untersuchungsverfahren als eigenständige Untersuchungen hinsichtlich ihrer SEN, SPE, PPV und NPV analysiert wurden, stellt sich die Frage, ob die gemeinsame Auswertung verschiedener apparativer Untersuchungsverfahren einen diagnostischen Zugewinn gegenüber den Einzeluntersuchungen erbringt.

#### **3.6.1 Gemeinsame Auswertung des vKIT und der kalorischen Prüfung**

In Zusammenschau der Ergebnisse der einzelnen apparativen Untersuchungsverfahren haben sich die kalorische Prüfung und der vKIT in dieser Studie als die besten Verfahren zur Diagnose einer peripher vestibulären Pathologie in diesem Studienkollektiv erwiesen. In diesem Kapitel wird der diagnostische Zugewinn der Kombination beider Untersuchungsverfahren im Vergleich zu den Einzelverfahren untersucht. Dabei wurde die Kalorik anhand des Parameters  $SD_{GLP}$  zunächst mit dem lateralen vKIT kombiniert, da diese Kombination den messtechnischen Vorteil bietet, dass weder die RALP noch die LARP Ebene des vKIT gemessen werden müssen. Zusätzlich wurde die Kalorik mit den in Kapitel 3.3.3 ausgewählten Parametern des gesamten vKIT kombiniert. Die Definition eines positiven Einzeltest blieb wie in den Kapiteln 3.2 und 3.3 beschrieben bestehen. Der  $Gain_{ant}$  galt automatisch als negativ, sofern der Test eine falsche Seitenpathologie für einen Patienten anzeigte.

Tab. 18: Gemeinsame Auswertung von Kalorik und vKIT: Kombination der Parameter  $Gain_{lat}$ ,  $Gain_{ant}$ ,  $GA_{lat}$  und  $SD_{GLP}$

	SEN [%]	SPE [%]	PPV [%]	NPV [%]
<b>Tab 18a) Kombination aus vKIT<sub>lat</sub> und Kalorik: <math>Gain_{lat}</math>, <math>GA_{lat}</math> und <math>SD_{GLP}</math></b>				
<b>mind. 1 von 3 Parametern positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens einer der drei Parameter positiv ausfiel)				
$Gain_{lat} + GA_{lat} + SD_{GLP}$	95	78	81	94
<b>mind. 2 von 3 Parametern positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens zwei der drei Parameter positiv ausfielen)				
$Gain_{lat} + GA_{lat} + SD_{GLP}$	70	100	100	77
<b>3 von 3 Parametern positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn alle drei Parameter positiv ausfielen)				
$Gain_{lat} + GA_{lat} + SD_{GLP}$	57	100	100	71
<b>Tab. 18b) Kombination aus vKIT und Kalorik: <math>Gain_{lat}</math>, <math>Gain_{ant}</math>, <math>GA_{lat}</math> und <math>SD_{GLP}</math></b>				
<b>mind. 1 von 4 Parametern positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens einer der vier Parameter positiv ausfiel)				
$Gain_{lat} + Gain_{ant} + GA_{lat} + SD_{GLP}$	100	71	77	100
<b>mind. 2 von 4 Parametern positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens zwei der vier Parameter positiv ausfielen)				
$Gain_{lat} + Gain_{ant} + GA_{lat} + SD_{GLP}$	85	98	97	87
<b>mind. 3 von 4 Parametern positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens drei der vier Parameter positiv ausfielen)				
$Gain_{lat} + Gain_{ant} + GA_{lat} + SD_{GLP}$	62	100	100	73
<b>4 von 4 Parametern positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn alle vier Parameter positiv ausfielen)				
$Gain_{lat} + Gain_{ant} + GA_{lat} + SD_{GLP}$	45	100	100	65
<i>Dargestellt sind die Sensitivität (SEN), Spezifität (SPE), der positive (PPV) und negative prädiktive Wert (NPV) der gemeinsamen Auswertung der Kalorik und des vKIT angegeben in %.</i>				

Die Kombination aus vKIT<sub>lat</sub> ( $Gain_{lat}$  und  $GA_{lat}$ ) und Kalorik ( $SD_{GLP}$ ) erbrachte eine SEN von 95% und ein NPV von 94%. Damit konnte die SEN des vKIT<sub>lat</sub> durch die Hinzunahme der kalorischen Prüfung von 82% auf 95% gesteigert werden (vgl. Tabelle 10 und 18). Hinsichtlich der Spezifität erreichte sowohl der vKIT<sub>lat</sub> als auch die Kombination aus vKIT<sub>lat</sub> und Kalorik eine SPE von 100%, sofern mindestens 2 pathologische Parameter für einen positiven Gesamttest erforderlich waren (vgl. Tabelle 10 und 18).

Durch die Kombination der Kalorik und des vKIT anhand der Parameter  $SD_{GLP}$ ,  $Gain_{lat}$ ,  $Gain_{ant}$  und  $GA_{lat}$  konnte die SEN und der NPV des Gesamttests im Vergleich mit der Kalorik (SEN=78%, NPV=80%) und dem vKIT als Einzeltest (maximale SEN=90%, maximaler NPV=90%, vgl. Tabelle 10) von maximal 90% auf 100% gesteigert werden.

Dementsprechend wiesen 100% der Patienten in mindestens einem der vier Parameter eine Pathologie auf. Blieben alle vier Einzeltests ohne den Nachweis einer Pathologie, gehörte der Studienteilnehmer zu 100% in die Gruppe der Probanden. Die SPE und der PPV des vKIT ( $Gain_{lat}$ ,  $Gain_{ant}$ ,  $GA_{lat}$ ) konnte durch die Hinzunahme der kalorischen Prüfung nicht gesteigert werden. Die SPE und der PPV zeigten sich für die Kombination aus vKIT und Kalorik ( $Gain_{lat}$ ,  $Gain_{ant}$ ,  $GA_{lat}$ ,  $SD_{GLP}$ ) identisch mit denen des vKIT ( $Gain_{lat}$ ,  $Gain_{ant}$ ,  $GA_{lat}$ ), sofern mindestens zwei pathologische Parameter für einen positiven Gesamttest erforderlich waren (vgl. Tab. 10 und 18). Demnach befand sich in unserem Studienkollektiv kein gesunder Proband, der sowohl ein pathologisches Ergebnis in der kalorischen Prüfung ( $SD_{GLP}$ ) als auch im vKIT ( $Gain_{lat}$ ,  $Gain_{ant}$ ,  $GA_{lat}$ ) aufwies. Insgesamt waren bei 15% der Patienten ein, bei 23% zwei, bei 17% drei und bei 45% vier der vier Parametern pathologisch. In der Gruppe der Probanden zeigten 71% bei keinem, 27% bei einem und 2% bei zwei der vier Parameter eine Pathologie.

Insgesamt konnte durch die Kombination von Kalorik und vKIT der diagnostische Zugewinn im Vergleich zu den Einzeluntersuchungen und den bisher untersuchten Kombinationen von Parametern insbesondere für die SEN und den NPV gesteigert werden. Durch die Kombination der Testverfahren anhand der Parameter  $SD_{GLP}$ ,  $Gain_{lat}$ ,  $Gain_{ant}$  und  $GA_{lat}$  wurde in unserem Studienkollektiv eine SEN und ein NPV von 100% erreicht. Die Kombination aus lateralen vKIT und Kalorik erreichte maximal eine SEN von 95% und ein NPV von 94%.

### 3.6.2 Gemeinsame Auswertung des SHIMP und vKIT sowie des SHIMP und der kalorischen Prüfung

Die bisherige Analyse der apparativen Untersuchungsverfahren hat gezeigt, dass der SHIMP dem vKIT und der kalorischen Prüfung als Einzeluntersuchung hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft in diesem Studienkollektiv unterlegen ist. Es stellt sich die Frage, ob der SHIMP in Kombination mit dem vKIT oder der Kalorik dennoch einen diagnostischen Zugewinn im Vergleich zu der Kombination aus vKIT und Kalorik erbringt.

In diesem Kapitel wird der SHIMP durch die Einzelparameter  $Gain_{SHIMP}$  und  $GA_{SHIMP}$  repräsentiert, da die Kombination der Parameter  $Gain_{SHIMP}$  und  $GA_{SHIMP}$  im Vergleich zu den Einzelparametern keinen relevanten diagnostischen Zugewinn erbrachte (vgl. Tab 16). Zudem zeigte sich in in der vorherigen Analyse keiner der zwei Parameter dem

anderen deutlich überlegen, sodass die Kombination des SHIMP mit der Kalorik und dem vKIT anhand beider Parametern separat untersucht wurde. Die Definition eines positiven Einzeltest blieb wie in den Kapiteln 3.2 bis 3.4 beschrieben bestehen. Der  $Gain_{ant}$ ,  $Gain_{SHIMP}$  und die  $GA_{SHIMP}$  galten automatisch als negativ, sofern der Test eine falsche Seitenpathologie für einen Patienten anzeigte. Tabelle 19 zeigt die Zielparameter SEN, SPE, PPV und NPV für die Kombination des SHIMP und vKIT.

*Tab. 19: Gemeinsame Auswertung des SHIMP und vKIT*

	SEN [%]	SPE [%]	PPV [%]	NPV [%]
<b>Tab. 19a) <math>Gain_{SHIMP}</math>, <math>Gain_{lat}</math>, <math>Gain_{ant}</math> und <math>GA_{lat}</math></b>				
<b>mind. 1 von 4 Parametern positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens einer der vier Parameter positiv ausfiel)				
$Gain_{lat} + Gain_{ant} + GA_{lat} + Gain_{SHIMP}$	92	50	62	88
<b>mind. 2 von 4 Parametern positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens zwei der vier Parameter positiv ausfielen)				
$Gain_{lat} + Gain_{ant} + GA_{lat} + Gain_{SHIMP}$	84	88	86	86
<b>mind. 3 von 4 Parametern positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens drei der vier Parameter positiv ausfielen)				
$Gain_{lat} + Gain_{ant} + GA_{lat} + Gain_{SHIMP}$	68	98	96	77
<b>4 von 4 Parametern positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn alle vier Parameter positiv ausfielen)				
$Gain_{lat} + Gain_{ant} + GA_{lat} + Gain_{SHIMP}$	43	100	100	67
<b>Tab. 19b) <math>GA_{SHIMP}</math>, <math>Gain_{lat}</math>, <math>Gain_{ant}</math> und <math>GA_{lat}</math></b>				
<b>mind. 1 von 4 Parametern positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens einer der vier Parameter positiv ausfiel)				
$Gain_{lat} + Gain_{ant} + GA_{lat} + GA_{SHIMP}$	89	73	75	88
<b>mind. 2 von 4 Parametern positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens zwei der vier Parameter positiv ausfielen)				
$Gain_{lat} + Gain_{ant} + GA_{lat} + GA_{SHIMP}$	81	95	94	85
<b>mind. 3 von 4 Parametern positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens drei der vier Parameter positiv ausfielen)				
$Gain_{lat} + Gain_{ant} + GA_{lat} + GA_{SHIMP}$	70	100	100	79
<b>4 von 4 Parametern positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn alle vier Parameter positiv ausfielen)				
$Gain_{lat} + Gain_{ant} + GA_{lat} + GA_{SHIMP}$	41	100	100	65
<i>Dargestellt sind die Sensitivität (SEN), Spezifität (SPE), der positive (PPV) und negative prädiktive Wert (NPV) der gemeinsamen Auswertung des SHIMP und vKIT angegeben in %.</i>				

Wie bereits in der Analyse der Einzelparameter des SHIMP zeigte die Kombination aus SHIMP und vKIT eine höhere SEN, sofern der  $Gain_{SHIMP}$  und eine höhere SPE, sofern die  $GA_{SHIMP}$  als Parameter des SHIMP genutzt wurden. Dieser Unterschied fiel für die SEN mit einer maximalen Differenz von 3% jedoch deutlich geringer aus als für die

SPE mit einer maximalen Differenz von 23% aus (vgl Tab. 19a und 19b). Ebenso wie die SPE zeigte sich der PPV für die Kombination aus vKIT und GA<sub>SHIMP</sub> höher als für die Kombination aus vKIT und Gain<sub>SHIMP</sub>. Insgesamt zeigte die Kombination aus vKIT und GA<sub>SHIMP</sub> in unserem Studienkollektiv aufgrund der höheren SPE und PPV bei vergleichbarer SEN und NPV eine bessere diagnostische Aussagekraft als die Kombination aus vKIT und Gain<sub>SHIMP</sub>.

Im Vergleich zur Kombination aus vKIT und Kalorik zeigte die Kombination aus vKIT und SHIMP keinen diagnostischen Zugewinn. Während die Kombination aus vKIT und GA<sub>SHIMP</sub> ein ähnliche SPE und PPV wie die Kombination aus vKIT und Kalorik aufwies, konnte die SEN und der NPV der Kombination aus vKIT und Kalorik von 100% nicht erreicht werden.

*Tab. 20: Gemeinsame Auswertung des SHIMP und der kalorischer Prüfung*

	SEN [%]	SPE [%]	PPV [%]	NPV [%]
<b>Tab. 20c) Gain<sub>SHIMP</sub> und SD<sub>GLP</sub></b>				
<b>mind. 1 von 2 Parametern positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens einer der zwei Parameter positiv ausfiel)				
Gain <sub>SHIMP</sub> + SD <sub>GLP</sub>	89	46	60	83
<b>2 von 2 Parametern positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn zwei der zwei Parameter positiv ausfielen)				
Gain <sub>SHIMP</sub> + SD <sub>GLP</sub>	62	93	88	73
<b>Tab. 20c) GA<sub>SHIMP</sub> und SD<sub>GLP</sub></b>				
<b>mind. 1 von 2 Parametern positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens einer der zwei Parameter positiv ausfiel)				
GA <sub>SHIMP</sub> + SD <sub>GLP</sub>	86	72	74	85
<b>2 von 2 Parametern positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn zwei der zwei Parameter positiv ausfielen)				
GA <sub>SHIMP</sub> + SD <sub>GLP</sub>	54	95	91	69
<i>Dargestellt sind die Sensitivität (SEN), Spezifität (SPE), der positive (PPV) und negative prädiktive Wert (NPV) der gemeinsamen Auswertung des SHIMP und der kalorischen Prüfung angegeben in %.</i>				

Die Kombination aus GA<sub>SHIMP</sub> und SD<sub>GLP</sub> zeigte sich, wie bereits in der gemeinsamen Auswertung des SHIMP und vKIT, der Kombination aus Gain<sub>SHIMP</sub> und SD<sub>GLP</sub> hinsichtlich der SPE und des PPV überlegen, während die SEN und NPV bei beiden Kombinationen vergleichbare Werte erreichten. Dementsprechend wäre auch hier die Kombination aus GA<sub>SHIMP</sub> und SD<sub>GLP</sub> der aus Gain<sub>SHIMP</sub> und SD<sub>GLP</sub> bei gleicher Gewichtung der Zielparameter vorzuziehen.

Im Vergleich zur Kombination aus SHIMP und vKIT erreichte die Kombination aus SHIMP und Kalorik ähnliche Werte, sofern mindestens ein pathologischer Parameter für einen positiven Gesamttest erforderlich war. Die maximale SPE und PPV von 100% konnte durch die Kombination aus SHIMP und Kalorik im Gegensatz zur Kombination aus SHIMP und vKIT nicht erreicht werden.

In diesem Studienkollektiv zeigte sich die Kombination aus SHIMP und Kalorik, wie bereits die Kombination aus SHIMP und vKIT, der Kombination aus vKIT und Kalorik hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft unterlegen. Für alle vier Zielparameter (SEN, SPE, PPV, NPV) erreichte die Kombination aus vKIT und Kalorik bessere Werte als die Kombinationen des SHIMP mit dem vKIT bzw. der kalorischen Prüfung.

## **4. Diskussion**

Neben dem Goldstandard der kalorischen Prüfung wird die Diagnostik peripher vestibulärer Erkrankungen aktuell durch den vKIT, SHIMP und die VEMPs ergänzt. Während die diagnostische Aussagekraft der Einzelverfahren bereits in mehreren Studien untersucht und verglichen wurden (64,70,76,81,82,84), bleibt weiterhin unklar inwieweit ein standardmäßiger Einsatz mehrerer apparativer Verfahren sinnvoll wäre und welche Kombination welcher apparativer Verfahren die höchste diagnostische Aussagekraft bietet

Diese Studie beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob durch den kombinierten Einsatz mehrerer Parametern desselben oder verschiedener apparativer Untersuchungsverfahren (Kalorik, vKIT, SHIMP) ein Zugewinn an diagnostischer Aussagekraft im Bereich der apparativen Diagnostik peripher-vestibulärer Erkrankungen erreicht wird. In der vorliegenden Studie erfolgte die Bewertung der diagnostischen Aussagekraft anhand der Zielparameter Sensitivität (SEN), Spezifität (SPE), negativer (NPV) und positiver prädiktiver Wert (PPV).

### **4.1 Diagnostische Aussagekraft der apparativen**

#### **Untersuchungsverfahren**

Die diagnostische Aussagekraft eines Untersuchungsverfahrens kann auf verschiedene Weise definiert werden. Ein gängiges Verfahren zur Bewertung eines diagnostischen Testverfahrens ist die Bestimmung der Sensitivität (SEN), Spezifität (SPE) des positiven (PPV) und negativen (NPV) prädiktiven Wert. Mithilfe dieser Parameter kann die Richtigkeit des Testergebnis statistisch eingeschätzt werden (94,95). Eine adäquate Interpretation der Testergebnisse sollte somit immer unter Einbeziehung der SEN, SPE, PPV und NPV des jeweiligen Testverfahren erfolgen. Hinsichtlich der Berechnung der SEN, SPE, PPV und NPV können verschiedene Referenzen genutzt werden, nach denen sich die Definition einer „kranken“ bzw. „gesunden“ Person richtet.

Eine klassische Referenz bildet der diagnostische Goldstandard, d.h. das bislang beste und präferierte Testverfahren zur Diagnose einer bestimmten Erkrankung (95). Ein Nachteil dieser Referenz ist die Tatsache, dass auch der Goldstandard meist keine 100%ige SEN oder SPE aufweist und somit ebenfalls Falsch-negative und Falsch-positive Testergebnisse erzielt. Dies kann zu einer Verfälschung der SEN, SPE, PPV und NPV des neuen Testverfahren führen, sodass die errechneten Werte von den

wahren Werten abweichen. Zudem lässt sich eine mögliche diagnostische Verbesserung des neuen Testverfahrens im Vergleich zum Goldstandard nicht nachweisen. Die Aussagekraft der SEN, SPE, PPV und NPV des neuen Testverfahrens getestet gegen den diagnostischen Goldstandard wird somit durch die wahre SEN, SPE, PPV und NPV des Goldstandards limitiert.

In der Diagnostik der peripher-vestibulären-Erkrankungen galt die kalorische Prüfung lange Zeit als der Goldstandard (67). Abhängig von dem genauen Messverfahren, der Referenzgruppe und der Definition eines pathologischen Tests wurden verschiedene Sensitivitäten für die kalorische Prüfung publiziert. Mezzalira et al. führten bei 157 Patienten mit Schwindelsymptomen verschiedener Dauer und Ätiologie eine kalorische Prüfung durch. Ein pathologisches Ergebnis, definiert als eine Seitendifferenz  $>20\%$ , konnte bei 113 der 157 Patienten festgestellt werden (81). Dies entspricht einer Sensitivität von 72%. Blödown et al. publizierten ebenfalls eine Sensitivität der kalorischen Prüfung von 72% in Bezug auf ein Studienkollektiv aus 69 Patienten mit einem diagnostizierten Vestibularisschwannom (64). In Bezug auf die search-coil-Methode beim horizontalen Kopfpulstest als Referenz wurde eine Sensitivität der kalorischen Prüfung von 54% und eine Spezifität von 87% publiziert (96). Die kalorische Prüfung zeigt zudem eine hohe inter-individuelle und intra-individuelle Variabilität in ihren Ergebnissen, die sich u.a. in einem relativ hohen Grenzwert der Seitendifferenz von 20-30% widerspiegelt (67,97). Diese physiologische individuelle Variabilität der kalorischen Antwort könnte das Erreichen einer hohen Sensitivität mit einer gleichzeitig hohen Spezifität limitieren. Insgesamt erscheint das Ergebnis der kalorischen Prüfung mit einer gewissen Häufigkeit von der realen Diagnose abzuweichen, sodass man bei der Berechnung der SEN, SPE, PPV und NPV der neuen Testverfahren gegen den Goldstandard der kalorischen Prüfung von einer gewissen Verfälschung der Werte ausgehen müsste.

Aufgrund der genannten Einschränkungen der kalorischen Prüfung wurden in dieser Studie die SEN, SPE, PPV und NPV aller apparativen Untersuchungsverfahren gegen die „gesicherte Diagnose“ als Referenz getestet. Die Sicherung der Diagnose bestand in der Gruppe der Patienten aus einer ausführlichen Anamnese, körperlichen Untersuchung, klinischen und apparativen Untersuchungsverfahren, ggf. zusätzlicher Bildgebung und unter Einbeziehung der weiteren Entwicklung der Patienten, sofern diese bekannt war. In der Gruppe der gesunden Probanden wurden anamnestisch und

klinisch eine neurologische, neurootologische oder otologische Vorerkrankung ausgeschlossen. Ziel der „gesicherten Diagnose“ als Referenz war die genauere Abbildung der wahren SEN, SPE, PPV und NPV der apparativen Untersuchungsverfahren im Vergleich zur Referenz der kalorischen Prüfung. Die Limitationen und Stärken der „gesicherten Diagnose“ als Referenz werden in Kapitel 4.3.1 diskutiert.

#### 4.1.1 Kalorik

Die kalorische Prüfung erreichte in unserem Studienkollektiv eine SEN von 78% mit einer Spezifität von 85%, einem PPV von 84% und einem NPV von 80%. In der klinischen Routine wären somit 22% der Patienten fälschlicherweise als gesund und 15% der Probanden fälschlicherweise als krank eingestuft worden. In der Literatur wurden abhängig von dem genauen Messverfahren, der Referenzgruppe und der Definition eines pathologischen Tests eine SEN von 54% bis 72% für die kalorische Prüfung publiziert (64,81,96). In Bezug auf die search-coil-Methode beim horizontalen Kopfpulstest als Referenz wurde eine SPE der kalorischen Prüfung von 87% publiziert (96).

Mögliche Gründe für die Falsch-negativen-Testergebnisse der kalorischen Prüfung in dieser Studie könnten in den Limitationen des Untersuchungsverfahrens liegen. So wird bei der kalorischen Prüfung mit den lateralen Bogengängen lediglich ein Teil des Gleichgewichtsorgans untersucht (59,60,67). Pathologien in anderen Teilen des Gleichgewichtsorgans könnten nur unzureichend erfasst worden sein. Hinzu kommt, dass die thermische Spülung einen unphysiologischen Reiz darstellt, der lediglich das untere Frequenzspektrum der Bogengänge anregt (59,60,67). Eine physiologische Antwort der kalorischen Prüfung kann somit einen peripher vestibulären Schaden beispielsweise der höheren Frequenzen nicht vollständig ausschließen (67).

Für die Falsch-positiv-Rate von 16% in der Gruppe der Probanden könnte die relativ hohe individuelle Variabilität der kalorischen Antwort eine Rolle spielen (67,97). Insgesamt unterscheidet die kalorische Prüfung als Einzelverfahren nur eingeschränkt zwischen Gesunden und Kranken, sodass eine Einbeziehung der anamnestischen und klinischen Ergebnisse weiterhin unerlässlich bleibt. Die Ergänzung der kalorischen Prüfung durch weitere apparative Untersuchungsverfahren wird im weiteren Verlauf der Arbeit diskutiert (s. Kapitel 4.1.5).

## 4.1.2 vKIT

Der vKIT bietet im Vergleich zur kalorischen Prüfung eine physiologische Testung des Gleichgewichtorgans, die eine separate Beurteilung aller sechs Bogengänge ermöglicht (76). Um die diagnostische Aussagekraft des vKIT bewerten zu können, wurden die Parameter Gain und Gain-Asymmetrie als Einzelparameter und in Kombination hinsichtlich ihrer SEN, SPE, PPV und NPV untersucht (vgl. Kapitel 3.3).

### 4.1.2.1 Gain

Für den Parameter Gain finden sich in der Literatur verschiedene Angaben hinsichtlich der SEN und SPE des vKIT. Alhabib und Saliba publizierten in ihrem Review von 2017 Sensitivitäten des vKIT zwischen 41% und 86,7% mit Spezifitäten von 74% bis 100%, wobei die SEN und SPE in Bezug auf die kalorische Prüfung als diagnostischen Goldstandard berechnet wurde (70). Halmagyi et al. sprechen hingegen von einer 100%igen Sensitivität und Spezifität des vKIT in Bezug auf einen chirurgisch nachgewiesenen Funktionsverlust der Bogengänge (76). Der Gain des vKIT erreichte in dieser Studie eine Sensitivität zwischen 65% (Gain<sub>lat</sub>) und 70% (Gain<sub>ant</sub>), die Spezifität lag zwischen 90% (Gain<sub>ant</sub>) und 100% (Gain<sub>lat</sub>). Insgesamt fügen sich die SEN und SPE des Gain<sub>lat</sub> und Gain<sub>ant</sub> dieser Studie gut in die oben genannten Angaben der Literatur ein.

Neben der SEN und SPE wurde der Gain des vKIT anhand einer deskriptiven Statistik analysiert. Hier fiel auf, dass der Gain des RL und RA in jeder Gruppe durchschnittlich höher lag als der Gain des LL und LA. In der Gruppe der Patienten konnte dieser Effekt ebenfalls für den Gain des SHIMP beobachtet werden. Eine leichte aber systematische Erhöhung des Gain auf der rechten Seite gegenüber der linken wurde bereits in mehreren Studien publiziert (75,98).

Die Ursache dieses Effektes könnte in der monokularen Messung des rechten Auges bei der vKIT-Untersuchung liegen. Weber et al. publizierten eine Studie, nach dieser der Gain des lateralen vKIT auf der Seite des adduzierenden Auges höher ist als auf der des abduzierenden Auges. Bei der binokularen Messung des vKIT mit konsequenter Messung des abduzierenden Auges zeigte sich hingegen kein Unterschied des Gain des RL und LL (99). McGarvie et al. begründen die Gainedifferenz zwischen dem abduzierenden und adduzierenden Auge mit der größeren Rotation, die das adduzierende Auge leisten muss, um auf dem fixierten Punkt zu verharren. Für die

anterioren Bogengänge könnten ähnliche Effekte eine Rolle spielen (75). Neben der monookularen Messung könnten auch die Händigkeit des Untersuchers oder die Geschwindigkeit der Kopfpulse eine Rolle spielen. Martino-Soler et al. publizierten einen abnehmenden Gain bei zunehmender Geschwindigkeit der Kopfdrehung. Bei Durchführung des vKIT durch einen rechtshändigen Untersucher war die Geschwindigkeit der Kopfdrehung zur rechten Seite durchschnittlich niedriger als bei der Kopfdrehung zur linken Seite. Der Effekt war mit einem Unterschied von  $<6^\circ/s$  allerdings gering (100). Insgesamt wird ein Einfluss der monookularen Messung in der Literatur als wahrscheinlicher angesehen als ein systematischer anatomischer oder physiologischer Unterschied zwischen den Bogengängen der rechten und linken Seite (75,98). Eine Anpassung der Grenzwerte des Gain aufgrund der monookularen Messung des rechten Auges erfolgte nicht (74).

In der Auswertung des lateralen vKIT fiel auf, dass der Gain des RL mit einer Falsch-negativ-Rate von 53% bei mehr als der Hälfte der Patienten mit einer ipsilateralen Pathologie normwertig war. Unter den Patienten mit einer linksseitigen Pathologie lag die Falsch-negativ-Rate des LL hingegen lediglich bei 19%. Eine ähnliche Beobachtung wurde bereits von Plenz in ihrer Dissertation publiziert. Plenz beschreibt in ihrer Arbeit, dass die GA in der Gruppe der Patienten mit einer einseitig peripheren Vestibulopathie häufiger nach links zeige als nach rechts, d.h. der Gain des RL häufiger größer war als der Gain des LL. Lag die Vestibulopathie auf der rechten Seite, so zeigte die GA trotzdem in 42.3% der Fälle nach links (101). Dieser verminderte Abfall des  $Gain_{RL}$  im Falle einer rechtsseitigen Pathologie im Vergleich zum LL lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt nicht hinreichend erklären. Eine messtechnische Ursache scheint wahrscheinlicher als ein anatomischer bzw. physiologischer Unterschied zwischen dem linken und rechten lateralen Bogengang. Eine mögliche Fehlerquelle könnte beispielweise in der monookularen Messung der rechten Pupille oder der Händigkeit des Untersuchers liegen (99,100).

Eine weitere Auffälligkeit in der Analyse des vKIT ist, dass die anterioren Bogengänge bei 10% der Patienten eine falsche Seitenpathologie anzeigen. Der  $Gain_{ant}$  zeigte sich demnach auf der diagnostizierten Seite physiologisch, während der  $Gain_{ant}$  auf der gesunden Seite pathologisch war. Die Anzeige einer falschen Seitenpathologie wurde lediglich für die anterioren Bogengänge auffällig, der  $vKIT_{lat}$  und die Kalorik zeigten immer die richtige Seitenpathologie oder beide Seiten als pathologisch an. Eine

mögliche Erklärung könnte sowohl in einer erschwerten Messbarkeit der anterioren Bogengänge als auch in der Diagnosestellung und der Auswahl des Studienkollektivs liegen. Geht man von einer Gleichwertigkeit der Untersuchungsverfahren und demnach vergleichbaren Raten für das fehlerhafte Anzeigen einer falschen Seitenpathologie aus, spricht das alleinige Auftreten einer falschen Seitenpathologie in der Messung der anterioren Bogengänge für eine Stichprobenverzerrung bei der Auswahl des Patientenkollektivs. Ein möglicher Grund für diese Stichprobenverzerrung wäre eine unterschiedliche Gewichtung einzelner apparativer Untersuchungsverfahren durch den zuständigen Arzt in Hinblick auf die Diagnosestellung einer „gesicherten“ peripher vestibulären Pathologie. Da die Kalorik und der vKIT<sub>lat</sub> im Vergleich zur Beurteilung der anterioren Bogengänge die älteren Verfahren darstellen und dementsprechend besser erforscht und präsenter sind, könnte der diagnosestellende Arzt bewusst oder unbewusst die Ergebnisse der Kalorik und des vKIT<sub>lat</sub> mehr gewichtet haben als die der anterioren Bogengänge. Dementsprechend wäre eine Inkongruenz der Ergebnisse der Kalorik und des vKIT<sub>lat</sub> mit den übrigen anamnestischen, klinischen und apparativen Untersuchungsergebnissen eher ein Ausschluss für eine „gesicherte“ Diagnose gewesen, während eine Inkongruenz der Ergebnisse mit denen der anterioren Bogengänge in Hinblick auf die „gesicherte Diagnose“ eher toleriert worden wäre. Da in diese Studie lediglich Patienten mit einem „gesicherten“ peripher vestibulären Funktionsausfall aufgenommen wurden, könnte dies zu einer erhöhten Rate einer falschen Seitenpathologie für die anterioren Bogengänge im Vergleich zur Kalorik und den vKIT<sub>lat</sub> geführt haben. Der zweite Erklärungsansatz beruht auf einer möglicherweise erschwerten Messbarkeit des Gain der anterioren Bogengänge, die zu einer erhöhten Fehlerrate führen könnte. Tatsächlich gibt es bei der Messung der anterioren Bogengänge zusätzliche Fehlerquellen, die bei der Messung der lateralen Bogengänge nur eine untergeordnete Rolle spielen. Eine der größten Fehlerquellen stellt die Verfälschung des Pupillenbildes durch das Augenlid des Patienten dar (76). Wie bereits in Kapitel 2.3.2 beschrieben, wird die Pupille des Patienten über eine Hochgeschwindigkeitskamera aufgezeichnet, dabei dient das Zentrum der Pupille der Software als Indikator für die Bewegung der Augen während des Kopfimpulses. Kommt es, während eines anterioren Kopfimpulses zu einem Streifen oder teilweisen Überdecken der Pupille durch das obere Lid, wird das Zentrum der Pupille zwischenzeitlich nicht adäquat berechnet. Die Geschwindigkeit der Augenbewegung wird zunächst unterschätzt und beim Öffnen der Augen wiederum überschätzt (76).

Zudem ist es bei der Messung der vertikalen Bogengänge unerlässlich, dass der Blick des Patienten möglichst parallel zu der gemessenen RALP bzw. LARP Ebene steht. Dies wird durch eine Drehung des Kopfes des Patienten um  $35^\circ$  bis  $45^\circ$  in der horizontalen Ebene gewährleistet. Eine Abweichung der Blickrichtung aus dieser Ebene während der Untersuchung der vertikalen Bogengänge hat eine Verminderung des Gain zur Folge (76). Inwieweit diese Effekte den Gain der anterioren Bogengänge in unserem Studienkollektiv verfälscht haben, ist nicht sicher anzugeben.

Für die posterioren Bogengänge gab es in dieser Studie, im Gegensatz zu dem  $\text{Gain}_{\text{lat}}$  und  $\text{Gain}_{\text{ant}}$ , keinen Anhalt für einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die SEN lag bei 38% mit einer SPE von 57%. Weder der  $\text{Gain}_{\text{post}}$  noch die  $\text{GA}_{\text{post}}$  konnten adäquat zwischen Gesunden und Kranken in diesem Studienkollektiv unterscheiden.

Prinzipiell käme hier ein Fehler des Messverfahrens oder des Untersuchers als mögliche Erklärung in Betracht. Hinsichtlich des Messverfahrens gelten für die posterioren Bogengänge ebenfalls die in Bezug auf die anterioren Bogengänge bereits beschriebenen zusätzlichen Fehlerquellen (76). Ein systematischer Messfehler in der Messung der posterioren Bogengänge müsste allerdings alle Gruppen im gleichen Maße betreffen und stellt keine nachhaltige Erklärung für die fehlende Unterscheidbarkeit zwischen den Gruppen dar.

Geht man von der Richtigkeit der Werte aus, so könnte die Ursache der fehlenden Unterscheidbarkeit in einer fehlenden Pathologie der posterioren Bogengänge in der Gruppe der Patienten liegen. Ein Korrelat findet sich hierbei in der Anatomie und Innervation des peripheren Gleichgewichtorgans. Wie bereits in der Einleitung beschrieben lässt sich der N. vestibularis anatomisch und funktionell in einen superioren und inferioren Anteil unterteilen. Während der superiore Anteil den anterioren und lateralen Bogengang, den Utriculus und Anteile des Sacculus innerviert, werden die posterioren Bogengänge und ebenfalls Anteile des Sacculus von dem inferioren Anteil des N. vestibularis innerviert (30). Im Falle einer isolierten Schädigung des superioren Anteils des N. vestibularis wären somit physiologische Werte der posterioren Bogengänge in der vKIT-Untersuchung zu erwarten. Eine solche isolierte Schädigung des superioren Anteils kann beispielsweise durch eine Neuritis vestibularis superior entstehen. Mehrere Studien zeigten, dass die lateralen und anterioren Bogengänge in einem Kollektiv von Neuritis vestibularis Patienten deutlich häufiger pathologisch

waren als die posterioren Bogengänge. Als Schlussfolgerung hieraus ergab sich die Hypothese, dass eine Neuritis vestibularis superior deutlich häufiger als eine Neuritis vestibularis inferior vorkommt (32,33). In unserem Studienkollektiv sind 43% der Patienten mit einer Neuritis vestibularis diagnostiziert, eine nähere Spezifizierung der betroffenen Anteile des N. vestibularis erfolgte nicht. Sofern es sich nicht um einen Messfehler handelt, würde die fehlende Unterscheidbarkeit der Gruppen durch den  $vKIT_{post}$  in dieser Studie die Hypothese unterstützen, dass die lateralen und anterioren Bogengänge häufiger von einer Pathologie betroffen sein könnten als die posterioren Bogengänge.

Neben der Neuritis vestibularis superior ist prinzipiell eine isolierte Schädigung der superioren Anteile des N. vestibularis auch durch andere peripher vestibuläre Erkrankungen denkbar. Insgesamt scheint eine maßgebliche Nichtbeteiligung der posterioren Bogengänge bei den Patienten in unserem Studienkollektiv als Erklärung für den fehlenden signifikanten Unterschied der posterioren Bogengänge zwischen den Gruppen als wahrscheinlich. Aufgrund der fehlenden Unterscheidbarkeit zwischen den Gruppen wurden die posterioren Bogengänge aus der weiteren Analyse des  $vKIT$  ausgeschlossen, um eine Verfälschung der Zielparameter zu vermeiden.

Als letzte Auffälligkeit in der Gain-Analyse des  $vKIT$  zeigte sich, dass der Gain des RP bereits in der Gruppe der Probanden mit einem durchschnittlichen Gain von 0,72 deutlich niedriger als der Gain des LP (0.91) und der Gain der anterioren und lateralen Bogengänge (0.83-0.98) lag. Auch in der Gruppe der Patienten war der Gain des RP durchschnittlich niedriger als der Gain des LP. Zudem zeigte sich für die posterioren Bogengänge lediglich eine SPE von 57%, wobei 100% der Falsch-positiven Ergebnisse auf einen fälschlicherweise pathologischen Gain im RP zurückzuführen waren. Der Grenzwert, der einen pathologischen Gain definierte, war mit  $<0.7$  für beide posterioren Bogengänge gleich gewählt. Diese Ergebnisse stehen in Kontrast zu anderen Studien, die keine wesentlichen Unterschiede im Gain des RP und LP bei gesunden Probanden publizierten (75,98). Andere Autoren publizierten hingegen signifikant niedrigere Ergebnisse der Bogengänge der LARP Ebene im Vergleich zu denen der RALP-Ebene (102,103). In unserer Studie erreichten die Bogengänge der LARP Ebene ebenfalls einen durchschnittlich niedrigeren Gain als die der RALP Ebene. Ursächlich für den Unterschied im Gain des RP und LP bzw der LARP und RALP Ebene könnten messtechnische Unterschiede aufgrund der monookularen Messung des rechten Auges

sein. Ein wesentlicher Unterschied in der Messung der vertikalen Bogengänge ist, dass das rechte, d.h. das gemessene Auge bei Messung der LARP Ebene in Adduktion und weiter vom Fixationspunkt entfernt und bei Messung der RALP Ebene in Abduktion und näher zum Fixationspunkt steht. Dadurch muss das rechte Auge in der LARP Ebene eine geringere Rotation durchführen, um die Fixation des Punktes aufrechtzuerhalten als in der RALP Ebene. Dies könnte in einem niedrigeren Gain der LARP Ebene im Gegensatz zur RALP Ebene resultieren (75,102).

Eine weitere Fehlerquelle könnte in der erschwerten Fixation des Zielpunktes aufgrund der horizontalen Auslenkung des Kopfes um  $35^\circ$  bis  $45^\circ$  nach rechts bei Messung der LARP Ebene liegen. Unter Umständen verhindert die Nase des Patienten in dieser Kopfposition, dass der Patient den Zielpunkt mit dem rechten Auge direkt fixieren kann. Die Fixation des Zielpunktes würde dann in erster Linie über das linke Auge, d.h. das nicht gemessene Auge erfolgen. Dieser Effekt würde bei einer zusätzlichen Reklination des Kopfes bei Messung des RP verstärkt, da sich der Blick bei Fixierung des Zielpunktes nach unten wendet und die Nase des Patienten weiter ins Blickfeld rückt. Inwieweit der Gain durch eine nur indirekte Fixation des Zielpunktes über das nicht gemessene Auge beeinflusst wird ist allerdings unklar. Eine Studie zur binokularen Messung der vertikalen Bogengänge an gesunden Probanden könnte im Vergleich zur monookularen Messung den Einfluss der monookularen Messung auf den Gain der vertikalen Bogengänge weiter konkretisieren oder falsifizieren.

#### 4.1.2.2 Gain-Asymmetrie

Die diagnostische Aussagekraft der GA zeigte sich im Vergleich zum Gain und der kalorischen Prüfung durchmisch. Während die  $GA_{lat}$  durch eine Kombination aus einer hohen SEN (80%) und SPE (93%) auffiel, konnte die  $GA_{ant}$  mit einer SEN von lediglich 55% weder an die SEN des  $Gain_{ant}$  (70%) noch an die der kalorischen Prüfung (78%) heranreichen. Ursächlich für die geringere diagnostische Aussagekraft der  $GA_{ant}$  im Vergleich zur  $GA_{lat}$  könnten die bereits beschriebenen erschwerten Messbedingungen der vertikalen Bogengänge sein. Während der horizontale vKIT relativ robust gegen Artefakte ist, gibt es bei Messung der vertikalen Bogengänge zusätzliche Artefakte, die beispielsweise durch Fehlerhafte Messungen der Augen- oder Kopfgeschwindigkeiten das Messergebnis verfälschen können (76). Zudem beruht die Berechnung  $GA_{ant}$  auf Werten, die in unterschiedlichen Ebenen gemessen werden. Dies könnte ebenfalls Einfluss auf die Genauigkeit der  $GA_{ant}$  haben. Hinsichtlich der niedrigen Sensitivität

von 55% müsste zusätzlich der errechnete Grenzwert von 25,5% kritisch hinterfragt werden. Bei Verschiebung des Grenzwertes nach unten ist allerdings mit einer Abnahme der Spezifität zu rechnen.

Betrachtet man die Summe aus Sensitivität und Spezifität erreichte die  $GA_{lat}$  im Vergleich zum  $Gain_{lat}$ ,  $Gain_{ant}$ ,  $GA_{ant}$  und  $SD_{GLP}$  die höchste diagnostische Aussagekraft.

#### 4.1.2.3 Kombination der Parameter des vKIT

Während die meisten Studien lediglich einzelne Parameter des vKIT untersuchen (62,78,81), wurde in dieser Studie Kombinationen mehrerer Parameter des vKIT untersucht. Dabei zeigte der kombinierte Einsatz der Parameter  $Gain_{lat}$ ,  $Gain_{ant}$  und der  $GA_{lat}$  sowohl für die verschiedenen Zweierkombinationen als auch für die Dreierkombination der genannten Parameter eine Steigerung der Zielparameter. Die SEN und NPV konnten auf maximal 90% gesteigert werden, sofern mindestens ein pathologischer Parameter für einen positiven Gesamttest erforderlich war. Die SPE und PPV erreichten ebenfalls einen Wert von 100%, sofern mindestens zwei bzw. drei pathologische Parameter für einen positiven Gesamttest gefordert waren (vgl. Tab. 10). Damit erreichte die kombinierte Analyse des vKIT für alle Zielparameter (SEN, SPE, PPV, NPV) höhere Werte als die kalorische Prüfung (vgl. Tab 4 und 10).

Messtechnisch lassen sich in der Kombination der Parameter des vKIT der laterale vKIT ( $Gain_{lat}$  und  $GA_{lat}$ ) von einem vollständigen vKIT mit Messung aller drei Raumebenen unterscheiden. Letzteres wird in dieser Studie durch die Parameter  $GA_{lat}$ ,  $Gain_{lat}$  und  $Gain_{ant}$  repräsentiert (vgl. Kapitel 3.3.3).

Hinsichtlich der Kombination zweier Parameter des vKIT zeigte sich die SEN für die Kombination aus lateralen und anterioren Bogengängen ( $Gain_{lat}+Gain_{ant}$  oder  $GA_{lat}+Gain_{ant}$ , SEN=88%) der doppelten Bewertung der lateralen Bogengänge ( $Gain_{lat}+GA_{lat}$ , SEN=82%) leicht überlegen, während die Kombination aus  $Gain_{lat}$  und  $GA_{lat}$  die höchste SPE zeigte. Insgesamt waren die Unterschiede zwischen den Kombinationen zweier Parameter des vKIT jedoch gering (vgl. Tab. 10). Durch die gemeinsame Beurteilung der anterioren und lateralen Bogengänge anhand der Parameter  $GA_{lat}$ ,  $Gain_{lat}$  und  $Gain_{ant}$  konnte die diagnostische Aussagekraft hinsichtlich der SEN und des NPV auf 90% gesteigert werden. Die Spezifität reichte von 86% bis

100% abhängig von der Anzahl der pathologischen Parameter, die für einen positiven Gesamttest erforderlich waren.

Insgesamt könnte die SEN des vKIT in der klinischen Routine durch die Hinzunahme der anterioren Bogengänge in die Bewertung des Verfahrens erhöht werden, gleichzeitig wäre hier mit einer Abnahme der SPE zu rechnen. In dieser Studie war der Zugewinn der SEN dem Verlust der SPE gleichwertig, sodass je nach Fragestellung und klinischen Anforderungen verschiedene Kombinationen an Parametern des vKIT sinnvoll sein können. Ist die Diagnostik auf eine maximale SEN ausgelegt, würde sich die Beurteilung des vKIT anhand der Parameter  $GA_{lat}$ ,  $Gain_{lat}$  und  $Gain_{ant}$  anbieten. Steht die Zeitoptimierung oder die SPE im Fokus der Diagnostik, könnte durch die Durchführung des lateralen vKIT anhand der Parameter  $GA_{lat}$ ,  $Gain_{lat}$  weiterhin eine hochwertige Diagnostik erfolgen. Eine gemeinsame Beurteilung der anterioren und lateralen Bogengänge scheint neben der Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft auch aufgrund der gemeinsamen Innervation durch den superioren Anteil des N. vestibularis sinnvoll. Die posterioren Bogengänge werden hingegen vom inferioren Anteil des N. vestibularis innerviert (30).

#### 4.1.2.4 Zusammenfassung und Ausblick des vKIT

Insgesamt zeigte sich der vKIT in seiner diagnostischen Aussagekraft der kalorischen Prüfung überlegen. Für die klinische Routine ist die Bewertung des vKIT je nach Fragestellung sowohl anhand des vKIT<sub>lat</sub> ( $Gain_{lat}$ ,  $GA_{lat}$ ) als auch anhand des vollständigen vKIT ( $Gain_{lat}$ ,  $GA_{lat}$ ,  $Gain_{ant}$ ) sinnvoll. Eine maximale Sensitivität von 90% lässt sich durch den vollständigen vKIT erreichen. Die diagnostische Aussagekraft der posterioren Bogengänge und  $GA_{ant}$  erwies sich in dieser Studie hingegen als unzureichend. Um die diagnostische Qualität des vKIT zu maximieren, empfiehlt es sich in der klinischen Routine insbesondere auf die korrekte Ausführung der Kopfpulse und das korrekte Tracking der Pupille durch die Software zu achten. Zukünftige Forschungsarbeiten könnten sich dem Thema der binokularen Messung v.a. der vertikalen Bogengänge widmen, um die monookulare Messung des vKIT als mögliche Fehlerquelle weiter zu konkretisieren bzw. falsifizieren. Zudem besteht weiterhin der Bedarf die Messung v.a. der vertikalen Bogengänge messtechnisch und auf Softwarebasis zu verbessern und zu erforschen, auch wenn die Qualität des Messsystems bereits einen guten Standard erreicht hat.

### 4.1.3 SHIMP

Der SHIMP stellt eine Abwandlung des horizontalen vKIT dar. Während der Patient beim vKIT einen fest montierten Punkt fixiert, wird der Patient bei Messung des SHIMP aufgefordert, einen sich mit der Videobrille bzw. dem Kopf des Patienten bewegenden Punkt zu fixieren. Das Auftreten von Korrektursakkaden ist beim SHIMP daher physiologisch, während es beim vKIT zunächst pathologisch ist. Ein möglicher Vorteil der SHIMP-Untersuchung im Vergleich zum vKIT könnte in einem späteren Einfallen der Korrektursakkaden liegen, sodass der Gain ohne die Verfälschung durch mögliche Covert-Sakkaden berechnet werden kann. Zudem ist die Richtung der Korrektursakkaden beim SHIMP, im Gegensatz zum vKIT, bei Patienten mit einer Neuritis vestibularis entgegen einem möglichen Spontannystagmus gerichtet, sofern die ipsilaterale Seite des Patienten gemessen wird. Dies könnte ebenfalls zu einer genaueren Messung des Gain führen (82).

In der Auswertung des SHIMP fiel zunächst auf, dass der Gain des SHIMP ( $\text{Gain}_{\text{SHIMP}}$ ) im Vergleich zum Gain des vKIT ( $\text{Gain}_{\text{vKIT}}$ ) in allen Gruppen niedriger war. Eine Verminderung des  $\text{Gain}_{\text{SHIMP}}$  im Vergleich zum  $\text{Gain}_{\text{vKIT}}$  wurde bereits in mehreren Studien beschrieben (82–84,104). Dabei erreichte der  $\text{Gain}_{\text{SHIMP}}$  bei gesunden Probanden 82-96% von dem entsprechenden Gain des vKIT(83,104). In unserer Studie lag der  $\text{Gain}_{\text{SHIMP}}$  in der Gruppe der Probanden bei 74% (RL) bzw. 79% (LL) des  $\text{Gain}_{\text{vKIT}}$ .

Neben dem niedrigen Gain fiel in der Gruppe der Probanden eine hohe Standardabweichung des  $\text{Gain}_{\text{SHIMP}}$  im Vergleich zum  $\text{Gain}_{\text{vKIT}}$  auf. Dies könnte sowohl mit einer vergrößerten individuellen Variabilität der SHIMP-Antwort im Vergleich zum vKIT als auch mit einer anspruchsvolleren Durchführung des SHIMP hinsichtlich der Vermeidung von Artefakten begründet werden. Da sich die erhöhte Standardabweichung vor allem in der Gruppe der Probanden zeigt und die SHIMP Messung in der Gruppe der Probanden von einem anderen Untersucher durchgeführt worden ist als die SHIMP Untersuchung der Patienten, ist eine gewisse Abhängigkeit der Ergebnisse des SHIMP vom Untersucher nicht auszuschließen.

Eine mögliche Ursache für die Verminderung des Gain bei Messung des SHIMP und für die erhöhte Standardabweichung des  $\text{Gain}_{\text{SHIMP}}$  in der Gruppe der Probanden könnte ebenfalls in der aktiven Antizipation der Probanden hinsichtlich der Kopfdrehung liegen

(105). Ahnt der Proband die Richtung der Kopfdrehung bei Messung des SHIMP voraus, könnte dies in einer aktiven Augenbewegungen in Richtung der Kopfdrehung, d.h. entgegengesetzt der reflektorischen Augenbewegung des VOR resultieren. Sofern diese Augenbewegung ähnlich einer Covert-Sakkaden zum Zeitpunkt der Kopfdrehung geschieht und somit theoretisch in die Berechnung des Gain eingeht, würde man einen falsch-niedrigen Gain erwarten. Ob und inwieweit mögliche frühzeitige Korrektursakkaden in die Berechnung des  $\text{Gain}_{\text{SHIMP}}$  eingehen, ist nicht bekannt.

Rey-Martinez et al. untersuchten in einer Studie den Einfluss der Vorhersagbarkeit der Kopfdrehung auf die Sakkaden beim SHIMP. Im Rahmen dessen wurde eine Software zur Erkennung von „frühen Sakkaden“ der SHIMP-Messung entwickelt, die tendenziell die Berechnung des Gain verfälschen könnten. Es zeigte sich, dass im Durchschnitt 40% der Patienten sogenannte „frühe Sakkaden“ aufwiesen, sofern eine hohe Vorhersehbarkeit des Kopfpulses vorlag, d.h. dem Patienten die Richtung des Kopfpulses zuvor bekannt war. Lag eine geringe oder keine Vorhersagbarkeit der Kopfpulse vor, verringerte sich der Anteil der Patienten mit frühen Sakkaden auf ca. 8%. Insgesamt legt die Studie einen Einfluss der Vorhersagbarkeit der Richtung des Kopfpulses auf das Auftreten von frühen Sakkaden nahe, eine Korrelation zwischen dem  $\text{Gain}_{\text{SHIMP}}$  und der Latenz der Sakkaden oder dem Anteil an frühen Sakkaden bestand hingegen nicht. Dabei bleibt es unklar, ob der Gain unter Ausschluss der frühen Sakkaden berechnet wurde oder nicht (105).

In weiteren Studien hinsichtlich der Gain-Differenz zwischen vKIT und SHIMP bei gesunden Probanden zeigte sich trotz Ausschluss von Kopfpulsen mit frühen Sakkaden weiterhin ein durchschnittlich niedriger Gain im SHIMP im Vergleich zum vKIT (83,104). Demnach müssen neben der Antizipation der Kopfbewegung weitere Faktoren bestehen, die den Gain des SHIMP im Gegensatz zum vKIT vermindern. Welche Faktoren den  $\text{Gain}_{\text{SHIMP}}$  auf welche Weise und mit welcher Auswirkung beeinflussen, ist noch nicht abschließend evaluiert (83,84,104,105) Eine Antizipation der Kopfbewegung durch die Probanden könnte allerdings den größeren Unterschied zwischen dem  $\text{Gain}_{\text{vKIT}}$  und dem  $\text{Gain}_{\text{SHIMP}}$  in unserer Studie in Bezug auf andere Studien erklären, in denen die Kopfpulse, die frühe Sakkaden aufwiesen, vor Analyse des Gain entfernt wurden (83,104).

Hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft erreichte der SHIMP in unserer Studie eine SEN von 70% mit einer SPE von 52%, einem PPV von 57% und NPV von 67%. Im Vergleich zum horizontalen vKIT lag die SEN des SHIMP mit 70% knapp oberhalb der SEN des Gain<sub>lat</sub> des vKIT (65%), die SPE fiel mit 52% hingegen deutlich ab (vKIT, Gain<sub>lat</sub>=100%). Für die GA des SHIMP zeigte sich eine SEN von 59% mit einer SPE von 80%. Die laterale GA des vKIT erreichte sowohl für die SEN als auch für die SPE, den PPV und NPV höhere Werte als die GA des SHIMP. Die kalorische Prüfung erreichte ebenfalls eine höhere SEN, SPE, PPV und NPV im Vergleich zum Gain oder der GA des SHIMP.

Insgesamt konnte kein diagnostischer Zugewinn des SHIMP im Vergleich zum vKIT oder der kalorischen Prüfung nachgewiesen werden. Die Hypothese, dass die Gain Analyse des SHIMP aufgrund des späteren Einfallens der Korrektursakkaden eine höhere Qualität erreicht, bestätigte sich in dieser Studie nicht. Vielmehr sollte in der zukünftigen Berechnung des Gain, sofern dies nicht bereits erfolgt, die Möglichkeit von frühen Sakkaden beachtet und wie bereits beim vKIT die Covert-Sakkaden aus der Gain-Berechnung herausgerechnet werden (74).

#### 4.1.4 VEMPs

Mithilfe der vestibulär evozierten myogenen Potenziale (VEMPs) lässt sich die Funktion der Otolithenorgane seitengetreunt beurteilen. Während die zervikalen VEMPs (cVEMPs) die ipsilaterale Sacculusfunktion überprüfen, untersuchen die okulären VEMPs (oVEMPs) die kontralaterale Utriculusfunktion (85). In der Theorie wäre somit die seitengetrennte Überprüfung aller Bestandteile des peripheren Vestibularorgans, bestehend aus den drei Bogengängen, Sacculus und Utriculus, durch die Untersuchung mittels vKIT und VEMPs gegeben.

Hinsichtlich der Auslösbarkeit der cVEMPs zeigte sich in unserer Studie kein Unterschied zwischen Gesunden und Kranken, die cVEMPs waren bei 100% der Patienten und Probanden auslösbar. Dies könnte auf eine allgemeine Nichtbeteiligung des Sacculus in der Gruppe der Patienten hindeuten. Die oVEMPs hingegen waren bei 74% der Probanden, 58% der Patienten auf ihrem gesunden Ohr und bei 25% der Patienten auf ihrem kranken Ohr auslösbar.

Der Unterschied in der Auslösbarkeit der VEMPs in der Gruppe der Patienten könnte sowohl auf eine häufigere Pathologie des Utriculus im Vergleich zum Sacculus als auch

auf unterschiedliche Messbedingungen und Sensitivitäten der Untersuchungsverfahren zurückzuführen sein. Da der Unterschied der Auslösbarkeit zwischen c- und oVEMPs aber bereits in der Gruppe der Probanden zu finden ist, sind messtechnische bzw. verfahrenstechnische Unterschiede in den Untersuchungsverfahren wahrscheinlich. Dies wiederum schließt eine häufigere Pathologie des Utriculus im Vergleich zum Sacculus nicht aus. In der Literatur findet sich ebenfalls eine verminderte Auslösbarkeit der oVEMPs im Vergleich zu den cVEMPs bei otologisch und neurologisch gesunden Probanden (88,89). Ein Unterschied in der Messung der c- und oVEMPs zeigt sich in der Amplitude der EMG-Antwort. Während die EMG-Antwort der cVEMPs eine durchschnittliche Amplitude von  $17.0 \pm 7.3 \mu\text{V}$  aufweist (88), liegt die durchschnittliche Amplitude der oVEMPs mit  $4.4 \pm 3.1 \mu\text{V}$  deutlich niedriger (89). Dies könnte aufgrund der erschwerten Unterscheidbarkeit zwischen Artefakt und regulärem oVEMP in einer erschwerten Beurteilung der Auslösbarkeit der oVEMPs resultieren. Dies wiederum könnte die höhere Falsch-Positiv-Rate, d.h. die Anzahl der nicht auslösbaren VEMPs, in der Gruppe der Probanden für die oVEMPs erklären. Zhang et al. publizierten zudem eine Abnahme der Antwortrate der oVEMPs bei sinkender Stimulus Intensität, wobei die Antwortrate bei einer Intensität von 100 dB nHL bei 100% lag (106). Dennoch könnte eine Modifizierung des Stimulus Intensität eine Verbesserung EMG-Antwort bedeuten. Zusätzlich könnte die diagnostische Aussagekraft der VEMPs durch die Mitbeurteilung von Amplitude, Latenz oder Amplitudenasymmetrie weiter konkretisiert und verbessert werden.

#### 4.1.5 Kombination mehrerer apparativer Untersuchungsverfahren

Durch die Kombination des vKIT und der kalorischen Prüfung konnte die SEN des Gesamttests auf 100% gesteigert werden, wobei die SEN von 100% lediglich unter der Hinzunahme der anterioren Bogengänge erreicht wurde. Die Kombination aus lateralem vKIT und Kalorik zeigte eine SEN von 95%. Die SPE zeigte sich in der Kombination aus vKIT und Kalorik identisch zu der SPE des vKIT, sofern mindestens zwei pathologische Parameter für einen positiven Gesamttest erforderlich waren.

Insgesamt richtet sich die sinnvolle Anwendung der verschiedenen Kombinationen an Parametern und apparativen Untersuchungsverfahren wie bereits in Kapitel 4.1.2.3 beschrieben nach der Fragestellung und den klinischen Anforderungen an die apparative Diagnostik. Die Kombination der Kalorik mit dem vollständigen vKIT bietet mit 100%

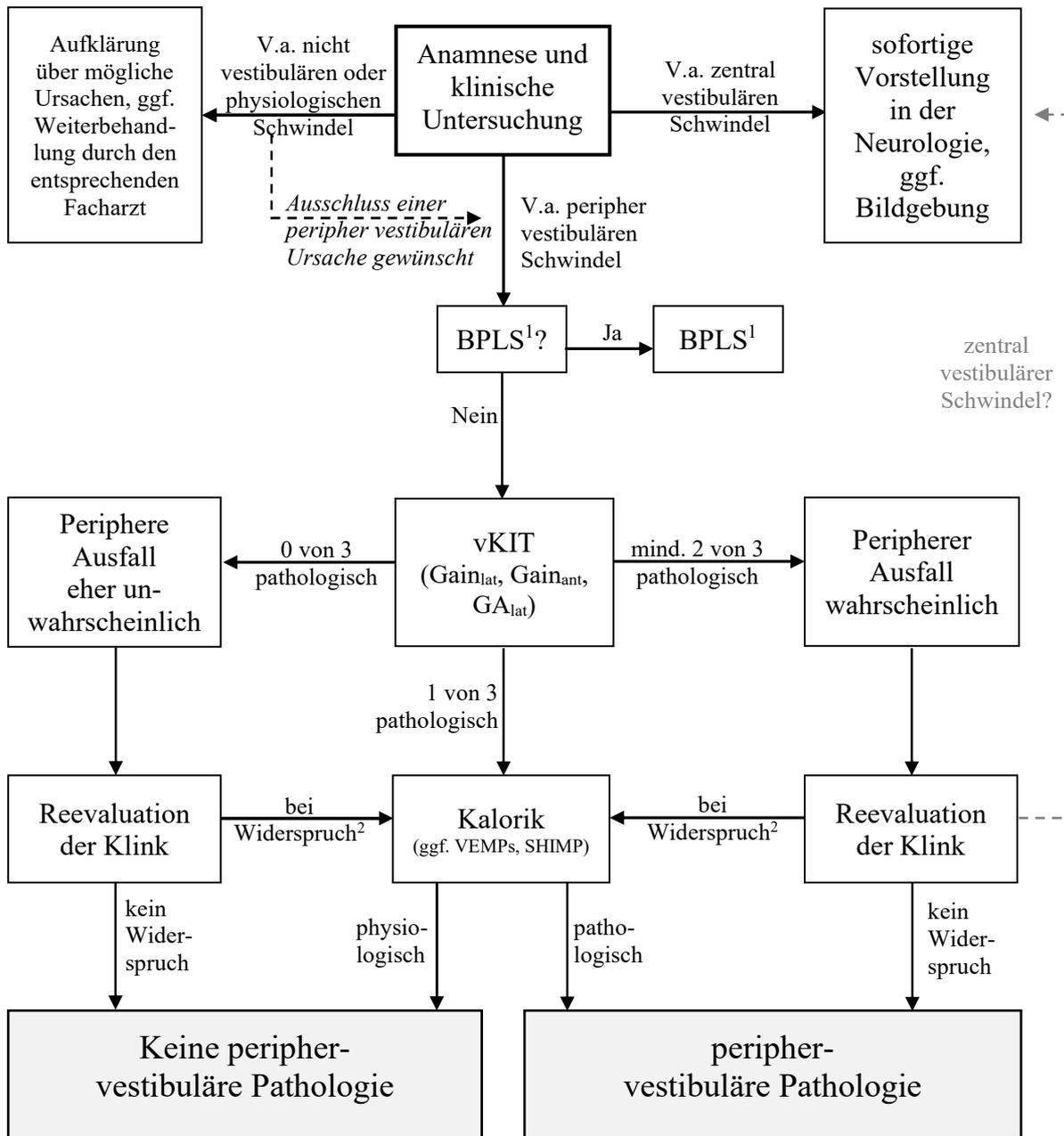
eine höhere SEN, der Vorteil der Messung des lateralen vKIT liegt in einer Zeitersparnis hinsichtlich der Untersuchung bei weiterhin guten Zielparametern.

Die Kombination des SHIMP mit dem vKIT oder der Kalorik erbrachte keinen diagnostischen Zugewinn im Vergleich zur Kombination des vKIT und der Kalorik. Mögliche Einschränkungen des SHIMP im Vergleich zum vKIT oder der Kalorik werden in Kapitel 4.1.3 diskutiert.

## **4.2 Diagnosealgorithmus**

Als Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Studie wurden ein Vorschlag für einen Diagnosealgorithmus für Patienten mit akuten Schwindelbeschwerden bei Erstvorstellung in der HNO-Ambulanz erarbeitet. Der Diagnosealgorithmus ist für die Anwendung in HNO-Kliniken gedacht, die über entsprechende apparative Untersuchungsmöglichkeiten verfügen. Zudem richtet er sich an ein Patientenkollektiv mit akuten Schwindelbeschwerden und ohne bekannte Vordiagnosen oder Untersuchungen im Bereich der Schwindelerkrankungen. Ziel war es, eine sinnvolle Reihenfolge der apparativen Untersuchungsverfahren zu finden und dem Untersucher eine Einschätzung zu ermöglichen, ob eine peripher vestibuläre Ursache des Schwindelsyndrom vorliegen könnte oder nicht. Als Basis dieser Einschätzung dienen die in den vorherigen Kapiteln beschriebenen Sensitivitäten, Spezifitäten, positiven und negativen prädiktiven Werte sowohl der einzelnen Parameter als auch der Kombinationen mehrerer Parameter der verschiedenen apparativen Untersuchungsverfahren (vgl. Kapitel 3.2 bis 3.6). Im Anhand findet sich eine Tabelle, die alle SEN, SPE, PPV und NPV der Studie zusammenfasst (Tab. 21). Dabei ist zu beachten, dass die absoluten Werte der SEN, SPE, PPV und NPV nur eingeschränkt auf das typische Patientenkollektiv einer Schwindelambulanz übertragbar sind (vgl. Kapitel 4.3).

Abb. 2: Diagnosealgorithmus bei Patienten mit akuten Schwindelbeschwerden bei Erstvorstellung in einem HNO-Zentrum



<sup>1</sup>BPLS = Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel

<sup>2</sup>bei V.a. zentral vestibuläre Genese sofortige Vorstellung in der Neurologie, ggf. Bildgebung einleiten

Wird ein nicht vorbekannter Patient mit akuten Schwindelbeschwerden in der HNO-Ambulanz vorstellig, sollte zunächst eine ausführliche Anamnese und die körperliche Untersuchung erfolgen. Insbesondere empfiehlt sich die Beurteilung eines Bedside-Kopfpulstests, die Untersuchung eines Blickrichtungsnystagmus und der vertikalen Divergenz bei Patienten mit akutem vestibulären Syndrom, um die Wahrscheinlichkeit

für eine zentrale Genese der Schwindelbeschwerden einzuschätzen (107). Sofern sich Hinweise auf ein zentral vestibuläres Schwindelsyndrom ergeben, sollte die sofortige neurologische Mitbeurteilung des Patienten durch die entsprechenden Fachkollegen und ggf. die Einleitung einer kranialen Bildgebung erfolgen. Sollte sich durch die Anamnese und körperliche Untersuchung der Verdacht auf ein nicht vestibuläres oder physiologisches Schwindelsyndrom ergeben, ist der Patient über die Verdachtsdiagnose aufzuklären und gegebenenfalls in die entsprechende fachärztliche Weiterbetreuung zu überweisen. Besteht der Verdacht auf ein peripher vestibuläres Schwindelsyndrom empfiehlt es sich, vor Beginn der apparativen Untersuchungen die Diagnose eines benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel (BPLS) auszuschließen, da diese Diagnose in den meisten Fällen keiner apparativen Diagnostik bedarf (15).

Das erste apparative Untersuchungsverfahren wurde anhand der Zielparameter der verschiedenen Untersuchungsverfahren ausgewählt. Das Verfahren sollte sowohl eine hohe Sensitivität (SEN) erreichen, d.h. möglichst viele Patienten als krank erkennen als auch einen hohen negativen prädiktiven Vorhersagewert (NPV) aufweisen, d.h. bei einem negativen Gesamtest eine hohe Wahrscheinlichkeit aufweisen, dass kein peripher-vestibulärer Schaden vorliegt. Nach diesen Kriterien empfiehlt es sich den vKIT als erstes apparatives Untersuchungsverfahren durchzuführen. Bereits die  $GA_{lat}$  als einzelner Parameter erreichte für alle vier Zielparameter (SEN, SPE, PPV, NPV) einen höheren Wert als die  $SD_{GLP}$  der kalorischen Prüfung oder der Gain oder die GA des SHIMP. In Bezug auf die Parameter, die bei der Durchführung des vKIT untersucht und bewertet werden sollten, hat sich in der vorherigen Analyse in Bezug auf eine maximale SEN und NPV die Kombination aus  $Gain_{lat}$ ,  $Gain_{ant}$  und  $GA_{lat}$  mit einer maximalen SEN und NPV von 90% als die beste erwiesen. Die Analyse des lateralen vKIT anhand der Parameter  $Gain_{lat}$  und  $GA_{lat}$  erreichte eine SEN von 82% und NPV von 85% (vgl Kapitel 3.3.3). Eine primäre Beurteilung des vKIT anhand der posterioren Bogengänge ist nicht vorgesehen, da die posterioren Bogengänge in dieser Studie nicht zwischen Gesunden und Kranken unterscheiden konnten und eine hohe Falsch-positive und Falsch-negative-Rate aufwiesen. Die Empfehlung, den vKIT der kalorischen Prüfung vorzuziehen, findet man ebenfalls in der bestehenden Literatur (108,109).

Abhängig von der Anzahl der pathologischen Parameter im vKIT, ergibt sich eine erste Einschätzung über das Vorliegen einer peripher vestibulären Störung und das weitere Vorgehen im Diagnosealgorithmus:

Sind alle drei Parameter unauffällig, ist eine peripher-vestibuläre Ätiologie des Schwindelsyndroms eher unwahrscheinlich, kann allerdings nicht sicher ausgeschlossen werden, da neben den Probanden auch 10% der Patienten ohne eine Pathologie in einem der drei Parameter des vKIT waren. Als nächsten Schritt empfehlen wir die Reevaluation der klinischen und anamnestischen Befunde und die Abgleichung mit dem negativen Ergebnis des vKIT. Findet sich weiterhin der anamnestische und klinische Verdacht auf ein peripher-vestibuläres Schwindelsyndrom, sollte eine Kalorik zur weiteren Diagnostik angestrebt werden. Ist bei der vKIT-Untersuchung genau einer der drei Parameter pathologisch, empfiehlt sich ebenfalls die Durchführung einer zusätzlichen kalorischen Prüfung, um die diagnostische Sicherheit zu erhöhen. Sofern mindestens 2 der 3 Parameter des vKIT pathologisch waren, ist ein peripher-vestibuläres Schwindelsyndrom wahrscheinlich. In dieser Studie erreichte der vKIT bei mindestens 2 von 3 pathologischen Parametern einen PPV 97%. Da eine Falsch-positive Diagnose einer peripher-vestibulären Pathologie vor allem im Rahmen einer bestehenden zentralen Pathologie zu gravierenden Zeitverlusten und gesundheitlichen Folgen für den Patienten führen könnte, sollte auch hier noch einmal eine Reevaluation der klinischen und anamnestischen Befunde insbesondere im Hinblick auf eine zentral vestibuläre Genese erfolgen. Zeigt sich in der Reevaluation kein Widerspruch zwischen dem positiven vKIT-Ergebnis und den anamnestisch und klinischen Befunden, ist von einer peripher-vestibulären Pathologie auszugehen. Bei Widerspruch empfiehlt sich die zusätzliche Durchführung einer kalorischen Prüfung, bzw. bei Verdacht auf eine zentrale Genese die sofortige Vorstellung des Patienten in der Neurologie und ggf. die Einleitung einer kranialen Bildgebung.

Die kalorische Prüfung wurde als zweites apparative Diagnoseverfahren gewählt, da sie den vKIT in dieser Studie am besten ergänzte und durch die Kombination aus vKIT und Kalorik die diagnostische Aussagekraft insbesondere für die SEN und NPV auf 100% gesteigert werden konnte. Insgesamt hätte man bei Einhaltung dieses Diagnosealgorithmus in unserem Studienkollektiv bis zu 78% der kalorischen Prüfungen nicht durchführen müssen.

Der SHIMP und die VEMPs wurden aufgrund des fehlenden diagnostischen Zugewinns im Vergleich zum vKIT und der kalorischen Prüfung aus der primären apparativen Untersuchung ausgeschlossen. Sofern sich der Verdacht auf ein peripher vestibuläres Schwindelsyndrom erhärtet, können diese Untersuchungsverfahren dennoch einen wichtigen Beitrag zur weiteren Lokalisation und Ätiologie der Schwindelerkrankung leisten. Die Limitationen des Diagnosealgorithmus werden in Kapitel 4.3.3 diskutiert.

### **4.3 Limitationen und Stärken der Studie**

Die Limitationen und Stärken dieser Studie lassen sich in erster Linie auf das Studienkollektiv und die Festlegung der Grenzwerte für einen pathologischen Test zurückführen. Beide Faktoren können die SEN, SPE, PPV und NPV eines Untersuchungsverfahrens beeinflussen und sollen im Folgenden diskutiert werden.

#### **4.3.1 Studienkollektiv**

Die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Studie ist u.a. durch die Auswahl des Studienkollektivs limitiert. Die Stärken und Limitationen der „gesicherten“ Diagnose als Einschlusskriterium für die Gruppe der Patienten und als Referenz für die Berechnung der SEN, SPE, PPV und NPV werden im Folgenden diskutiert.

Wie bereits zu Beginn des Kapitel 4 diskutiert, ist die SEN, SPE, PPV und NPV neuer apparativer Untersuchungsverfahren bei Testung gegen den Goldstandard durch die „wahre“ SEN, SPE, PPV und NPV des Goldstandards limitiert. Ziel der „gesicherten Diagnose“ als Referenz war die genauere Abbildung der wahren SEN, SPE, PPV und NPV der apparativen Untersuchungsverfahren im Vergleich zur kalorischen Prüfung als Referenz, da diese in verschiedenen Studien eine eingeschränkte SEN von 54% bis 72% (64,81,96) zeigte und eine hohe inter- und intra-individuelle Variabilität, die sich u.a. in einem relativ hohen Grenzwert der Seitendifferenz von 20-30% widerspiegelt (67,97). Zudem lässt sich durch die Gleichstellung der apparativen Untersuchungen eine faire Vergleichbarkeit der Untersuchungsverfahren innerhalb des Studienkollektivs erreichen. Ohne die Sonderstellung der kalorischen Prüfung als diagnostischen Goldstandard, können die übrigen apparativen Untersuchungsverfahren eine höhere SEN, SPE, PPV und NPV als die kalorische Prüfung erreichen.

Eine Limitation der „gesicherten“ Diagnose als Referenz besteht in der Tatsache, dass die Ergebnisse der untersuchten apparativen Untersuchungsverfahren bereits in die Diagnosestellung der Patienten mit eingegangen sind und diese somit beeinflusst haben.

Durch die Tatsache, dass dem diagnosestellenden Arzt neben der Anamnese und klinischen Untersuchung die Ergebnisse aller apparativen Untersuchungen zur Verfügung standen, soll der überproportionale Einfluss einzelner apparativer Untersuchungsverfahren vermieden werden. Zudem erscheint eine Diagnosestellung ohne Einbezug jeglicher apparativer Untersuchungsergebnisse als zu ungenau, um diese als Referenz für die Berechnung der SEN, SPE, PPV und NPV anzuwenden. Eine weitere Limitation der „gesicherten“ Diagnose besteht in der Stichprobenverzerrung durch die Auswahl der Patienten. Die Beschränkung der Patienten auf solche mit „gesicherter“ Diagnose bringt zum einen eine höhere Sicherheit, dass der Patient richtig diagnostiziert wurde, schließt zum anderen aber Patienten mit unsicherer Diagnose aus. Unter der Annahme, dass Patienten mit unsicherer Diagnose tendenziell häufiger unspezifische d.h. falsch-negative Ergebnisse in den apparativen Untersuchungen zeigen, würde dies zu einer systematischen Überschätzung der SEN des PPV der apparativen Untersuchungsverfahren in dieser Studie führen. Die Vergleichbarkeit der Untersuchungsverfahren innerhalb der Studie bliebe allerdings bestehen, sofern man von einem Effekt ausgeht, der sich auf alle Untersuchungsverfahren im selben Maß auswirkt.

Neben der „gesicherten Diagnose“ als Referenz zur Berechnung der Zielparameter könnten weitere Einflussfaktoren wie das Alter und Geschlecht der Studienteilnehmer die Ergebnisse der Studie beeinflusst haben:

Hinsichtlich des Geschlechts nahmen 34 Männer und 48 Frauen an der Studie teil. Der erhöhte Frauenanteil in dieser Studie passt zu den Ergebnissen der Studie von Neuhauser et al. zur Epidemiologie des vestibulären Schwindels, wonach das weibliche Geschlecht einen Risikofaktor für den vestibulären Schwindel darstellt. Der Anteil der Frauen in der Gruppe des vestibulären Schwindels lag in der Studie von Nauhauser et al. mit 76% allerdings deutlich höher (1). Ein Pearson Chi-Quadrat-Test konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen der Probanden und Patienten in Bezug auf den Parameter Geschlecht nachweisen (vgl. Kapitel 3.1). Von einer signifikanten Verfälschung der Studienergebnisse durch den Parameter Geschlecht ist insgesamt nicht auszugehen.

Hinsichtlich der Altersstruktur unterschieden sich die Gruppen der Studie signifikant (vgl. Kapitel 3.1). Während die Probanden mit einem Mittelwert  $\pm$  eine

Standardabweichung von  $24.2 \pm 3.9$  Jahren eine homogene und junge Altersstruktur aufweisen, zeigen die Patienten eine heterogene und insgesamt ältere Altersstruktur ( $50.5 \pm 17.2$  Jahre). Mehrere Studien zeigten, dass die Prävalenz von Schwindel mit zunehmendem Alter steigt (1,110). Damit repräsentiert die Gruppe der Probanden nicht das typische Patientenkollektiv, welches in der HNO-Ambulanz zur Abklärung von Schwindelbeschwerden vorstellig wird. Wie und ob sich dieser Altersunterschied auf die Ergebnisse der Studie bzw. der einzelnen apparativen Untersuchungen auswirkt, wird in im Folgenden diskutiert:

Mehrere Studien befassten sich mit dem Einfluss des Alters auf die Parameter der verschiedenen apparativen Untersuchungen. In einer Studie von 50 gesunden Probanden im Alter von 20 bis 70 Jahren konnte kein signifikanter Einfluss des Alters auf den Parameter Seitendifferenz der kalorischen Prüfung nachgewiesen werden (111). Die GLP der kalorischen Nystagmen zeigte sich ebenfalls bis zu einem Alter von ca. 70 Jahren konstant. Ab einem Alter  $>70$  bis  $>78$  Jahre fiel die GLP im Vergleich zu den jüngeren Altersklassen hingegen ab (112,113). Sofern es sich hier um einen symmetrischen Abfall der GLP handeln würde, wäre auch in den höheren Altersklassen keine signifikante Veränderung der Seitendifferenz zu erwarten. Für den Parameter  $\text{Gain}_{\text{vKIT}}$  wurde ebenfalls in mehreren Studien eine weitgehende Unabhängigkeit vom Alter der Patienten publiziert (75,100,114,115). Konform zu den Ergebnissen der Literatur konnte auch unsere Post-Hoc-Analyse des Gain keinen ausreichenden Unterschied zwischen dem Gain der jungen Probanden und dem Gain auf der gesunden Seite der altersgemischten Patienten nachweisen, um einen signifikanten Einfluss des Alters auf den Parameter Gain zu bestätigen. Hinsichtlich der GA des vKIT wurden verschiedene Ergebnisse bezüglich der Abhängigkeit vom Alter des Patienten publiziert. Während Mossman et al. und Yang et al. keinen signifikanten Einfluss des Alters auf die GA nachweisen konnten (114,115), stieg die GA bei Matino-Soler et al. signifikant mit dem Alter der Probanden an (100). Ob und wie groß der Einfluss des Alters auf den Parameter GA des vKIT ist, konnte somit nicht abschließend evaluiert werden.

Die Studienlage des SHIMP hinsichtlich der Altersabhängigkeit ist gering. Rey-Martinez et al. publizierten 2018 einen signifikanten Einfluss des Alters auf die beobachtete Differenz zwischen dem Gain der vKIT und SHIMP Untersuchung. Der Parameter Alter war in dieser Studie nach Angaben der Autoren allerdings nicht optimal

kontrolliert (83). Insgesamt ist auf Grundlage der aktuellen Literatur keine belastbare Aussage hinsichtlich der Altersabhängigkeit der Parameter des SHIMP zu treffen. Die Post-Hoc-Analyse des SHIMP (s. Kapitel 3.4.1.1) zeigte in unserer Studie keinen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied zwischen dem Gain der gesunden Probanden und dem Gain der gesunden Seite der Patienten. Dies spricht gegen die Annahme eines signifikanten Einflusses des Alters auf den Gain des SHIMP, da hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der jungen Probanden und dem gesunden Ohr der altersgemischten Patienten zu erwarten gewesen wäre.

Bezüglich der cVEMPs publizierten mehrere Studien eine geringere Auslösbarkeit der cVEMPs für Altersgruppen mit einem höheren Durchschnittsalter. Die Signifikanz dieses Effekts konnte größtenteils aber nicht bestätigt werden oder blieb fraglich (111,116,117). Da in unserer Studie 100% der Probanden und Patienten eine nachweisbare Reflexantwort bei den cVEMPs zeigten, gehen wir von keiner Verfälschung der Daten durch den Parameter Alter aus. Für die oVEMPs konnte eine signifikante Abnahme der Auslösbarkeit ab einem Alter von 50-60 Jahren nachgewiesen werden (118,119). In unserer Studie waren 45% der Patienten über 50 und 30% der Patienten über 60 Jahre alt. Die Probanden waren hingegen mit maximal 38 Jahren alle jünger als 50 Jahre. Eine Vergleichbarkeit der Gruppen und Übertragung der Ergebnisse der Probanden auf den durchschnittlichen Schwindelpatienten in der HNO-Ambulanz ist für die oVEMPs somit eingeschränkt.

Insgesamt zeigte sich in der Literatur kein Hinweis auf einen signifikanten Einfluss des Alters auf die Parameter des vKIT und der Kalorik. Der Einfluss des Alters auf die Parameter des SHIMP und der cVEMPs bleibt fraglich, während die Auslösbarkeit der oVEMPs durch das Alter negativ beeinflusst wird. Obwohl es in der Literatur keinen Hinweis auf einen signifikanten Einfluss des Alters auf die Parameter des vKIT und der Kalorik gab, könnten in der klinischen Routine durchaus Unterschiede zwischen den Altersklassen bestehen, beispielsweise durch eine bessere Compliance, höhere Konzentrationsfähigkeit oder bessere Testbedingungen bei jungen Patienten. Daher gehen wir insgesamt von einer leichten Überschätzung der SPE und des NPV in unserer Studie aufgrund unseres Studienkollektivs im Vergleich zum typischen Patientenkollektiv der Schwindelpatienten aus.

### 4.3.2 Grenzwertbestimmung

Die diagnostische Aussagekraft der einzelnen apparativen Untersuchungsverfahren wurde in dieser Studie anhand der SEN, SPE, PPV und NPV berechnet. Wird der Grenzwert zur Definition eines pathologischen Tests enger gefasst, resultiert daraus eine Abnahme der SEN und Zunahme der SPE. Umgekehrt hat eine Lockerung des Grenzwertes eine Zunahme der SEN und Abnahme der SPE zur Folge. Die SEN, SPE, PPV und NPV lassen sich somit durch die Wahl des Grenzwertes beeinflussen. In unserer Studie wurden für die meisten Parameter Grenzwerte aus der Literatur genutzt. Die Grenzwerte sind somit unabhängig von den Daten dieser Studie und sollen eine objektive Beurteilung der SEN, SPE, PPV und NPV ermöglichen. Für die GA des vKIT und SHIMP wurden hingegen aufgrund der geringen Datenlage in der Literatur eigene Grenzwerte mittels einer ROC-Kurven-Analyse auf Basis des Youden-Index berechnet. Hierbei könnte das junge Alter der Probanden wiederum die Übertragbarkeit dieser Grenzwerte auf eine ältere Population einschränken. Unter der Annahme, dass junge Probanden eine durchschnittlich niedrigere GA mit einer kleineren Standardabweichung aufweisen, würde man einen für die Allgemeinbevölkerung zu niedrig gewählten Grenzwert für die GA in unserer Studie erwarten. Mit 12.5% liegt der Grenzwert der  $GA_{lat}$  des vKIT in unserer Studie jedoch höher als in anderen Studien, in denen ein Grenzwert von 8% genutzt wurde (79,120). Die durchschnittliche  $GA_{lat}$  des vKIT lag in unserer Studie mit 7% im Vergleich zum altersgemischten Durchschnitt von 9.17% hingegen niedriger (100). Die Grenzwerte der GA der jeweiligen Testverfahren sind zunächst als Vorschläge zu betrachten und müssen durch zukünftige Studien weiter evaluiert werden.

### 4.3.3 Diagnosealgorithmus

Die Aussagekraft und Verwendbarkeit des Diagnosealgorithmus, als Zusammenfassung der Studienergebnisse ist ebenfalls durch die bereits beschriebenen Limitationen der Studie begrenzt. Der Diagnosealgorithmus ist lediglich für die Erstvorstellung von Patienten mit akuten Schwindelbeschwerden und ohne bekannte Vordiagnosen oder Untersuchungen im Bereich der Schwindelerkrankungen in einer entsprechend ausgestatteten HNO-Klinik geeignet, da die Ergebnisse dieser Studie an einem solchen Patientenkollektiv erhoben wurden.

Des Weiteren bietet der Diagnosealgorithmus keine Möglichkeit, anhand der Ergebnisse der apparativen Untersuchungen eine nicht peripher vestibuläre Ursache der

Schwindelsymptome auszuschließen, da lediglich Patienten mit einer peripher vestibulären Pathologie und gesunde Probanden in dieser Studie untersucht wurden. Zentral vestibulär oder nicht vestibuläre Schwindelsyndrome könnten unter Umständen eine peripher vestibuläre Pathologie im klinischen Erscheinungsbild und den Ergebnissen der apparativen Untersuchungen vortäuschen und wären somit nicht von einer peripher vestibulären Ätiologie zu unterscheiden. Eine vestibuläre Pseudoneuritis bezeichnet beispielsweise das Imitieren einer akuten peripher vestibulären Schädigung durch eine zentral vestibuläre Ätiologie, wie z.B. einen Kleinhirnfarkt. Dabei ist eine möglichst frühe differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen peripher und zentral vestibulärer Schädigung sowohl für die weitere Diagnostik als auch Therapie entscheidend (121). Differentialdiagnostisch empfiehlt sich bei Patienten mit akutem vestibulärem Syndrom die Beurteilung eines Bedside-Kopfpulstests, des Blickrichtungsnystagmus und der vertikalen Divergenz zu Beginn der klinischen Untersuchung. Diese klinische Dreierkombination erreicht eine Sensitivität von 100% und Spezifität von 96% für die Diagnose einer Pseudoneuritis vestibularis (107). Zusätzlich können die sakkadierte Blickfolge, die Fixationssuppression des Spontannystagmus und die subjektive visuelle Vertikale untersucht werden (9,121). Insgesamt ist es essenziell zu jedem Zeitpunkt des Diagnosealgorithmus eine zentrale Ätiologie des Schwindelsyndrom zu erwägen.

Durch den Diagnosealgorithmus erfolgt zudem keine Differenzierung innerhalb der Gruppe der peripher vestibulären Erkrankungen, wobei die im Rahmen des Diagnosealgorithmus erhobenen Befunde weiterhin in die differentialdiagnostischen Überlegungen mit eingehen. Vorteil dieser fehlenden Differenzierung ist, dass der Diagnosealgorithmus zunächst allgemeingültig bei einem Verdacht auf ein peripher vestibuläres Schwindelsyndrom eingesetzt werden kann.

Die Reihenfolge der apparativen Untersuchungsfahren im Diagnosealgorithmus erfolgte auf Basis der errechneten SEN, SPE, PPV und NPV der einzelnen apparativen Untersuchungsverfahren. Da alle apparativen Untersuchungsverfahren an demselben Patienten und Probandenkollektiv erhoben wurden, sind die Ergebnisse untereinander vergleichbar und im Sinne einer ordinalskalierten Rangfolge auch auf das Patientenkollektiv der Schwindelpatienten in der klinischen HNO-Ambulanz übertragbar. Die Übertragung der absoluten Werte der SEN, SPE, PPV und NPV auf die Allgemeinbevölkerung oder das Patientenkollektiv der Schwindelpatienten in der HNO-

Klinik ist hingegen nicht vollständig gegeben. Die SEN und der PPV könnten aufgrund der „gesicherten“ Diagnose als Einschlusskriterium für die Aufnahme in die Gruppe der Patienten, die SPE und der NPV aufgrund des jungen Alters der Probanden systematisch überschätzt worden sein. Die absoluten Werte der SEN, SPE, PPV und NPV der einzelnen Untersuchungsverfahren sollten demnach in Bezug auf die Anwendung in der klinischen Routine zurückhaltend interpretiert werden.

## 5. Zusammenfassung/ Abstract - Deutsch

**Hintergrund:** Neben dem Goldstandard der thermischen (kalorischen) Prüfung (Kalorik) wird die Diagnostik bei Erkrankungen des Gleichgewichtsorgans aktuell durch den Videokopfimpulstest (vKIT) und Suppressions-Videokopfimpulstest (engl. Suppression Head Impulse Paradigm, SHIMP) ergänzt. Während die diagnostische Aussagekraft der Einzelverfahren bereits verglichen wurde, ist das Ziel dieser Arbeit, den Zugewinn an diagnostischer Aussagekraft anhand mehrerer Parameter derselben und unterschiedlicher apparativer Untersuchungsverfahren (Kalorik, vKIT, SHIMP) zu evaluieren.

**Material und Methoden:** Die diagnostische Aussagekraft der Kombinationen wurde anhand der Zielparameter Sensitivität (SEN), Spezifität (SPE), positiver (PPV) und negativer prädiktiver Wert (NPV) auf Grundlage eines Studienkollektivs aus 42 gesunden Probanden und 40 peripher-vestibulär erkrankten Patienten prospektiv bewertet und verglichen.

**Ergebnisse:** Die kalorische Prüfung erreichte als Einzelverfahren eine SEN von 78% sowie ein SPE von 85%. Der vKIT zeigte in der Dreierkombination aus Gain und Gain-Asymmetrie der lateralen Bogengänge (vKIT<sub>lat</sub>) und dem Gain der anterioren Bogengänge (Gain<sub>ant</sub>) eine SEN von 90% und eine SPE von 86%, sofern mindestens einer der drei Parameter pathologisch war. Waren alle drei Parameter pathologisch, wurde eine SPE von 100% erreicht. Für die posterioren Bogengänge des vKIT ergab sich kein Anhalt für einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p > 0.05$ ). Eine maximale SEN und NPV von 100% wurde durch die Kombination von vKIT (vKIT<sub>lat</sub> + Gain<sub>ant</sub>) und der kalorischen Prüfung erreicht. Die Kombination aus vKIT<sub>lat</sub> und Kalorik erreichte ein SEN von 95%. Der SHIMP zeigte sich sowohl für die Kombination mit dem vKIT als auch für die mit der Kalorik der Kombination aus vKIT und Kalorik in allen vier Zielparametern unterlegen.

**Schlussfolgerung:** In der klinischen Routine der apparativen Diagnostik des peripher-vestibulären Schwindelsyndroms sollte der vKIT der kalorischen Prüfung und dem SHIMP vorgezogen werden. Die Kombination aus vKIT und Kalorik erscheint dem vKIT als Einzeltest jedoch weiterhin überlegen und verbessert die Sicherheit der Diagnosestellung.

## 6. Zusammenfassung/ Abstract - English

**Objective:** In addition to the gold standard of thermal testing (caloric test), the diagnosis of diseases of the vestibular organ is currently supplemented by the Video Head Impulse Test (vHIT) and Suppression Head Impulse Paradigm (SHIMP). While the diagnostic value of the individual methods has already been compared, the aim of this study is to evaluate the gain in diagnostic value using several parameters of the same and different examination methods (caloric test, vHIT, SHIMP).

**Material and Methods:** Diagnostic value of different combinations was prospectively evaluated and compared in a study cohort of 42 healthy study participants and 40 patients with peripheral vestibular disorders using sensitivity (SEN), specificity (SPE), positive (PPV) and negative predictive value (NPV).

**Results:** The caloric test achieved a SEN of 78% and SPE of 85% as a single procedure. The vHIT in the triple combination of VOR Gain and Gain-Asymmetry of the horizontal semicircular canals (vHIT<sub>lat</sub>) and the VOR Gain of the anterior semicircular canals (Gain<sub>ant</sub>) showed a SEN of 90% and SPE of 86%, provided at least one of the three parameters was pathological. If all three parameters were pathological, an SPE of 100% was achieved. For the posterior semicircular canals of the vHIT, there was no evidence of a significant difference between the groups ( $p > 0.05$ ). A maximum SEN and NPV of 100% was achieved by combining vHIT (vHIT<sub>lat</sub> + Gain<sub>ant</sub>) and caloric testing. The combination of vHIT<sub>lat</sub> and caloric test established a SEN of 95%. The SHIMP was shown to be inferior to the combination of vHIT and caloric test in all four target parameters for both the combination with vHIT and caloric test.

**Conclusion:** In the clinical routine of diagnostic investigation of peripheral vestibular disorders, the vHIT should be preferred to caloric testing and SHIMP. However, the combination of vHIT and caloric test still appears superior to vHIT as a single test and improves the certainty of diagnosis.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BPLS	benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel
cVEMPs	zervikale vestibulär evozierte myogene Potenziale
GA	Gain-Asymmetrie
GLP	Geschwindigkeit der langsamen Phase eines Nystagmus in °/s
Kalorik	kalorische Prüfung
N.	nervus (lateinisch für "Nerv")
Ncl.	nucleus (lateinisch für "Kern")
Ncll.	nuclei, Plural von nucleus (lateinisch für "Kern")
Nn.	nervi, Plural von nervus (lateinisch für "Nerv")
NPV	negativer prädiktiver Wert
oVEMPs	okuläre vestibulär evozierte myogene Potenziale
PPV	positiver prädiktiver Wert
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Seitendifferenz
SD <sub>GLP</sub>	Seitendifferenz, die auf Grundlage der GLP der Einzelspülungen berechnet wird
SEN	Sensitivität
SHIMP	Suppression Head Impulse Paradigm, (dt. Suppressions-Videokopfimpulstest)
SPE	Spezifität
Tab.	Tabelle
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
VEMPs	Vestibulär evozierte myogene Potenziale
vKIT	Videokopfimpulstest
VOR	Vestibulookulärer Reflex

## 8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### Tabellenverzeichnis:

Tab. 1: Diagnosen der peripher-vestibulär erkrankten Patienten (Gruppe2).....	30
Tab. 2: Alter und Geschlecht der Probanden und Patienten.....	31
Tab. 3: Auswertung der kalorischen Prüfung.....	32
Tab. 4: Kalorik: Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert.....	32
Tab. 5: Auswertung des vKIT: Gain.....	34
Tab. 6: Auswertung des vKIT: Post-Hoc Analyse des Gain.....	36
Tab. 7: vKIT, Gain: Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert..	37
Tab. 8: Auswertung des vKIT: Gain-Asymmetrie.....	39
Tab. 9: vKIT, Gain-Asymmetrie: Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert.....	40
Tab. 10: vKIT: Kombination der Parameter $Gain_{lat}$ , $Gain_{ant}$ , $GA_{lat}$ : Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert.....	42
Tab. 11: Auswertung des SHIMP: Gain.....	44
Tab. 12: Auswertung des SHIMP: Post-Hoc-Analyse des Gain.....	46
Tab. 13: SHIMP, Gain: Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert.....	46
Tab. 14: Auswertung des SHIMP: Gain-Asymmetrie.....	47
Tab. 15: SHIMP, Gain-Asymmetrie: Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert.....	48
Tab. 16: SHIMP: Kombination der Parameter $Gain_{SHIMP}$ und $GA_{SHIMP}$ : Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert.....	48
Tab. 17: Auswertung der VEMPs: Auslösbarkeit.....	50
Tab. 18: Gemeinsame Auswertung von Kalorik und vKIT: Kombination der Parameter $Gain_{lat}$ , $Gain_{ant}$ , $GA_{lat}$ und $SD_{GLP}$ .....	52
Tab. 19: Gemeinsame Auswertung des SHIMP und vKIT.....	54
Tab. 20: Gemeinsame Auswertung des SHIMP und der kalorischer Prüfung.....	55
Tab. 21: Zusammenfassung der Zielparameter (SEN, SPE, PPV, NPV) aller apparativer Untersuchungsverfahren.....	99

**Abbildungsverzeichnis:**

Abb. 1: Verkabelung der Elektroden bei Messung der c- und oVEMPs .....26

Abb. 2: Diagnosealgorithmus bei Patienten mit akuten Schwindelbeschwerden bei  
Erstvorstellung in einem HNO-Zentrum.....73

## 9. Literaturverzeichnis

1. Neuhauser HK, von Brevern M, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, u. a. Epidemiology of vestibular vertigo: A neurotologic survey of the general population. *Neurology*. 27. September 2005;65(6):898–904.
2. Prof. Dr. med. Abhol H-H, Dr. med. Jendyk R. DEGAM-Leitlinie Nr. 17, S3-Leitlinie: Akuter Schwindel in der Hausarztpraxis, AWMF-Register-Nr. 053-018 [Internet]. <https://www.awmf.org>. 2018 [zitiert 30. Januar 2020]. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-0181\\_S3\\_Akuter\\_Schwindel\\_Hausarztpraxis\\_2018-07\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-0181_S3_Akuter_Schwindel_Hausarztpraxis_2018-07_1.pdf)
3. Prof. Dr. Strupp M. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, S1-Leitlinie: Schwindel - Diagnose, AWMF-Register-Nr: 030/017 [Internet]. <https://www.dgn.org>. 2012 [zitiert 13. März 2018]. Verfügbar unter: [https://www.dgn.org/images/red\\_leitlinien/LL\\_2012/pdf/ll\\_48\\_2012\\_schwindel\\_-\\_diagnose.pdf](https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/ll_48_2012_schwindel_-_diagnose.pdf)
4. Kerber KA, Meurer WJ, West BT, Fendrick AM. Dizziness Presentations in U.S. Emergency Departments, 1995–2004. *Acad Emerg Med*. 2008;15(8):744–50.
5. Kühnlein T, Laux G, Saad A, Grimm S, Szecsenyi J, Kurth BM. CONTENT - ein neues Konzept zur Erfassung von Morbiditätsraten in der Hausarztpraxis. In: *Monitoring der gesundheitlichen Versorgung in Deutschland Konzepte, Anforderungen, Datenquellen Report Versorgungsforschung Band 1* [Internet]. Köln: Deutscher Ärzteverlag; 2008 [zitiert 31. Januar 2020]. S. 57–69. Verfügbar unter: <http://www.aerzteverlag.de/buecher/buch.asp?id=2281>
6. Brandt T, Dieterich M, Strupp M. *Vertigo - Leitsymptom Schwindel*. 2. Auflage. Springer-Verlag; 2012. 149 S.
7. Taura A, Ohgita H, Funabiki K, Miura M, Naito Y, Ito J. Clinical study of vertigo in the outpatient clinic of Kyoto University Hospital. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1. November 2010;130(sup563):29–33.
8. Yin M, Ishikawa K, Wong WH, Shibata Y. A clinical epidemiological study in 2169 patients with vertigo. *Auris Nasus Larynx*. 1. Februar 2009;36(1):30–5.
9. Strupp M, Brandt T. Peripheral vestibular disorders: *Curr Opin Neurol*. Februar 2013;26(1):81–9.
10. Hoffman RM, Einstadter D, Kroenke K. Evaluating dizziness. *Am J Med*. 1. November 1999;107(5):468–78.
11. Kroenke K, Hoffman RMM, Einstadter DM. How Common Are Various Causes of Dizziness? A Critical Review. *ET J*. Februar 2000;93(2).
12. Parker IG, Hartel G, Paratz J, Choy NL, Rahmann A. A Systematic Review of the Reported Proportions of Diagnoses for Dizziness and Vertigo: *Otol Neurotol*. Januar 2019;40(1):6–15.

13. Brandt T, Steddin S. Current view of the mechanism of benign paroxysmal positioning vertigo: cupulolithiasis or canalolithiasis? *J Vestib Res Equilib Orientat.* 1993;3(4):373–82.
14. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Leitsymptom Schwindel [Internet]. *Deutsches Ärzteblatt.* 2008 [zitiert 2. Februar 2020]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/59203/Leitsymptom-Schwindel>
15. You P, Instrum R, Parnes L. Benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2019;4(1):116–23.
16. Kim H-J, Song J-M, Zhong L, Yang X, Kim J-S. Questionnaire-based diagnosis of benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology.* 30. Dezember 2019;
17. Strupp M, Brandt T. Current treatment of vestibular, ocular motor disorders and nystagmus. *Ther Adv Neurol Disord.* Juli 2009;2(4):223–39.
18. Gürkov R, Pyykö I, Zou J, Kentala E. What is Ménière’s disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops. *J Neurol.* 2016;263:71–81.
19. Takeda T, Takeda S, Kakigi A. A possible mechanism of the formation of endolymphatic hydrops and its associated inner ear disorders. *Auris Nasus Larynx.* 1. Februar 2020;47(1):25–41.
20. Semaan MT, Alagramam KN, Megerian CA. The basic science of Ménière’s disease and endolymphatic hydrops: *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* Oktober 2005;13(5):301–7.
21. Gürkov R, Flatz W, Louza J, Strupp M, Krause E. In vivo visualization of endolymphatic hydrops in patients with Ménière’s disease: correlation with audiovestibular function. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1. Dezember 2011;268(12):1743–8.
22. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB. Pathophysiology of Ménière’s Syndrome: Are Symptoms Caused by Endolymphatic Hydrops? 2005;26(1):8.
23. Equilibrium C on H and. Committee on Hearing and Equilibrium Guidelines for the Diagnosis and Evaluation of Therapy in Ménière’s Disease. *Otolaryngol Neck Surg.* 1. September 1995;113(3):181–5.
24. Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, Teranishi M, Sone M, Hayashi H, u. a. Visualization of Endolymphatic Hydrops in Patients With Ménière’s Disease: *The Laryngoscope.* März 2007;117(3):415–20.
25. Pyykö I, Zou J, Poe D, Nakashima T, Naganawa S. Magnetic Resonance Imaging of the Inner Ear in Ménière’s Disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 1. Oktober 2010;43(5):1059–80.
26. Ahmadzai N, Cheng W, Wolfe D, Bonaparte J, Schramm D, Fitzpatrick E, u. a. Pharmacologic and surgical therapies for patients with Ménière’s disease: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 30. Dezember 2019;8(1):341.

27. da Costa SS, de Sousa LCA, de Toledo Piza MR. Meniere's disease: overview, epidemiology, and natural history. *Otolaryngol Clin North Am.* Juni 2002;35(3):455–95.
28. Greco A, Macri GF, Gallo A, Fusconi M, De Virgilio A, Pagliuca G, u. a. Is Vestibular Neuritis an Immune Related Vestibular Neuropathy Inducing Vertigo? *J Immunol Res* [Internet]. 2014 [zitiert 21. Februar 2020];2014. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3987789/>
29. Smith T, Rider J, Cen S, Borger J. Vestibular Neuronitis (Labyrinthitis). In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [zitiert 21. Februar 2020]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549866/>
30. Arbusow V, Schulz P, Strupp M, Dieterich M, Reinhardtstoettner AV, Rauch E, u. a. Distribution of herpes simplex virus type 1 in human geniculate and vestibular ganglia: Implications for vestibular neuritis. *Ann Neurol.* 1999;46(3):416–9.
31. Walther LE, Repik I. Neuritis des N. vestibularis inferior. *HNO.* 1. Februar 2012;60(2):126–31.
32. Aw ST, Fetter M, Cremer PD, Karlberg M, Halmagyi GM. Individual semicircular canal function in superior and inferior vestibular neuritis. *Neurology.* 11. September 2001;57(5):768–74.
33. Fetter M, Dichgans J. Vestibular neuritis spares the inferior division of the vestibular nerve. *Brain.* 1. Juni 1996;119(3):755–63.
34. Gianoli G, Goebel J, Mowry S, Poomipannit P. Anatomic differences in the lateral vestibular nerve channels and their implications in vestibular neuritis. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol.* Mai 2005;26(3):489–94.
35. Jeong S-H, Kim H-J, Kim J-S. Vestibular neuritis. *Semin Neurol.* Juli 2013;33(3):185–94.
36. Le TN, Westerberg BD, Lea J. Vestibular Neuritis: Recent Advances in Etiology, Diagnostic Evaluation, and Treatment. *Adv Otorhinolaryngol.* 2019;82:87–92.
37. Walker MF. Treatment of vestibular neuritis. *Curr Treat Options Neurol.* 8. Dezember 2008;11(1):41.
38. Strupp M, Zingler VC, Arbusow V, Niklas D, Maag KP, Dieterich M, u. a. Methylprednisolone, Valacyclovir, or the Combination for Vestibular Neuritis. *N Engl J Med.* 22. Juli 2004;351(4):354–61.
39. Strupp M, Arbusow V, Maag KP, Gall C, Brandt T. Vestibular exercises improve central vestibulospinal compensation after vestibular neuritis. *Neurology.* 1. September 1998;51(3):838–44.
40. Brodhun M, Stahn V, Harder A. [Pathogenesis and molecular pathology of vestibular schwannoma]. *HNO.* Mai 2017;65(5):362–72.

41. Strasilla C, Sychra V. Bildgebende Diagnostik des Vestibularisschwannoms. *HNO*. 1. Mai 2017;65(5):373–80.
42. Stangerup S-E, Tos M, Thomsen J, Caye-Thomasen P. True Incidence of Vestibular Schwannoma? *Neurosurgery*. 1. November 2010;67(5):1335–40.
43. Kaye AH, Briggs RJS, Morokoff AP. Acoustic neurinoma (vestibular schwannoma). In: *Brain Tumors* [Internet]. Elsevier; 2012 [zitiert 22. Februar 2020]. S. 518–69. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780443069673000284>
44. Lin D, Hegarty JL, Fischbein NJ, Jackler RK. The Prevalence of “Incidental” Acoustic Neuroma. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 1. März 2005;131(3):241–4.
45. Fortnum H, O’Neill C, Taylor R, Lenthall R, Nikolopoulos T, Lightfoot G, u. a. The role of magnetic resonance imaging in the identification of suspected acoustic neuroma: a systematic review of clinical and cost effectiveness and natural history. *Health Technol Assess* [Internet]. 1. März 2009 [zitiert 22. Februar 2020];13(18). Verfügbar unter: <https://doaj-org.ezproxy.uni-giessen.de>
46. Ruge M, Goldbrunner R, Grau S. Management gutartiger Hirntumoren: Meningeome und Vestibularisschwannome. *Best Pract Onkol*. 1. Juli 2019;14(7):284–92.
47. Zingler VC, Cnyrim C, Jahn K, Weintz E, Fernbacher J, Frenzel C, u. a. Causative factors and epidemiology of bilateral vestibulopathy in 255 patients. *Ann Neurol*. 2007;61(6):524–32.
48. Kim S, Oh Y-M, Koo J-W, Kim JS. Bilateral Vestibulopathy: Clinical Characteristics and Diagnostic Criteria. *Otol Neurotol*. Juli 2011;32(5):812–7.
49. Zingler VC, Weintz E, Jahn K, Mike A, Huppert D, Rettinger N, u. a. Follow-up of vestibular function in bilateral vestibulopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1. März 2008;79(3):284–8.
50. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH. *PROMETHEUS Kopf, Hals und Neuroanatomie* [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018 [zitiert 3. März 2020]. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-006-149644>
51. Clarke AH. Das vestibuläre System — eine Kurzbeschreibung. In: *Schwindel* [Internet]. Springer, Berlin, Heidelberg; 2007 [zitiert 12. März 2018]. S. 9–22. (HNO Praxis heute). Verfügbar unter: [https://link-springer-com.ezproxy.uni-giessen.de/chapter/10.1007/978-3-540-47448-7\\_2](https://link-springer-com.ezproxy.uni-giessen.de/chapter/10.1007/978-3-540-47448-7_2)
52. Walther LE, Hörmann K, Bloching M, Blödw A. Rezeptorfunktion der Bogengänge. *HNO*. 1. Januar 2012;60(1):75–88.
53. Fetter M. Vestibulo-Ocular Reflex. *Neuro-Ophthalmol*. 2007;40:35–51.

54. Haid CT. Vestibularisprüfung und vestibuläre Erkrankungen: Ein Leitfaden für Praxis und Klinik zur Diagnostik und Therapie von Schwindel und Gleichgewichtsstörungen. Springer-Verlag; 2013. 357 S.
55. Reiß M, Reiß G. Gleichgewichtsdagnostik [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015 [zitiert 12. März 2018]. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-45325-4>
56. Bockisch CJ, Straumann D, Haslwanter T. Human 3-D aVOR with and without otolith stimulation. *Exp Brain Res*. März 2005;161(3):358–67.
57. Wiest G. The origins of vestibular science. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1343(1):1–9.
58. Bracha A, Tan S. Robert Bárány (1876–1936): The Nobel Prize-winning prisoner of war. *Singapore Med J*. Januar 2015;56(01):5–6.
59. Walther LE. Diagnostik und Therapie vestibulärer Störungen. In: Schwindel [Internet]. Springer, Berlin, Heidelberg; 2007 [zitiert 12. März 2018]. S. 59–78. (HNO Praxis heute). Verfügbar unter: [https://link-springer-com.ezproxy.uni-giessen.de/chapter/10.1007/978-3-540-47448-7\\_6](https://link-springer-com.ezproxy.uni-giessen.de/chapter/10.1007/978-3-540-47448-7_6)
60. Gonçalves DU, Felipe L, Lima TMA. Interpretation and use of caloric testing. *Braz J Otorhinolaryngol*. 1. Mai 2008;74(3):440–6.
61. Mahringer A, Rambold HA. Caloric test and video-head-impulse: a study of vertigo/dizziness patients in a community hospital. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. März 2014;271(3):463–72.
62. Burston A, Mossman S, Mossman B, Weatherall M. Comparison of the video head impulse test with the caloric test in patients with sub-acute and chronic vestibular disorders. *J Clin Neurosci*. Januar 2018;47:294–8.
63. Park P, Park JH, Kim JS, Koo J-W. Role of video-head impulse test in lateralization of vestibulopathy: Comparative study with caloric test. *Auris Nasus Larynx*. Dezember 2017;44(6):648–54.
64. Blödow A, Blödow J, Bloching MB, Helbig R, Walther LE. Horizontal VOR function shows frequency dynamics in vestibular schwannoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. September 2015;272(9):2143–8.
65. Strupp M, Kim J-S, Murofushi T, Straumann D, Jen JC, Rosengren SM, u. a. Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria Consensus document of the Classification Committee of the Bárány Society. *J Vestib Res*. 21. Oktober 2017;27(4):177–89.
66. Perez N, Rama-Lopez J. Head-Impulse and Caloric Tests in Patients With Dizziness [Internet]. 2003 [zitiert 18. März 2020]. Verfügbar unter: <https://insights.ovid.com/article/00129492-200311000-00016>
67. Shepard NT, Jacobson GP. The caloric irrigation test. In: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2016 [zitiert 26. Mai 2020]. S. 119–31. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444634375000091>

68. Halmagyi GM, Curthoys IS. A Clinical Sign of Canal Paresis. *Arch Neurol.* 1. Juli 1988;45(7):737–9.
69. Boleas-Aguirre M, Migliaccio AA, Carey JP. Vestibulo-Oculomotor Reflex Recording Using the Scleral Search Coil Technique. Review of Peripheral Vestibular Disorders. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2007;58(7):321–6.
70. Alhabib SF, Saliba I. Video head impulse test: a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1. März 2017;274(3):1215–22.
71. MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS. The video head impulse test: Diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. *Neurology.* 6. Oktober 2009;73(14):1134–41.
72. Agrawal Y, Schubert MC, Migliaccio AA, Zee DS, Schneider E, Lehnen N, u. a. Evaluation of Quantitative Head Impulse Testing Using Search Coils Versus Video-oculography in Older Individuals. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol.* Februar 2014;35(2):283–8.
73. Macdougall HG, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS, Weber KP. Application of the video head impulse test to detect vertical semicircular canal dysfunction. *Otol Neurotol.* 2013;34(6):974–9.
74. GN Otometrics. ICS Impulse USB Benutzerhandbuch, Dok. Nr. 7-50-2060-DE/05 [Internet]. 2019. Verfügbar unter: [https://partners.natus.com/asset/resource/file/otometrics/asset/2019-07/7-50-2060-DE\\_05.PDF](https://partners.natus.com/asset/resource/file/otometrics/asset/2019-07/7-50-2060-DE_05.PDF)
75. McGarvie LA, MacDougall HG, Halmagyi GM, Burgess AM, Weber KP, Curthoys IS. The Video Head Impulse Test (vHIT) of Semicircular Canal Function – Age-Dependent Normative Values of VOR Gain in Healthy Subjects. *Front Neurol* [Internet]. 8. Juli 2015 [zitiert 20. Oktober 2018];6. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4495346/>
76. Halmagyi GM, Chen L, MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Curthoys IS. The Video Head Impulse Test. *Front Neurol* [Internet]. 9. Juni 2017 [zitiert 20. März 2020];8. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5465266/>
77. Schmidt C, Oostvogel C, Staschinski D. Kopffimpulstest und Vibrationstest in der Schwindeldiagnostik. *Laryngo-Rhino-Otol.* März 2012;91(03):192–203.
78. Bell SL, Barker F, Heselton H, MacKenzie E, Dewhurst D, Sanderson A. A study of the relationship between the video head impulse test and air calorics. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1. Mai 2015;272(5):1287–94.
79. Patscheke JH, Plenz P, Ernst S, Klußmann J-P. Video-Kopffimpulstest: geringer Nutzen zur Unterscheidung peripherer und zentraler Schwindel. *Laryngo-Rhino-Otol.* März 2018;97(03):181–8.

80. Pérez-Fernández N, Alvarez-Gomez L, Manrique-Huarte R. Bilateral Vestibular Hypofunction in the Time of the Video Head Impulse Test. *Audiol Neurotol.* 2020;25(1–2):72–8.
81. Mezzalira R, Bittar RSM, do Carmo Bilécki-Stipsky MM, Brugnera C, Grasel SS. Sensitivity of caloric test and video head impulse as screening test for chronic vestibular complaints. *Clinics.* August 2017;72(8):469–73.
82. MacDougall HG, McGarvie LA, Halmagyi GM, Rogers SJ, Manzari L, Burgess AM, u. a. A new saccadic indicator of peripheral vestibular function based on the video head impulse test. *Neurology.* 26. Juli 2016;87(4):410–8.
83. Rey-Martinez J, Thomas-Arrizabalaga I, Espinosa-Sanchez JM, Batuecas-Caletrio A, Trinidad-Ruiz G, Matíño-Soler E, u. a. Vestibulo-ocular reflex gain values in the suppression head impulse test of healthy subjects. *The Laryngoscope.* 2018;128(10):2383–9.
84. Park JS, Lee JY, Nam W, Noh S, Chang SO, Kim M-B. Comparing the Suppression Head Impulse Paradigm and the Head Impulse Paradigm in Vestibular Neuritis: *Otol Neurotol.* Januar 2020;41(1):e76–82.
85. SCARPA A, GIOACCHINI FM, CASSANDRO E, TULLI M, RALLI M, RE M, u. a. Clinical application of cVEMPs and oVEMPs in patients affected by Ménière’s disease, vestibular neuritis and benign paroxysmal positional vertigo: a systematic review. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* Oktober 2019;39(5):298–307.
86. Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF. Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1. Februar 1994;57(2):190–7.
87. Zalewski CK, Ackley RS, McCaslin DL, Clark MD, Hanks WD, Brewer CC. Examination of Utricular Response Using oVEMP and Unilateral Centrifugation Rotation Testing: *Ear Hear.* 2018;39(5):910–21.
88. Lee SK, Il Cha C, Jung TS, Park DC, Yeo SG. Age-related differences in parameters of vestibular evoked myogenic potentials. *Acta Otolaryngol (Stockh).* Januar 2008;128(1):66–72.
89. Piker EG, Jacobson GP, McCaslin DL, Hood LJ. Normal Characteristics of the Ocular Vestibular Evoked Myogenic Potential. *J Am Acad Audiol.* 1. April 2011;22(4):222–30.
90. GN Otometrics. Hortmann Vestlab 100 Bedienungsanleitung, Dok. Nr. 7-50-0941\_02 [Internet]. 2011. Verfügbar unter: [https://partners.natus.com/asset/resource/file/otometrics/asset/2018-07/2\\_7-50-0941-de\\_02.pdf](https://partners.natus.com/asset/resource/file/otometrics/asset/2018-07/2_7-50-0941-de_02.pdf)
91. Interacoustics. Bedienungsanleitung - DE Eclipse [Internet]. 2017. Verfügbar unter: <https://www.manualslib.de/download/145269/Interacoustics-Eclipse.html>

92. R Core Team. A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. R Foundation for Statistical Computing; 2018. Verfügbar unter: <https://www.R-project.org/>
93. Harrell Jr FE, and with contributions from Charles Dupont and many others. Hmisc: Harrell Miscellaneous [Internet]. 2019. Verfügbar unter: <https://CRAN.R-project.org/package=Hmisc>
94. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 1: sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Paediatr.* 2007;96(3):338–41.
95. Parikh R, Mathai A, Parikh S, Chandra Sekhar G, Thomas R. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian J Ophthalmol.* 2008;56(1):45–50.
96. Kessler P, Motasaddi Zarandy M, Hajioff D, Tomlinson D, Ranalli P, Rutka J. The clinical utility of search coil horizontal vestibulo-ocular reflex testing. *Acta Otolaryngol (Stockh).* Januar 2008;128(1):29–37.
97. Burnette E, Piker EG, Frank-Ito D. Reevaluating Order Effects in the Binaural Bithermal Caloric Test. *Am J Audiol.* 8. März 2018;27(1):104–9.
98. Bansal S, Sinha SK. Assessment of VOR gain function and its test–retest reliability in normal hearing individuals. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1. Oktober 2016;273(10):3167–73.
99. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Pratap S, Curthoys IS, u. a. Interocular differences of the horizontal vestibulo-ocular reflex during impulsive testing. *Prog Brain Res.* 2008;171:195–8.
100. Matíño-Soler E, Esteller-More E, Martín-Sánchez J-C, Martínez-Sánchez J-M, Pérez-Fernández N. Normative Data on Angular Vestibulo-Ocular Responses in the Yaw Axis Measured Using the Video Head Impulse Test: *Otol Neurotol.* März 2015;36(3):466–71.
101. Plenz PN. Der Beitrag des Video-Kopfimpulstests zur Abklärung von Schwindelbeschwerden und Vergleich mit der kalorischen Prüfung. :108.
102. Bachmann K, Sipos K, Lavender V, Hunter LL. Video Head Impulse Testing in a Pediatric Population: Normative Findings. *J Am Acad Audiol.* 2018;29(5):417–26.
103. Beebe DC. COLLECTING NORMATIVE DATA FOR VIDEO HEAD IMPULSE TESTING, HORIZONTAL AND VERTICAL MEASURES. :28.
104. Devantier L, Hoskison E, Ovesen T, Henriksen J-JM. Suppression head impulse paradigm in healthy adolescents – A novel variant of the head impulse test. :8.
105. Rey-Martínez J, Yanes J, Esteban J, Sanz R, Martín-Sanz E. The Role of Predictability in Saccadic Eye Responses in the Suppression Head Impulse Test of Horizontal Semicircular Canal Function. *Front Neurol* [Internet]. 2017 [zitiert 19. Juni 2020];8. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2017.00536/full>

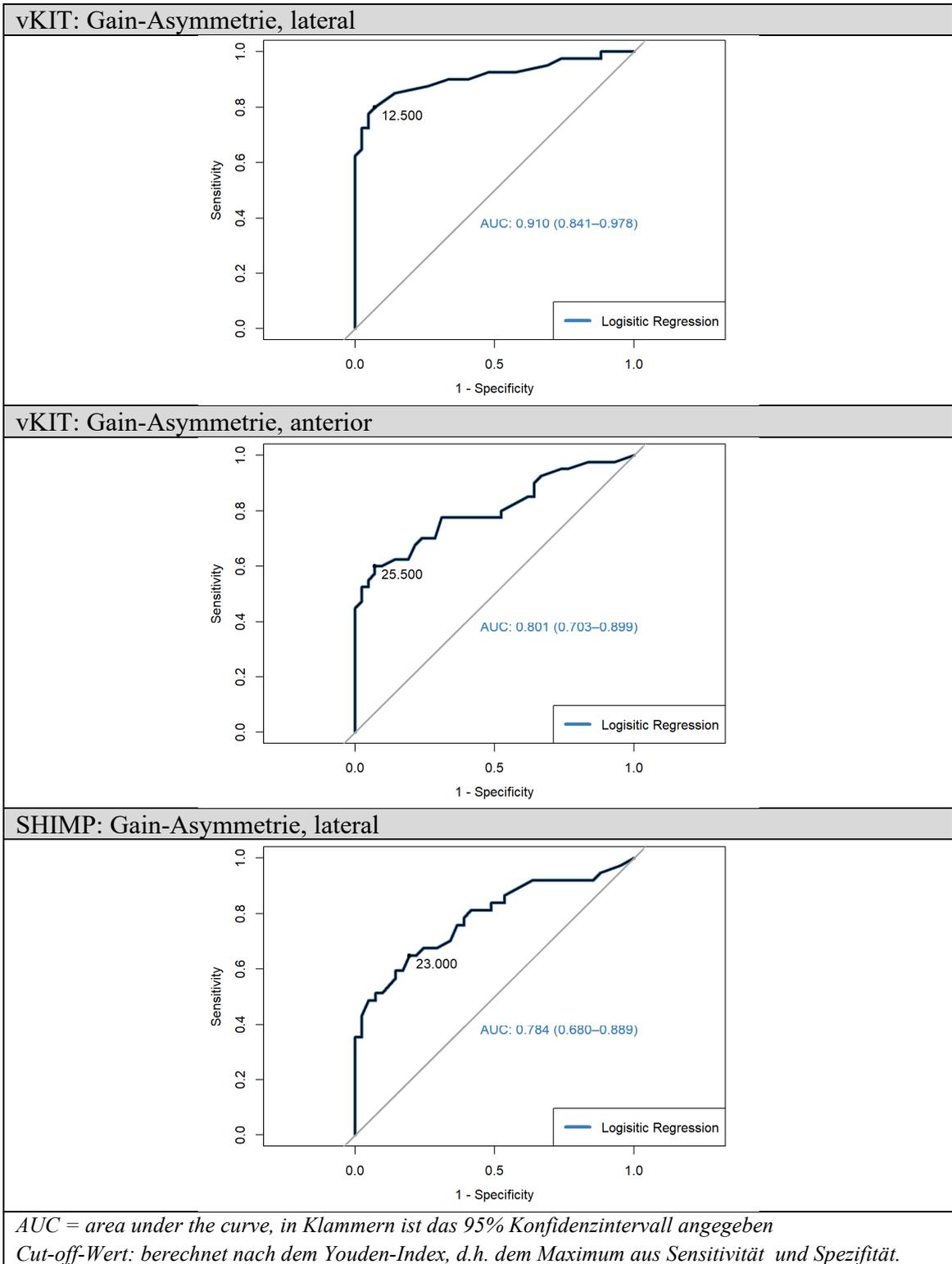
106. Zhang R, Xu M, Zhang Q, Yang Y-T, Chen Y. [Effect of acoustic stimulus intensity on air-conducted sound elicited ocular vestibular-evoked myogenic potential and cervical vestibular-evoked myogenic potential]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. Juni 2014;34(6):753–8.
107. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh Y-H, Newman-Toker DE. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke*. November 2009;40(11):3504–10.
108. van Esch BF, Nobel-Hoff GE a. J, van Benthem PPG, van der Zaag-Loonen HJ, Bruintjes TD. Determining vestibular hypofunction: start with the video-head impulse test. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. November 2016;273(11):3733–9.
109. Rambold HA. Economic management of vertigo/dizziness disease in a county hospital: video-head-impulse test vs. caloric irrigation. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1. Oktober 2015;272(10):2621–8.
110. Maarsingh OR, Dros J, Schellevis FG, van Weert HC, Bindels PJ, Horst HE van der. Dizziness reported by elderly patients in family practice: prevalence, incidence, and clinical characteristics. *BMC Fam Pract*. 11. Januar 2010;11(1):2.
111. Sarda S, Bhat S, Vanaja C. Variation in the gaze, caloric test and vestibular-evoked myogenic potential with advancing age. *Indian J Otol*. 2014;20(1):4.
112. Jitsukawa S, Takano K, Ito F, Tsubomatsu C, Himi T. Influence of Age on Caloric Response. *Adv Otorhinolaryngol*. 2016;77:17–22.
113. Ohira S, Fujita N, Matsunaga T. Influence of Age on The Caloric Nystagmus Response. *Equilib Res*. 1996;55(6):556–60.
114. Mossman B, Mossman S, Purdie G, Schneider E. Age dependent normal horizontal VOR gain of head impulse test as measured with video-oculography. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale*. 4. Juli 2015;44:29.
115. Yang CJ, Lee JY, Kang BC, Lee HS, Yoo MH, Park HJ. Quantitative analysis of gains and catch-up saccades of video-head-impulse testing by age in normal subjects. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg*. Oktober 2016;41(5):532–8.
116. Welgampola MS, Colebatch JG. Vestibulocollic reflexes: normal values and the effect of age. *Clin Neurophysiol*. 1. November 2001;112(11):1971–9.
117. Janky KL, Shepard N. Vestibular Evoked Myogenic Potential (VEMP) Testing: Normative Threshold Response Curves and Effects of Age. *J Am Acad Audiol*. September 2009;20(8):514–22.
118. Kumar K, Bhat JS, Sequeira NM, Bhojwani KM. Ageing effect on air-conducted ocular vestibular evoked myogenic potential. *Audiol Res [Internet]*. 31. August

2015 [zitiert 22. Mai 2020];5(2). Verfügbar unter:  
<https://audiologyresearch.org/index.php/audio/article/view/121>

119. Singh NK, Firdose H. Characterizing the Age and Stimulus Frequency Interaction for Ocular Vestibular-Evoked Myogenic Potentials: *Ear Hear.* 2018;39(2):251–9.
120. Yang CJ, Cha EH, Park JW, Kang BC, Yoo MH, Kang WS, u. a. Diagnostic Value of Gains and Corrective Saccades in Video Head Impulse Test in Vestibular Neuritis. *Otolaryngol Neck Surg.* 1. August 2018;159(2):347–53.
121. Cnyrim CD, Newman-Toker D, Karch C, Brandt T, Strupp M. Bedside differentiation of vestibular neuritis from central „vestibular pseudoneuritis“. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1. April 2008;79(4):458–60.

## 10. Anhang

### ROC-Kurven-Analyse der Gain-Asymmetrie:



Tab. 21: Zusammenfassung der Zielparameter (SEN, SPE, PPV, NPV) aller apparativer Untersuchungsverfahren

	SEN [%]	SPE [%]	PPV [%]	NPV [%]
<b><u>Einzelne Parameter:</u></b>				
Kalorik:				
SD <sub>GLP</sub>	78	85	84	80
vKIT:				
Gain <sub>lat</sub>	65	100	100	75
Gain <sub>ant</sub>	70	90	88	76
Gain <sub>post</sub>	38	57	45	49
GA <sub>lat</sub>	80	93	91	83
GA <sub>ant</sub>	55	93	88	68
SHIMP:				
Gain <sub>SHIMP</sub>	70	52	57	67
GA <sub>SHIMP</sub>	59	80	73	69

**Kombination von Parametern des vKIT:**

	SEN [%]	SPE [%]	PPV [%]	NPV [%]
<b><u>Kombination der Parameter Gain<sub>lat</sub> und Gain<sub>ant</sub></u></b>				
<b>mind. 1 von 2 Tests positiv</b>				
(Der Gesamttest ist positiv, wenn mindestens einer der zwei Parameter positiv ausfiel)				
Gain <sub>lat</sub> + Gain <sub>ant</sub>	88	90	90	88
<b>2 von 2 Tests positiv</b>				
(Der Gesamttest ist positiv, wenn beide Parameter positiv ausfielen)				
Gain <sub>lat</sub> + Gain <sub>ant</sub>	48	100	100	67
<b><u>Kombination der Parameter GA<sub>lat</sub> und Gain<sub>ant</sub></u></b>				
<b>mind. 1 von 2 Tests positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens einer der zwei Parameter positiv ausfiel)				
GA <sub>lat</sub> + Gain <sub>ant</sub>	88	86	85	88
<b>2 von 2 Tests positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn beide Parameter positiv ausfielen)				
GA <sub>lat</sub> + Gain <sub>ant</sub>	62	98	96	73
<b><u>Kombination der Parameter GA<sub>lat</sub> und Gain<sub>lat</sub></u></b>				
<b>mind. 1 von 2 Tests positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens einer der zwei Parameter positiv ausfiel)				
GA <sub>lat</sub> + Gain <sub>lat</sub>	82	93	92	85
<b>2 von 2 Tests positiv</b>				
(Der Gesamttest war positiv, wenn beide Parameter positiv ausfielen)				
GA <sub>lat</sub> + Gain <sub>lat</sub>	62	100	100	74

### Kombination der Parameter Gain<sub>lat</sub>, Gain<sub>ant</sub>, und GA<sub>lat</sub> (vKIT)

#### **mind. 1 von 3 Parametern positiv**

(Der Gesamtttest ist positiv, wenn mindestens einer der drei Parameter positiv ausfiel)

Gain <sub>lat</sub> + Gain <sub>ant</sub> + GA <sub>lat</sub>	90	86	86	90
---	----	----	----	----

#### **mind. 2 von 3 Parametern positiv**

(Der Gesamtttest ist positiv, wenn mindestens zwei der drei Parameter positiv ausfielen)

Gain <sub>lat</sub> + Gain <sub>ant</sub> + GA <sub>lat</sub>	78	98	97	82
---	----	----	----	----

#### **3 von 3 Parametern positiv**

(Der Gesamtttest war positiv, wenn drei von drei Parameter positiv ausfielen)

Gain <sub>lat</sub> + Gain <sub>ant</sub> + GA <sub>lat</sub>	48	100	100	67
---	----	-----	-----	----

### Kombination von Parametern des SHIMP

	SEN [%]	SPE [%]	PPV [%]	NPV [%]
--	---------	---------	---------	---------

#### Kombination der Parameter Gain<sub>SHIMP</sub> und GA<sub>SHIMP</sub>

#### **mind. 1 von 2 Parametern positiv**

(Der Gesamtttest ist positiv, wenn *mindestens einer von zwei Tests positiv* ausfällt)

Gain <sub>SHIMP</sub> + GA <sub>SHIMP</sub>	70	49	55	65
---	----	----	----	----

#### **2 von 2 Parametern positiv**

(Der Gesamtttest ist positiv, wenn *zwei von zwei Tests positiv* ausfallen)

Gain <sub>SHIMP</sub> + GA <sub>SHIMP</sub>	59	85	79	70
---	----	----	----	----

### Kombination vKIT und Kalorik

	SEN [%]	SPE [%]	PPV [%]	NPV [%]
--	---------	---------	---------	---------

#### Kombination der Parameter Gain<sub>lat</sub>, GA<sub>lat</sub> und SD<sub>GLP</sub>

#### **mind. 1 von 3 Parametern positiv**

(Der Gesamtttest war positiv, wenn mindestens einer der drei Parameter positiv ausfiel)

Gain <sub>lat</sub> + GA <sub>lat</sub> + SD <sub>GLP</sub>	95	78	81	94
---	----	----	----	----

#### **mind. 2 von 3 Parametern positiv**

(Der Gesamtttest war positiv, wenn mindestens zwei der drei Parameter positiv ausfielen)

Gain <sub>lat</sub> + GA <sub>lat</sub> + SD <sub>GLP</sub>	70	100	100	77
---	----	-----	-----	----

#### **3 von 3 Parametern positiv**

(Der Gesamtttest war positiv, wenn alle drei Parameter positiv ausfielen)

Gain <sub>lat</sub> + GA <sub>lat</sub> + SD <sub>GLP</sub>	57	100	100	71
---	----	-----	-----	----

#### Kombination der Parametern Gain<sub>lat</sub>, Gain<sub>ant</sub>, GA<sub>lat</sub> und SD<sub>GLP</sub>

#### **mind. 1 von 4 Parametern positiv**

(Der Gesamtttest war positiv, wenn mindestens einer der vier Parametern positiv ausfiel)

Gain <sub>lat</sub> + Gain <sub>ant</sub> + GA <sub>lat</sub> + SD <sub>GLP</sub>	100	71	77	100
---	-----	----	----	-----

#### **mind. 2 von 4 Parametern positiv**

(Der Gesamtttest war positiv, wenn mindestens zwei der vier Parameter positiv ausfielen)

Gain <sub>lat</sub> + Gain <sub>ant</sub> + GA <sub>lat</sub> + SD <sub>GLP</sub>	85	98	97	87
---	----	----	----	----

### **mind. 3 von 4 Parametern positiv**

(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens drei der vier Parameter positiv ausfielen)

Gain<sub>lat</sub> + Gain<sub>ant</sub> + GA<sub>lat</sub> + SD<sub>GLP</sub>    62            100            100            73

### **4 von 4 Parametern positiv**

(Der Gesamttest war positiv, wenn alle vier Parameter positiv ausfielen)

Gain<sub>lat</sub> + Gain<sub>ant</sub> + GA<sub>lat</sub> + SD<sub>GLP</sub>    45            100            100            65

## **Kombination SHIMP und vKIT**

---

	SEN [%]	SPE [%]	PPV [%]	NPV [%]
--	---------	---------	---------	---------

---

### **Kombination der Parameter Gain<sub>SHIMP</sub>, Gain<sub>lat</sub>, Gain<sub>ant</sub> und GA<sub>lat</sub>**

#### **mind. 1 von 4 Parametern positiv**

(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens einer der vier Parameter positiv ausfiel)

Gain<sub>lat</sub> + Gain<sub>ant</sub> + GA<sub>lat</sub> + Gain<sub>SHIMP</sub>    92            50            62            88

#### **mind. 2 von 4 Parametern positiv**

(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens zwei der vier Parameter positiv ausfielen)

Gain<sub>lat</sub> + Gain<sub>ant</sub> + GA<sub>lat</sub> + Gain<sub>SHIMP</sub>    84            88            86            86

#### **mind. 3 von 4 Parametern positiv**

(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens drei der vier Parameter positiv ausfielen)

Gain<sub>lat</sub> + Gain<sub>ant</sub> + GA<sub>lat</sub> + Gain<sub>SHIMP</sub>    68            98            96            77

#### **4 von 4 Parametern positiv**

(Der Gesamttest war positiv, wenn alle vier Parameter positiv ausfielen)

Gain<sub>lat</sub> + Gain<sub>ant</sub> + GA<sub>lat</sub> + Gain<sub>SHIMP</sub>    43            100            100            67

### **Kombination der Parameter GA<sub>SHIMP</sub>, Gain<sub>lat</sub>, Gain<sub>ant</sub> und GA<sub>lat</sub>**

#### **mind. 1 von 4 Parametern positiv**

(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens einer der vier Parameter positiv ausfiel)

Gain<sub>lat</sub> + Gain<sub>ant</sub> + GA<sub>lat</sub> + GA<sub>SHIMP</sub>    89            73            75            88

#### **mind. 2 von 4 Parametern positiv**

(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens zwei der vier Parameter positiv ausfielen)

Gain<sub>lat</sub> + Gain<sub>ant</sub> + GA<sub>lat</sub> + GA<sub>SHIMP</sub>    81            95            94            85

#### **mind. 3 von 4 Parametern positiv**

(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens drei der vier Parameter positiv ausfielen)

Gain<sub>lat</sub> + Gain<sub>ant</sub> + GA<sub>lat</sub> + GA<sub>SHIMP</sub>    70            100            100            79

#### **4 von 4 Parametern positiv**

(Der Gesamttest war positiv, wenn alle vier Parameter positiv ausfielen)

Gain<sub>lat</sub> + Gain<sub>ant</sub> + GA<sub>lat</sub> + GA<sub>SHIMP</sub>    41            100            100            65

## **Kombination SHIMP und Kalorik**

---

	SEN [%]	SPE [%]	PPV [%]	NPV [%]
--	---------	---------	---------	---------

---

### **Kombination der Parameter Gain<sub>SHIMP</sub> und SD<sub>GLP</sub>**

#### **mind. 1 von 2 Parametern positiv**

(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens einer der zwei Parameter positiv ausfiel)

Gain<sub>SHIMP</sub> + SD<sub>GLP</sub>                            89            46            60            83

**2 von 2 Parametern positiv**

(Der Gesamttest war positiv, wenn zwei der zwei Parameter positiv ausfielen)

Gain<sub>SHIMP</sub> + SD<sub>GLP</sub> 62 93 88 73**Kombination der Parameter GA<sub>SHIMP</sub> und SD<sub>GLP</sub>****mind. 1 von 2 Parametern positiv**

(Der Gesamttest war positiv, wenn mindestens einer der zwei Parameter positiv ausfiel)

GA<sub>SHIMP</sub> + SD<sub>GLP</sub> 86 72 74 85**2 von 2 Parametern positiv**

(Der Gesamttest war positiv, wenn zwei der zwei Parameter positiv ausfielen)

GA<sub>SHIMP</sub> + SD<sub>GLP</sub> 54 95 91 69

---

*Dargestellt sind die Sensitivität (SEN), Spezifität (SPE), der positive (PPV) und negative prädiktive Wert (NPV) aller apparativen Untersuchungsverfahren als Einzelverfahren und der untersuchten Kombinationen angegeben in %.*

---

## 11. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der JustusLiebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## **12. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Wittekindt für die Betreuung meiner Arbeit und die wertvollen Hinweise und Kommentare, die diese Arbeit jedes Mal einen Schritt weitergebracht haben.

Ein besonderer Dank geht zudem an Herrn Dr. rer. nat. Stephan Ernst, der sich mit viel Zeit und Hingabe seinen Promotionsstudenten widmet, mir mit unermüdlichem Einsatz zur Seite stand und in vielen Gesprächen und Diskussionen diese Arbeit mit mir formte. Vielen Dank für den konstruktiven Austausch und die herzliche Atmosphäre.

Ein weiterer Dank geht an die Abteilung der HNO des UKGM Gießen, insbesondere an die Mitarbeiter der HNO-Funktionsdiagnostik, die mich ebenfalls mit Rat und Tat unterstützt und begleitet haben.

Für die statistische Beratung möchte ich Herrn Dr. Jörn Pons-Kühnemann des Instituts für medizinische Informatik des JLU meinen herzlichen Dank aussprechen.

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden, die mich Tag für Tag mit ihrem Charme, ihrer Liebe und ihrem Humor erfreuen und mir die Kraft und Entspannung gaben, mich dieser Arbeit mit Ruhe und Hingabe zu widmen. Vielen Dank an dich Markus, für deine Unterstützung.