Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde,
Kopf- und Halschirurgie „Otto Körner“
der Universitätsmedizin Rostock

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Robert Mlynski

Smartphonebasierte Nystagmus-Diagnostik

Entwicklung einer innovativen App

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der
Universitätsmedizin Rostock

Vorgelegt von
Sophie Pauline Behrendt | geb. am 27.08.1990 in Bonn Bad-Godesberg
aus München

Rostock | Dezember 2022

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00004447

Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine Bearbeitungen 4.0 International Lizenz.

Gutachter:

Priv.-Doz. Dr.med. Tobias Schuldt
HNO Praxis Dr. Schuldt
Rostock

Priv.-Doz. Dr.med. Matthias Janda
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Universitätsmedizin Rostock

Prof. Dr.med. Chia-Jung Busch
Klinik und Poliklinik für Hals-, Nase-, Ohrenkrankheiten, Kopf- und Halschirurgie
Universitätsmedizin Greifswald

Jahr der Einreichung: Dezember 2022
Jahr der Verteidigung: August 2023

Inhaltsverzeichnis

I.	**Einleitung**	**1**
1.1	Grundlagen zum Schwindel	3
1.1.1	Leitsymptom Nystagmus	6
1.1.2	Spezielle Funktionsdiagnostik des vestibulären Systems	11
1.1.3	Apparative Funktionsdiagnostik von Augenbewegungen	15
1.2	Diagnostikleitlinien für akut auftretende Schwindelsymptomatik	16
1.3	Graphische Darstellung der Nystagmusbewegung	17
1.4	Ziel der vorliegenden Arbeit	19
II.	**Methode: Entwicklung und Validierung der App**	**20**
2.1	App-Entwicklung	20
2.2	Studiendesign und -gruppe	24
2.3	Versuchsaufbau und -ablauf	24
2.3.1	Darstellung und Durchführung der experimentellen Studie	25
2.3.2	Erster und zweiter Kontrolldurchlauf	28
2.4	Statistische Auswertung	30
III.	**Ergebnisse**	**32**
3.1	Demographische Charakteristika der Probandengruppe	32
3.2	Vergleich der Sensitivitätsergebnisse des ersten Testdurchlaufs	32
3.3	Vergleich der Sensitivitätsergebnisse der zweiten Testreihe	33
3.3.1	Einfluss der GSP-Frequenzen auf die Sensitivität	33
3.3.2	Einfluss der Richtung und Lage des Nystagmus auf die Sensitivität	34
3.4	Zusammenhang der Sensitivität der App-Analyse mit den Merkmalen der Probanden	35
3.5	Ergebnisse des Kontrolltestverfahrens (Goldstandard-Diagnostik)	37
3.6	Ergebnisse der App-Analyse aus dem experimentellen Studiendesign	38
IV.	**Diskussion**	**40**
4.1	Limitationen der App-Entwicklung	46
4.2	Limitationen des experimentellen Studiendesigns	47

4.3 Ausblick 48

V. Zusammenfassung 49

VI. Anhang 51

VII. Literatur 54

VIII. Wissenschaftliche Thesen 62

IX. Danksagung 63

X. Publication 64

XI. Eidesstattliche Versicherung .....

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Messparameter der Nystagmusbewertung 7
Abbildung 2: Die Nystagmusformen 9
Abbildung 3: Das Epley-Lagerungsmanöver für den hinteren Bogengang 12
Abbildung 4: Die kalorische Untersuchung im Liegen 13
Abbildung 5: Ein Beispielergebnis einer kalorischen Untersuchung 13
Abbildung 6: Schematische Darstellung der bekanntesten Nystagmuswellen 17
Abbildung 7: Video-Computernystagmographie einer kalorischen Untersuchung 18
Abbildung 8: Video-Computernystagmographie einer optokinetische Prüfung 18
Abbildung 9: Das Datenfenster der entwickelten App 20
Abbildung 10: Das Startfenster der entwickelten App 21
Abbildung 11: Darstellung der Rahmen für das Datenfenster des Eye-Tracking Algorithmus 21
Abbildung 12: Ergebnis der App-Analyse für einen horizontal rechtsschlagenden Nystagmus 22
Abbildung 13: Eine ideale graphische Darstellung von einem horizontalen Nystagmus, des linken Auges 23
Abbildung 14: Gerät für die kalorische Testung 26
Abbildung 15: VOG-Brille für die Videonystagmographie 29
Abbildung 16: Probandengruppe des experimentellen Studiendesigns 32
Abbildung 17: Ergebnisse der Korrelationsanalyse der Merkmale von den Probanden 36
Abbildung 18: a) Vertikal downbeat Nystagmus Proband 16, Versuch 10; b) Vertikal upbeat Nystagmus Proband 16 Versuch 7 38
Abbildung 19: a) Horizontal right-beat Nystagmus Proband 16 Versuch 3; b) Horizontal left-beat Nystagmus Proband 5 Versuch 6 38
Abbildung 20: a) Falsches Ergebnis Proband 17 Versuch 8; b) Falsches Ergebnis Proband 8, Versuch 7 39
Abbildung 21: Falsches Ergebnis Proband 4 Versuch 1 39
Abbildung 22: App im Fachbereich der HNO 44
Abbildung 23: a) Falsches Ergebnis Proband 17 Versuch 8; b) Falsches Ergebnis Proband 8, Versuch 7 46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Differenzialdiagnosen Schwindel in der Spezialambulanz. adaptiert 3
Tabelle 2: Verschiedene Formen von physiologischen und pathologischen Nystagmen 6
Tabelle 3: Binärcode der Abbildung 13 23
Tabelle 4: Darstellung der unterschiedlichen Bitmuster 23
Tabelle 5: Ablauf des ersten Testdurchlaufs der entwickelten App 26
Tabelle 6: Ablauf des zweiten Testdurchlaufs der entwickelten App 27
Tabelle 7: Ablauf des ersten Kontrolldurchlaufs für das Vestibularorgan 28
Tabelle 8: Ablauf des Kontrolldurchlaufes für den optokinetischen Folgenystagmus 29
Tabelle 9: Sensitivität der beiden Testdurchläufe der App-Analyse für den Parameter Lage/ Form und den Parameter Richtung 33
Tabelle 10: Sensitivität der Versuche 1 bis 10 für den Parameter Lage/ Form und den Parameter Richtung der App-Analyse 33
Tabelle 11: Einzelergebnisse der unterschiedlichen GPS-Frequenzen 34
Tabelle 12: Gesamtergebnisse der unterschiedlichen Lage und Richtung 34
Tabelle 13: Einzelergebnisse des horizontalen und vertikalen Nystagmus 35
Tabelle 14: Probanden-Ergebnisse Versuch 1 - Versuch 2 51
Tabelle 15: Probanden-Ergebnisse Versuch 3 - Versuch 10 52
Tabelle 16: Einzelergebnisse des optokinetische Versuchsaufbaues 53

Abkürzungsverzeichnis

BPLS	benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel
BPPV	benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel
CT	Computertomographie
cVEMPs	cervicale Vestibuläre Evozierte Myogene Potentiale
EOG	Elektrookulographie
GLP	Geschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase
GSP	Geschwindigkeit der schnellen Nystagmusphase
HIT	Head-Impulstest
HNO	Hals-Nasen-Ohren Heilkunde
MFR	mesenzephale Formatio reticularis
MRT	Magnet-Resonanztomographie
OKN	optokinetischer Nystagmus
oVEMPs	optische Vestibuläre Evozierte Myogene Potentiale
PDF	Portable Document Format
PPFR	paramediane pontine Formatio reticularis
VOG	Videookulographie
VOR	vestibulookulärer Reflex
ZNS	Zentrales Nervensystem

Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Es wird das generische Maskulinum verwendet, wobei beide Geschlechter gleichermaßen gemeint sind.

I. Einleitung

Das Smartphone ist fester Bestandteil unserer heutigen Alltagswelt (1, 2). Es leistet in allen Lebenslagen Hilfestellung, ob in der Freizeit oder am Arbeitsplatz (3). Im Gesundheitswesen gewinnt das Smartphone als Werkzeug zur Entscheidungshilfe ebenfalls an Bedeutung. Unter anderem gibt es Anwendungen, die Medizinstudenten beim Lernen unterstützen und gleichzeitig als Nachschlagewerk fungieren (Amboss App®, Amboss GmbH, Berlin, Deutschland). Des Weiteren werden im Klinikalltag zunehmend sogenannte „Apps“ (aus dem Englischen von Applications) wie Diagnosia® (Diagnosia Internetservices GmbH, Wien, Österreich) verwendet, die zur Überprüfung von Interaktionen dienen. Hier kann das Smartphone dem Arzt bei der Erfassung von Symptomen behilflich sein oder den Patienten selbst im Management von Erkrankungen und Behandlungsstrategien unterstützen (4–7). Deshalb werden immer mehr benutzerdefinierte Softwareanwendungen entwickelt und auf den Markt gebracht, die vorwiegend in der Diagnostik und dem Monitoring von Krankheiten eingesetzt werden, aber auch Informationen bezüglich des Klinikalltags liefern können (6). Besonders im Fachbereich der Ophthalmologie und der Diabetologie haben sich neue Apps wie Mobil Diab (mDiab®, Infokom GmbH, Neubrandenburg, Deutschland) und CollaboRhythm® (Massachusetts Institute of Technology, USA) bereits als sehr nützlich erwiesen (6, 8). Diese Apps finden nicht nur im stationären, sondern auch im ambulanten Setting ihre Anwendung. So dient beispielsweise die App mDiab® zum einen dem Patienten zur täglichen Protokollierung und Kontrolle seines Blutzuckerspiegels und zum anderen auch dem Arzt, der über die Anwendung Zugriff auf ebendiese Daten erlangt und somit die Auswertung tätigen kann (9).

Smartphones und neue Apps für den Klinikalltag können die bestehende Fülle an klinischen Ressourcen erweitern, indem sie als evidenzbasierte Entscheidungshilfen dienen und zur Optimierung von Verfahrensabläufen sowie zur Fehlerreduktion beitragen (7). Die Integrität der erfassten, übermittelten oder berechneten Daten hängt jedoch stark von der Anwendung ab und ist daher zunächst in wissenschaftlichen Studien zu prüfen (10). Bereits seit einiger Zeit gibt es rezeptierbare Anwendungen, die als Medizinprodukte anerkannt sind und von der Krankenkasse erstattet werden. Zu nennen sind hier velibra® (GAIA AG, Hamburg, Deutschland) für Angst- und Panikstörungen und Kalmeda® (Mynoise GmbH, Duisburg Deutschland) für eine Verhaltenstherapie bei chronischen Tinnitus (11–13).

Das Symptom „Schwindel“ ist ein häufiger Vorstellungsgrund beim Arzt und zählt in der neurologischen Notaufnahme zu den am meisten auftretenden Leitsymptomen (14). Da dieses Symptom eine große Spannbreite an Ursachen hat, ist eine schnelle, effektive und

fachübergreifende Diagnostik, aber auch strukturelle Entscheidungsverfahren notwendig, um eine korrekte Diagnose zu stellen (11–14).
In der Unterscheidung von akuten Notfällen, wie Schlaganfällen („zentraler Schwindel“), vestibulären Erkrankungen („peripherer Schwindel“) oder Stoffwechsel-/ homöostatische Erkrankungen spielt die Diagnostik der verschiedenen Ursachen eine wichtige Rolle (15, 16). Die klinisch eindeutige Unterscheidung kann relevante Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf des Patienten haben. Ein nicht adäquat diagnostizierter und behandelter Schlaganfall oder zentraler Hirnschaden kann zu klinischen Komplikationen sowie zum Tod führen (17). In diesem Zusammenhang ist die Zeit, die bei der Entscheidungsfindung für einen Therapieansatz vergeht, eine wichtige Komponente. Im Fall eines thrombotischen Hirninfarkts ist nur innerhalb von 4,5 Stunden eine erfolgsversprechende Therapie möglich (18). Das bedeutet, dass schon beim ersten Patientenkontakt eine Blickdiagnose unter Einbeziehung der Differenzialdiagnosen zu stellen ist, um den Patienten einer Fachdisziplin zuzuordnen und nachfolgend schnell effektive therapeutische Entscheidungen treffen zu können. Da solche Entscheidungen wiederum bereits in der Häuslichkeit oder Notaufnahme zu treffen sind, bedeutet das ebenso, dass auch Ersthelfer oder fachfremde Ärzte in der Lage sein sollten, zentrale von peripheren Schwindeln valide unterscheiden zu können (19). Jedoch haben Studien ergeben, dass Schlaganfälle, insbesondere sogenannte Small Lesions Strokes, die einen Schwindel als Leitsymptom zeigen, überdurchschnittlich häufig bereits in der Notaufnahme fehldiagnostiziert werden (20). Im Allgemeinen zeigen zahlreiche Studien, dass die Diagnostik und das Entscheidungsverfahren beim Beschwerdebild Schwindel (die valide Erkennung des Nystagmustypus) sehr fehleranfällig sind (20–22).

Das Ziel dieser Dissertation war, eine App zu entwickeln, die eine Einschätzung des Beschwerdebildes Schwindel in der Notaufnahme unterstützt. Die App soll dabei im Speziellen zur Einschätzung des vestibulären Schwindels dienen, indem das Leitsymptom Nystagmus valide diagnostiziert und qualifiziert werden kann. In der vorliegenden Dissertationsarbeit wurde die App-Anwendung an einer gesunden Probandengruppe im experimentellen Studiendesign getestet. Für die Anwendungsleistung der App wurde die Sensitivität unter verschiedenen Versuchsbedingungen berechnet und verglichen.

1.1 Grundlagen zum Schwindel

Ein der häufigster Grunde, warum Patienten zum Arzt gehen, ist das Beschwerdebild Schwindel (19, 23). Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Lebenszeitprävalenz für Schwindel (Dreh-, Schwank-, und Benommenheitsschwindel) bei 30% liegt und das Schwindel zu den zehn am häufigsten beschriebenen Beschwerden in der Notaufnahme zählt (24, 25). Dabei zeigt sich für das komplexe Schwindelsyndrom (s. Tabelle 1) eine große Varianz in den zugrundeliegenden pathophysiologischen Ursachen (26).

Schwindelsyndrom bei 17718 Patienten einer interdisziplinären Spezialambulanz	Häufigkeit (n)	%
Benigner peripherer paroxysmaler Lagerungsschwindel	3036	17,1
Somatoformer phobischer Schwankschwindel	2661	15,0
Zentral vestibulärer Schwindel	2178	12,3
Vestibuläre Migräne	2017	11,4
Morbus Menière	1795	10,1
Neuropathia Vestibularis	1462	8,3
Bilaterale Vestibulopathie	1263	7,1
Vestibularisparoxysmie	655	3,7
Psychogener Schwindel (andere)	515	2,9
Perilymphfistel	93	0,5
Unklare Schwindelsyndrome	480	2,7
Andere Schwindelsyndrome*	1563	8,9
Gesamtzahl	17718	100

Tabelle 1: Differenzialdiagnosen Schwindel in der Spezialambulanz. adaptiert (26)

* Andere Schwindelsyndrome wie z.B. nicht-vestibulärer Schwindel bei neurodegenerativen Erkrankungen oder nicht-vestibuläre Okulomotorikstörungen bei Myasthenia gravis oder Augenmuskelparese

Das Beschwerdebild Schwindel gilt als eine interdisziplinäre Herausforderung (19, 23). Dem Schwindelsymptom können verschiedene pathophysiologische Ursachen zugrunde liegen. Dabei können Hirnstamm, Kleinhirn und Innenohr betroffen sein, aber auch ischämische Umstände, hydrostatische Dysregulation oder psychische Faktoren können Schwindelsymptome verursachen. Daher ist die Differenzialdiagnose des Beschwerdebilds Schwindel ein wichtiger Schnittpunkt, der die Zusammenarbeit mehrerer Fachbereiche, u.a. der Neurologie, Inneren Medizin bzw. Hals-Nasen-Ohren Heilkunde (HNO) fordert (27).
Hierbei sind die Ärzte häufig mit schwierigen Entscheidungen bei der Bewertung und Verwaltung von Patienten mit Schwindel konfrontiert. Die Diagnose einer spezifischen pathophysiologischen Ursache kann insofern eine Herausforderung darstellen, da die Symptombeschreibungen häufig sehr vage sind und sich die klinischen Untersuchungsergebnisse mit potenziellen Ursachen überschneiden (21). Deshalb ist das Beschwerdebild Schwindel durch eine ausführliche Anamnese und die Durchführung klinischer Untersuchungen gut zu differenzieren und zu klassifizieren.

Zur Differenzialdiagnose des Schwindels sind folgende Punkte zu berücksichtigen:

1. Klinische Anamnese zu Qualität und Quantität der Schwindelattacke (Zeit, Ort, Modulierbarkeit und Körperlage)
2. Art des Schwindels (Dreh-, Schwank- oder Benommenheitsschwindel)
3. Begleitsymptomatik (wie z.B. Tinnitus, Hyperakusis, Autophonie, Nystagmus, Lichtempfindlichkeit, Hypästhesie, Paresen oder Kleinhirnsymptomatik) (26)

Zu 1.: Hinsichtlich der Modulierbarkeit der Schwindelattacke ist im Rahmen der klinischen Anamnese die Beeinflussbarkeit der Schwindelsymptomatik zu untersuchen. Dies erfolgt durch: a) Veränderung der Kopflage oder bestimmte Bewegungen (bei benignem paroxysmalen Lagerungsschwindel (BPPV /BPLS ") oder zentralem Lagenystagmus), b) aktive Kopfdrehungen (bei der Vestibularisparoxysmie oder beim Rotational Vertebral Artery Occlusion Syndrome), c) Pressmanöver, wie Husten, Niesen oder Heben von schweren Lasten (bei Bogengangsdehiszenz und Perilymphfistel) und d) psychische Trigger und bestimmte Triggersituationen, wie in Menschenmengen, Kaufhäusern oder unter Stressbelastung (bei phobischem Schwankschwindel) (27).

Zu 2.: Hinsichtlich der Schwindelart ist bei Dreh-, Schwank- und Benommenheitsschwindel ein vestibulärer Schwindel von einem nicht-vestibulären Schwindel zu unterscheiden. Der vestibuläre Schwindel ist häufig ein Drehschwindel, der zumeist durch einen Nystagmus als Leitsymptom qualifiziert wird und pathophysiologisch in zwei Gruppen unterteilt werden kann: Den zentralen vestibulären Schwindel und den peripheren vestibulären Schwindel. Ursächlich für den zentralen vestibulären Schwindel ist eine Ischämie/ Blutung in einer

spezifischen Hirnregion (Cerebellum, Pons, Medulla oblongata).In seltenen Fällen kann die Störung auch durch eine Malformation im Kleinhirnbrückenwinkel entstehen (28). Der periphere vestibuläre Schwindel beschreibt hingegen eine Störung des Innenohrs (z.B. des Labyrinthes oder des N. vestibulocholearis). Um eine suffiziente Unterscheidung zwischen peripherem vestibulären Schwindel und dem hochakuten, unter Umständen lebensbedrohlich verlaufenden, zentralen vestibulären Schwindel zu ermöglichen, muss der Nystagmus in seiner Erscheinungsform genauestens untersucht und differenziert werden. Dabei ist mit Hilfe von diagnostischen Tests, wie dem Head Impulstest und der Lagerungsprüfung, die Provozierbarkeit von Leitsymptomen wie Nystagmen zu untersuchen (26, 27, 29, 30).

Zu 3: Eine Differenzierung der pathophysiologischen Ursache kann durch eine gründliche Anamnese sowie mit Hilfe von klinischen Untersuchungen und diagnostischer Tests, aber auch durch die genaue Beschreibung der Begleitsymptome (wie z.B. Tinnitus, Hyperakusis, Autophonie, Nystagmus, Lichtempfindlichkeit oder Kleinhirnsymptomatik) vereinfacht werden (26, 27, 29).

Zusätzlich ist es bei der Differenzialdiagnose des Schwindels immer wichtig, einen organisch-bedingten Schwindel von einem somatoformen Schwindel zu unterscheiden. Die häufigste Form des somatoformen Schwindels ist der phobische Schwankschwindel, bei dem ca. 70% der Patienten über mehrere Jahre noch von einer Beeinträchtigung im Berufsleben und im Alltag berichten. Die Folgebelastungen sind hier deutlich ausgeprägter als bei den organischen Schwindelerkrankungen (31, 32).

1.1.1 Leitsymptom Nystagmus

Das Leitsymptom Nystagmus beschreibt unwillkürliche und rhythmische Augenbewegung, die in physiologischer und pathologischer Form auftreten können (s. Tabelle 2).

Nystagmus	Form des Nystagmus	Pathophysiologische Ursache
Spontannystagmus	Horizontaler Spontannystagmus	Selten zentral: unspezifisch
		Oft peripher: Vestibularisausfall, Morbus Menière
	vertikaler Spontannystagmus	Oft zentral: Hirnstammläsion
		Manchmal peripher: Läsion des oberen und hinteren Bogengangs
	nach unten schlagender (Down Beat) Nystagmus	Oft zentral: Läsion des unteren Hirnstamms oder im Kleinhirn (z.B. Arnold-Chiari-Syndrom)
		Selten peripher: isolierte Störung des hinteren Bogengangs
	nach oben schlagender (Up Beat) Nystagmus	Oft zentral: Läsion pontomedullär im Hirnstamm oder am 4. Ventrikel
		Selten peripher: isolierte Störung des oberen Bogengangs
	alternierender Nystagmus	Zentral: Läsion im Nodulus, Kleinhirn
	Pendelnystagmus	Zentral: Multiple Sklerose
	torsionaler Nystagmus	Zentral: Läsion im Hirnstamm oder Schaden in den Vestibulariskernen
Provokationsnystagmus	Endstellnystagmus (seitengleich, erschöpflich)	physiologisch
	Optokinetisch (Bewegung von Objekten, „Eisenbahnnystagmus")	physiologisch
	(post-)rotatorisch (Bewegung des Kopfes, Drehstuhlversuch)	physiologisch
	Kalorisch (direkte Reizung der peripheren Vestibularorgane)	physiologisch
	Zervikal (Bewegung der Halswirbelsäule)	physiologisch
	Fixationsnystagmus	angeboren, zumeist ohne Krankheitswert
	Blickrichtungsnystagmus	Zentral: Läsion in Formatio reticularis, Multiple Sklerose
	richtungsbestimmter horizontaler Lagenystagmus	Peripher: Läsion oder Reizung
	Lagerungsnystagmus	Unspezifisch: zentral oder peripher
	Alkohollagennystagmus	alkoholinduziert

Tabelle 2: Verschiedene Formen von physiologischen und pathologischen Nystagmen (33)

Ein einzelner Nystagmusschlag besteht aus einer langsamen kompensatorischen Phase und einer schnellen Rückstellphase (Sakkade). Der Nystagmus wird über die schnelle Phase definiert. Diese ist demnach bei der Diagnostik entscheidend und sollte valide bestimmt werden (33). Abbildung 1 zeigt eine Übersicht der wichtigsten Messparameter für die Differenzierung und Klassifikation des Nystagmus.

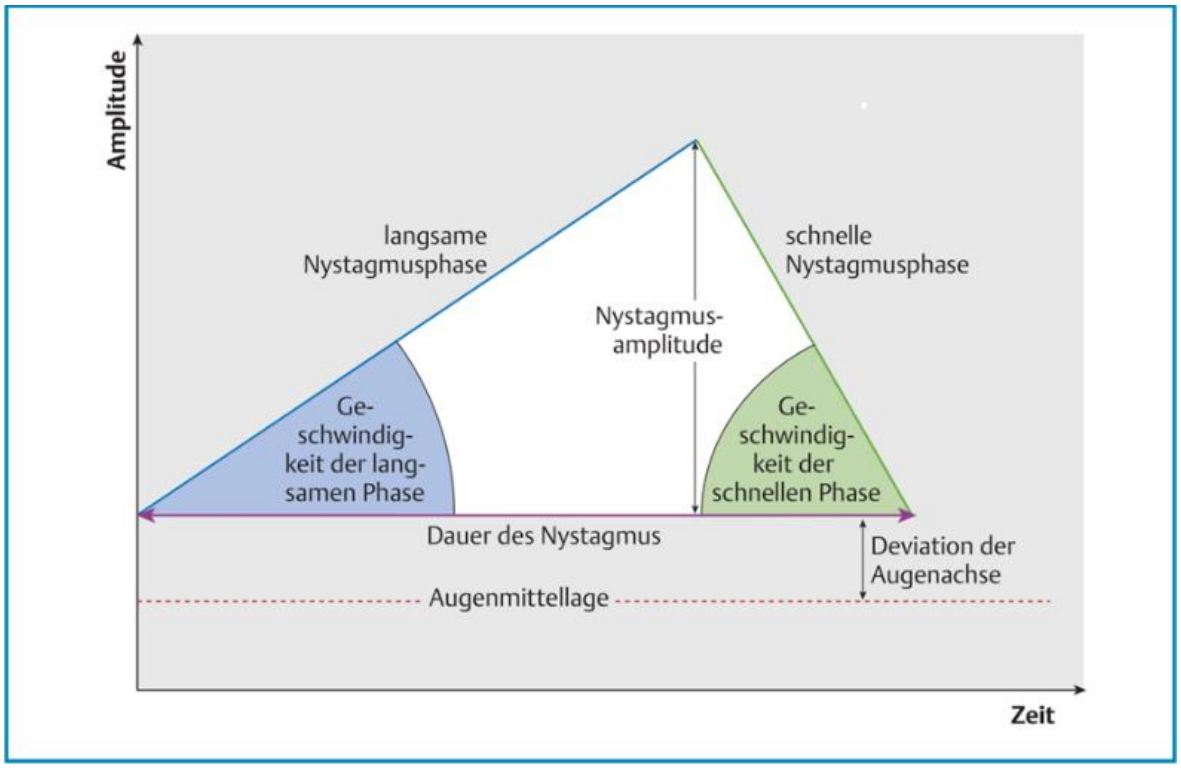


Abbildung 1: Darstellung der Messparameter der Nystagmusbewertung (33)

Die entstehende Bewegung des Auges wird von den blickmotorischen Zentren des Hirnstamms koordiniert. Die vertikale Bewegung wird dabei durch die mesenzephale Formatio reticularis (MFR) gesteuert und die horizontale Bewegung durch die paramediane pontine Formatio reticularis (PPFR). Eine Störung oder Raumforderung in diesen Hirnareale kann zum Ausfall (die natürliche Folgebewegung der Augen ist gestört) oder zur Verstärkung des vertikalen und horizontalen Nystagmus führen (34).

Der physiologische Nystagmus beschreibt einen vestibulookulärer Reflex (VOR). Dieser Reflex beinhaltet die Verbindungen zwischen dem vestibulären und dem optischen System (PPFR, MFR) und den sogenannten Bogengängen (Canalis semicircularis). Die drei Bogengänge und zwei Maculaorgane im Innenohr sind die Sensoren für den Gleichgewichtssinn und signalisieren dem Gehirn wo und wie (in welcher Lage) die Person sich im Raum bewegt (35). Ein klassisches Beispiel hierfür ist der optokinetischer Nystagmus

(OKN), der bei Personen zu beobachten ist, die sich in einem fahrenden Zug befinden und aus dem Fenster schauen. Hier versuchen die Augen unwillkürlich die Landschaft zu fixieren, sodass eine langsame Folgebewegung der Augen entsteht, auf die automatisch eine schnelle Rückstellbewegung folgt. Dieses Phänomen kann ebenso gut in der Klinik durch die OKN-Prüfung erzeugt und zur Differenzierung und Qualifizierung des Nystagmus genutzt werden.

Es sind drei Formen des Nystagmus zu unterscheiden: Der vertikale, der horizontale und der rotatorische Nystagmus (s. Abbildung 2). Die genaue Differenzierung und Qualifizierung ist von zentraler Bedeutung für die Schwindeldiagnostik, da alle drei Nystagmusformen eine unterschiedliche Entstehungsursache haben, jedoch auch in Kombination auftreten können.

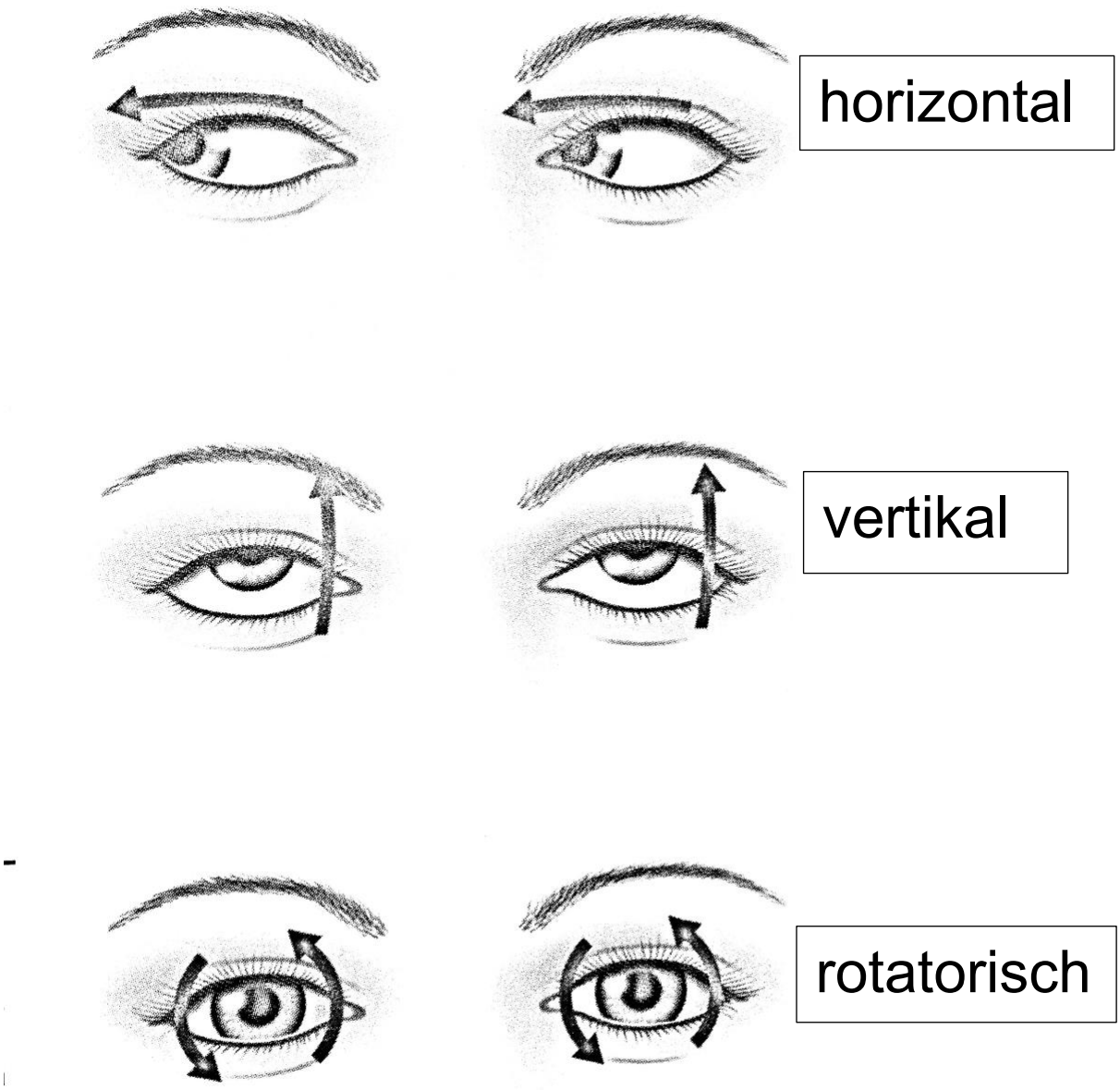


Abbildung 2: Die Nystagmusformen (36)
(der Pfeil beschreibt die schnelle Komponente der Augenbewegung)

Die vertikalen Nystagmusformen (downbeat- und upbeat) werden meist durch eine zentrale Störung ausgelöst, haben eine zentrale Divergenz und werden durch Fixation verstärkt. Die drei häufigsten pathophysiologischen Ursachen sind hier die zerebelläre Atrophie, die Ischämie und die Arnold-Chiari-Malformation. Der down- und upbeat Nystagmus manifestiert sich häufig in einem von Patienten beschriebenen Schwankschwindel mit Gangunsicherheit. Erst im Anschluss können Oszillopsien im Zusammenhang bei Encephalomyelitis disseminata auftreten. Oszillopsien sind Sehstörungen, sogenannte Scheinbewegungen, bei denen die Patienten die fixierte Umwelt als zitternd oder schwankend wahrnehmen (26, 37). Der downbeat Nystagmus ist der häufigste persistierende Nystagmus (26). Bei einem dauerhaft bestehenden downbeat Nystagmus kann man von einer zentralen Ursache ausgehen (22). Eine Läsion im paramedianen medullären oder pontomesenzephalen Bereich verursacht hingegen meist einen upbeat Nystagmus wie auch bei Hirnstamminfarkten oder Blutungen (26, 30). Darüber hinaus kann der vertikale Nystagmus (down- wie upbeat) auch Symptom eines BPPV sein.

Der horizontale, lagerungsabhängige Nystagmus entsteht meist durch eine Schädigung oder Störung im Vestibularorgan (durch eine Entzündung, eine Störung oder durch den Ausfall eines Gleichgewichtsorgans). In seltenen Fällen kann auch eine zentrale Störung die Ursache für einen horizontalen Nystagmus sein (bei gestörten Vorgängen im Kleinhirn oder im Fall einer Vestibularisparoxymie) (38, 39).

Der rotatorische Nystagmus wird als eine Komponente beschrieben, die auftritt, wenn ein spezifischer Bogengang bei der Pathophysiologie des vestibulären Schwindels mitbeteiligt ist (häufig ist der posteriore Bogengang bei BPLS betroffen) (26).

Davon zu unterscheiden und differenzialdiagnostisch auszuschließen sind immer Medikamentenintoxikationen, z.B. durch Carbamazepin, oder Alkoholintoxikationen, die sich in einem Endstell-Nystagmus in alle Blickrichtungen manifestieren können (40).
Bei der Differenzialdiagnostik des Beschwerdebilds Schwindel ist die Unterscheidung und Klassifikation des Leitsymptoms Nystagmus im Fachbereich der HNO von großer Bedeutung. Zunächst ist eine ausführliche klinische Anamnese zur Qualität und Quantität der Schwindelattacke, wie oben aufgeführt, erforderlich. Im zweiten Schritt ist die klinische Anamnese durch klinische Untersuchungen und diagnostische Tests zu ergänzen, um infolgedessen eine spezifische Differenzialdiagnose des Schwindels und des Leitsymptoms Nystagmus stellen zu können und die spezifische pathophysiologische Ursache zu bestimmen (27, 29).

1.1.2 Spezielle Funktionsdiagnostik des vestibulären Systems

Die spezielle Funktionsdiagnostik des vestibulären Systems wird mithilfe differenzierender Tests und Algorithmen durchgeführt.

Frenzel-Brille: Durch die Frenzel-Brille kann der klinisch vorhandene oder experimentell provozierte (z.B. durch Lagerung oder kalorische Spülung) Nystagmus begutachtet und qualifiziert werden. Hierbei wird die Richtung (rechts, links, up- und downbeat) sowie die Form (vertikal, horizontal, rotatorisch oder Mischformen) bestimmt. Die Brille verhindert, dass der Patient fixiert (durch eine 10-15 Dioptrien Linse) und somit den Nystagmus unterdrücken kann. Dies erleichtert die Diagnosestellung (33).

Head Impulstest (HIT), Halmagyi-Test: Der Patient sitzt dem Untersucher gegenüber und wird aufgefordert die Nase des Untersuchers durchgehend zu fixieren. Der Untersucher hält den Kopf des Patienten mit beiden Händen und bewegt diesen mit ruckartigen hochfrequenten Bewegungen von rechts nach links sowie von oben nach unten. Dabei bewegt der Untersucher den Kopf des Patienten jeweils in einer Ebene ruckartig wieder zurück in die Mitte, sogenannte impulsartige Bewegungen. Bei diesen Bewegungen müssen die Augen des Patienten immer genau beobachtet werden. Der Blick des Patienten bleibt dabei normalerweise unverändert, d.h. die Augen bleiben immer zur Nase des Untersuchers gerichtet.
Der Test wird als positiv gewertet, wenn Rückstellsakkaden zu sehen sind. Das bedeutet, dass es dem Patienten nicht möglich ist, bei der Rückstellbewegung den Punkt zu fixieren. Seine Augen bewegen sich ruckartig in Richtung des fixierten Punktes. Diese Untersuchung kann auch durch einen Video-HIT erfolgen, der eine deutlich höhere Erkennungsrate aufweist (41–43).

Lagerungsprüfung: Die am häufigsten durchgeführte Lagerungsprüfung ist die nach Dix-Hallpike, welche effektiv einen paroxysmalen Lagerungsschwindel nachweisen kann (44). Weitere Lagerungsübungen, abhängig vom betroffenen Bogengang, sind der Roll-Test und das Barbecue- oder Pagnini-McClure-Manöver. Des Weiteren werden auch Epley-Manöver oder Semont-Manöver zur Diagnostik und Therapie genutzt (33).
Das Dix-Hallpike Manöver beinhaltet das schnelle Bewegen des Patienten von einer sitzenden Position in eine liegende Position, wobei der Kopf um 45° von der Mittellinie gedreht und rekliniert wird. Der Patient wird dann in die sitzende Position aktiv zurückbewegt. Darauf folgt die gegenüberliegende Seite. Während dieser Untersuchung

werden die Augen mit der Frenzel-Brille vom Untersucher genau beobachtet, um einen Nystagmus zu erkennen und zu diagnostizieren (27, 45).

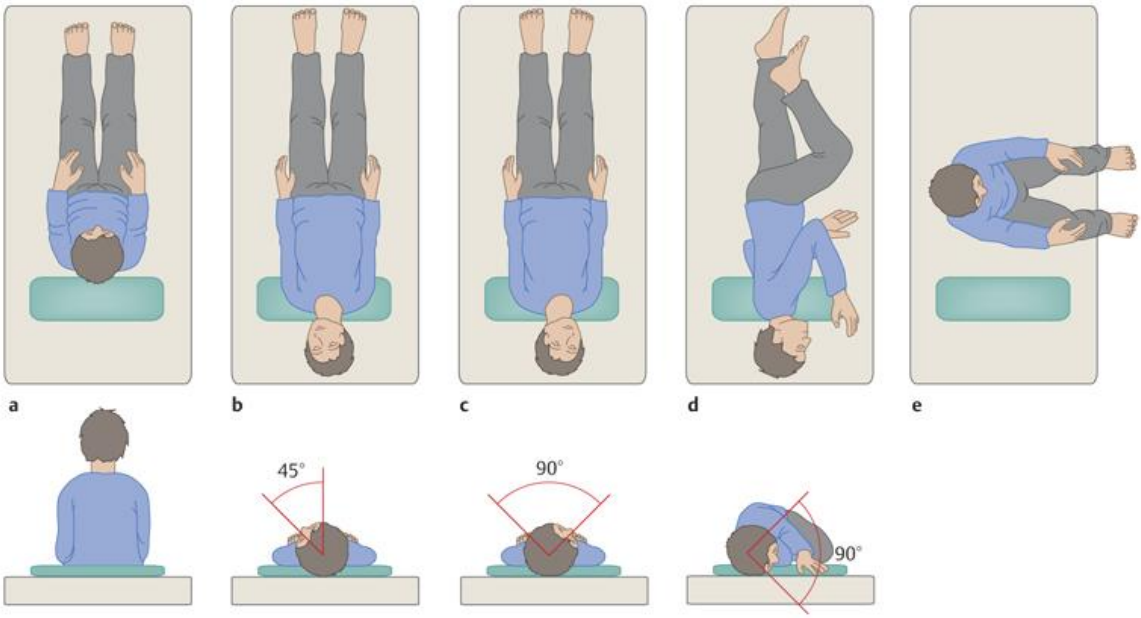


Abbildung 3: Das Epley-Lagerungsmanöver für den hinteren Bogengang (33)

Kalorische Prüfung: Bei der kalorischen Prüfung handelt es sich um ein weiteres Prüfungsverfahren des Labyrinth-Systems im Innenohr (Gleichgewichtsorgan). Unter physiologischen Bedingungen sind beide Gleichgewichtsorgane gemeinsam aktiv und senden Signale an das vestibuläre System und die zugehörigen Hirnareale. Durch die kalorische Prüfung ist es möglich, das rechte und linke Gleichgewichtsorgan getrennt zu testen, sodass ein einseitiger Labyrinth-Ausfall diagnostiziert werden kann. Das Labyrinth besteht aus Endolymphe, welche durch Abkühlen oder Erwärmen in ihrer Dichte beeinflusst werden kann. Bei der kalorischen Prüfung wird 27°- 30°C kaltes oder 42°- 47°C warmes Wasser oder temperierte Luft mit festgelegtem Volumen und definierter Zeit in den äußeren Gehörgang eingeführt (kalorische Spülung). Hierfür muss der Patient auf einer Liege mit 30°-45° gehobenen Kopfteil auf dem Rücken liegen, sodass der horizontale Bogengang senkrecht steht. Die Folge einer Erwärmung der Endolymphe ist, dass sie sich entgegen der Erdanziehungskraft ausbreitet, durch die thermodynamische Strömung die Cupula auslenkt und folglich einen Nystagmus in Richtung des erwärmten Ohres induziert. Im Fall der Abkühlung ist die Reaktion vice versa. Es entsteht ein sogenannter kalorischer Nystagmus, welcher für ein funktionierendes Gleichgewichtsorgan spricht (33, 36, 46).

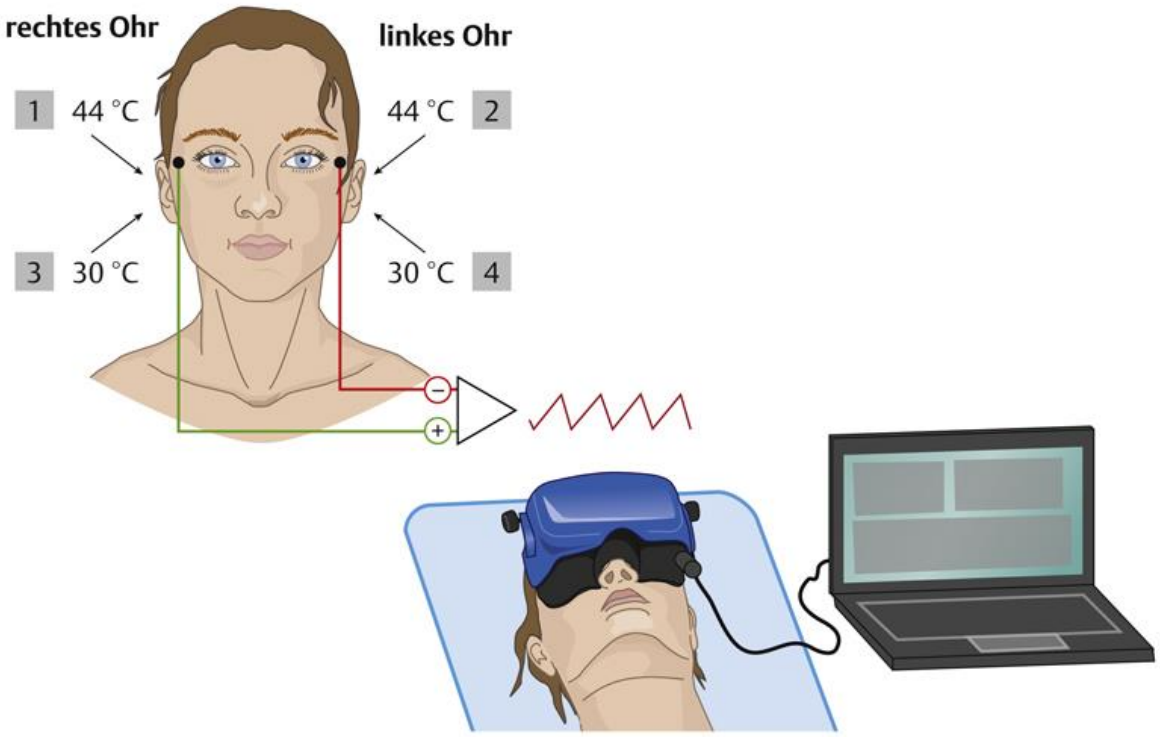


Abbildung 4: Die kalorische Untersuchung im Liegen (33)

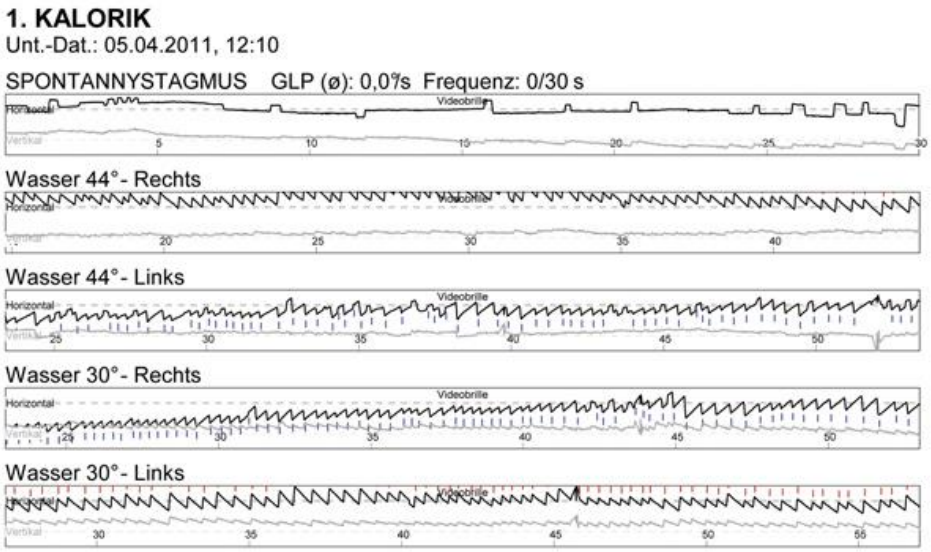


Abbildung 5: Ein Beispielergebnis einer kalorischen Untersuchung (33)

Test of Skew: Hierbei wird der Patient gebeten, ein Objekt im Raum zu fixieren. Währenddessen deckt der Untersucher die Augen des Patienten abwechselnd zu. Hierbei wird untersucht, ob die vertikale Korrekturbewegung des abgedeckten Auges normal

reagiert. Eine Divergenz (Skew deviation) deutet auf eine zentrale Störung als Entstehungsursache des Nystagmus hin (47).

Romberg-Stehversuch: Der Patient steht vor dem Untersucher und hat seine Arme nach vorne ausgestreckt. Zunächst wird der Patient in dieser Position beobachtet und befragt. Anschließend wird der Stehversuch mit geschlossenen Augen erneut durchgeführt. Sowohl Schwanken bei offenen Augen als auch Schwanken und Fallneigung bei geschlossenen Augen (Romberg positiv) haben klinische Relevanz (48).

Unterberger-Tretversuch: Der Patient steht mit geschlossenen Augen und nach vorne ausgestreckten Armen vor dem Untersucher und wird dazu aufgefordert, mindestens 50 Schritte auf der Stelle zu machen, wobei die Füße/ Knie deutlich hochgehoben/gezogen werden sollen. Wenn der Patient sich bei der Untersuchung unbewusst dreht (um mind. 45°; Unterberger positiv), hat dies klinische Relevanz (48).

1.1.3 Apparative Funktionsdiagnostik von Augenbewegungen

Elektrookulographie (EOG): Hierbei werden Elektroden um das Auge geklebt und die Spannungsdifferenzen gemessen, die sich bei Bewegung des Auges ergeben (da das Auge wie ein Dipol wirkt) (33). Es können Augenbewegungen detektiert werden, die mit dem bloßen Auge nicht sichtbar sind.

Videookulographie (VOG): In diesem Fall wird das Auge mit einer Digitalkamera gefilmt. Die Kamera ist meist in eine Brille integriert. In einer Bildanalyse können anhand der Bewegung der Pupille und deren Lichtreflexe horizontale, vertikale und rotatorische Bewegungen des Auges erfasst werden. Durch das spezifische Muster einer Nystagmusbewegung (Sägezahnmuster, s. Abbildung 5 oder 6b) wird die Augenbewegung graphisch dargestellt. Das sich daraus ergebende Muster ist standardisiert geeicht, sodass ein rechter Ausschlag nach oben und ein linker Ausschlag nach unten aufgezeichnet werden. Dem Ausdruck ist folglich zu entnehmen, in welche Richtung der Nystagmus geschlagen hat (33, 49, 50). Diese Bildanalyse wird oft zur standardisierten Dokumentation und zu diagnostischen Zwecken genutzt, wie beispielsweise bei Spontannystagmus oder auch bei der kalorischen Prüfung, der EOG- und der VOG-Diagnostik. Die wichtigsten Messparameter sind hier die Schlagrichtung, die Amplitude und die Frequenz wie auch die Geschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase (GLP) (33).

Zusatzuntersuchungen: Weitere Funktionsdiagnostiken sind die cervicale Vestibulären Evozierten Myogenen Potentiale (cVEMPs) und die optischen Vestibulären Evozierten Myogenen Potentiale (oVEMPs) sowie die Computertomographie (CT) oder die Magnet-Resonanztomographie (MRT) bei Verdacht auf eine Raumforderung am N. vestibulocochlearis oder eine zentrale Pathophysiologie (51).

1.2 Diagnostikleitlinien für akut auftretende Schwindelsymptomatik

Auf Grund der vielseitigen pathophysiologischen Ursachen des Beschwerdebilds Schwindel, haben verschiedene Arbeitsgruppen eigene Diagnostikleitlinien für die Ambulanz und Notaufnahme entwickelt. Das Ziel ist die schnelle und effektive Abklärung des akuten vestibulären Syndroms (akute Schwindelsymptomatik im Fachbereich der HNO), um so einen möglichen Schlaganfall oder andere neurologische Ursachen auszuschließen. Die zwei gängigen Algorithmen, sogenannte leitliniengerechte diagnostische Verfahren, sind das „HINTS for INFARCT“ und das „STANDING“, welche im Folgenden kurz erläutert werden:

HINTS for INFARCT

HINTS for INFARCT steht als Akronym für eine Diagnostikleitlinie, die im Fachbereich der HNO genutzt wird, um das akute vestibuläre Syndrom abzuklären und schnell sowie effektiv einen Hirninfarkt oder Stroke auszuschließen. Hierbei werden drei diagnostische Tests durchgeführt (52).

Der HIT, die Untersuchung des Nystagmus (Spontannystagmus, lageabhängig, richtungswechselnd) und der Test of Skew. Hierbei sollte auf die Warnsignale geachtet werden, die für eine zentrale Ursache bei einer Schwindelsymptomatik sprechen. Warnsignale für einen zentralen Schwindel sind ein nicht pathologischer HIT, ein richtungswechselnder Nystagmus oder eine abweichende Divergenz im Test of Skew. Tritt mindestens eins dieser Warnsignale auf, sollte eine neurologische Abklärung erfolgen (47, 53, 54).

STANDING

Eine weitere Diagnostikleitlinie, ist der STANDING Algorithmus, welcher zur schnellen und effektiven Differenzialdiagnostik des akuten vestibulären Syndroms und zum Ausschluss einer zentralen pathophysiologischen Ursache der Schwindelsymptomatik, dient.

STANDING steht als Akronym für **STA** (Spontan), **N** (Nystagmus), **D** (Direction), **I** (Head Impulstest) und **NG** (Standing).

Die genannten Untersuchungen finden in Kombination statt. Eine genaue Qualifizierung und Klassifizierung des Nystagmus mit Lagerungstests erlaubt neben der Diagnose eines zentralen Schwindels auch eine Differenzierung des peripheren Schwindels von BPPS und einer vestibulären Neuropathie (20, 55).

1.3 Graphische Darstellung der Nystagmusbewegung

Die graphische Darstellung der verschiedenen Augenbewegungen zur Qualifizierung der Nystagmusformen ist anhand des kongenitalen Nystagmus beschrieben worden (56). Durch die kalorische Untersuchung und mit Hilfe der Frenzel-Brille ist eine standardisierte Dokumentation und Untersuchung der Nystagmusbewegungen möglich (57).
Die im Folgenden aufgeführte Graphik (s. Abbildung 6) zeigt typische, detektierbare Augenbewegungen, wobei Abschnitt (b) von besonderer Bedeutung für die Diagnostik mit der App ist. In diesem Fall ist das typische Sägezahnmuster eines Nystagmus dargestellt. Der Nystagmus kann anhand der schnellen richtungsdefinierenden Komponente qualifiziert werden. Sowohl in Abbildung 7 (kalorische Untersuchung beider Seiten) als auch in Abbildung 8 (OKP mit verschiedenen Frequenzen) ist das typische Sägezahnmuster des Nystagmus erkennbar (s. Abbildung 6 (b).

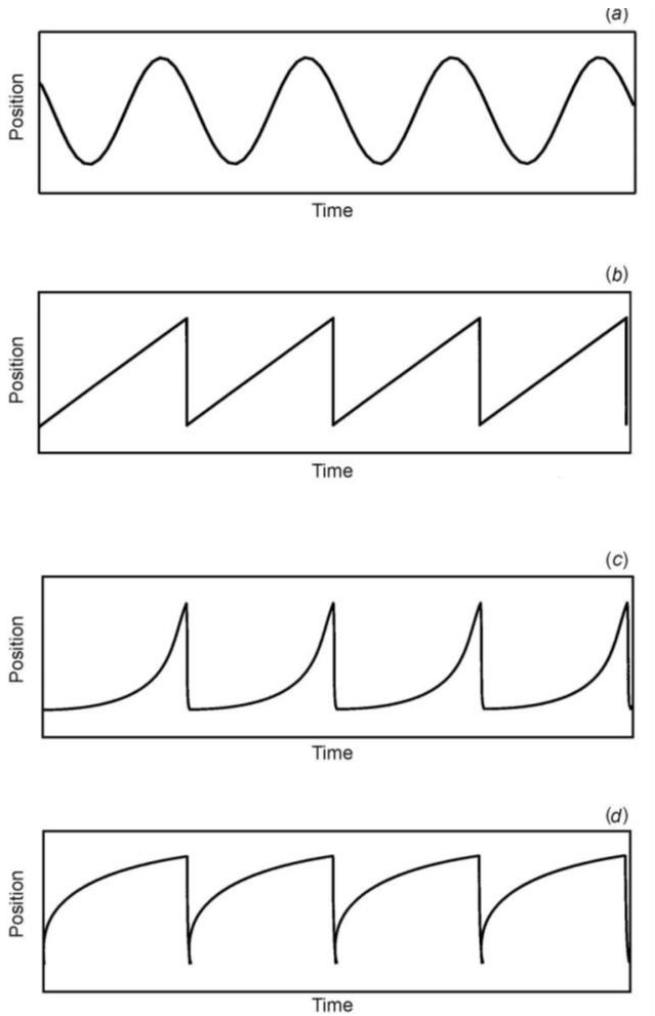


Abbildung 6: Schematische Darstellung der bekanntesten Nystagmuswellen (47)
(a) Pendelnystagmus (b) vestibulärer Nystagmus (c) kongenitaler Nystagmus (d) Endstellnystamgus

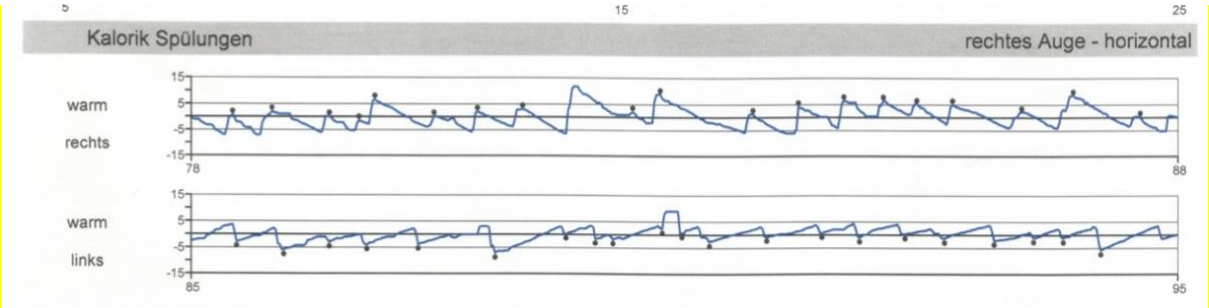


Abbildung 7: Video-Computernystagmographie einer kalorischen Untersuchung

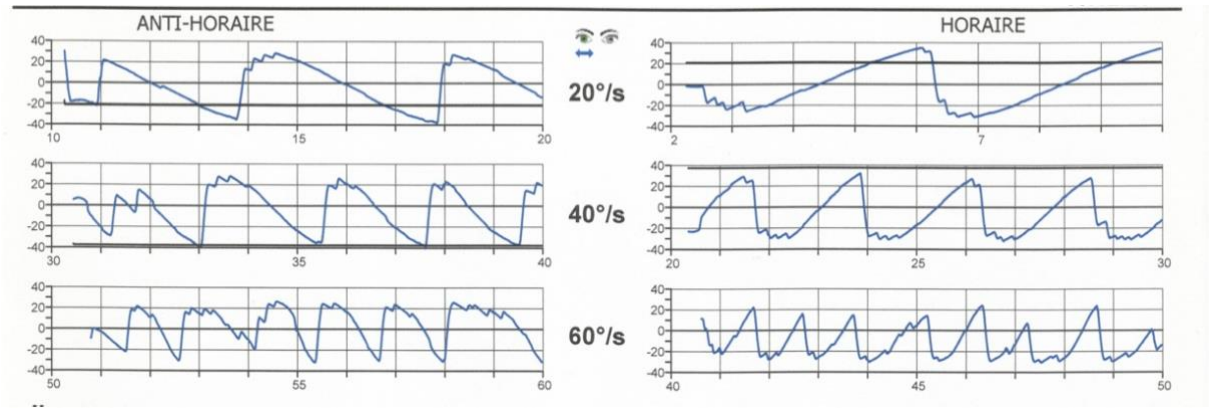


Abbildung 8: Video-Computernystagmographie einer optokinetische Prüfung

In beiden Darstellungen ist auf der Abszisse die Zeit und auf der Ordinate die abweichende Bewegung der Pupille/ des Auges zum Zentrum (0°) abgetragen. Die Strecke wird in Winkelabweichung (in °/s = GLP Schlagfrequenz) dargestellt. An einem einzelnen Ausschlag kann die GLP und die Geschwindigkeit der schnellen Nystagmusphase (GSP) abgelesen werden (s. Abbildung 1,leitsymptom Nystagmus). Dies erlaubt eine Qualifizierung des Nystagmus anhand der graphischen Darstellung. Wenn die schnelle Komponente in den negativen Bereich absteigt, dann ist der Nystagmus horizontal linksschlagend, dagegen ist der Nystagmus horizontal rechtsschlagend, wenn die schnelle Komponente in den positiven Bereich aufsteigt.

Diese Form der graphischen Darstellung zur Qualifikation des Nystagmus wurde als Vorlage für die Diagnostik mittels unserer App herangezogen, die im Rahmen des Dissertationsvorhabens entwickelt wurde.

1.4 Ziel der vorliegenden Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Entwicklung einer Smartphone-basierten App, die den Nystagmus diagnostizieren und qualifizieren kann.

Es soll geprüft werden ob durch die entwickelte App soll eine Differenzierung zwischen den beiden Nystagmusformen, horizontal und vertikal, möglich ist, um so potentiell in Notfallsituationen das akute periphere vestibuläre Syndrom von einem zentralen Schwindelsyndrom abgrenzen zu können. Für eine Dokumentation und für die weitergehende Behandlung soll zusätzlich, mit Hilfe der App eine graphische Darstellung des Nystagmus und eine Speicherung der Daten in Portable Document Format (PDF) für die Archivierung generiert werden.

Bevor die entwickelte App in der experimentellen Validierungsstudie an Probanden getestet werden konnte, erfolgte eine erste Implementierung, um kleine Programmierungsfehler zu beheben. Nach der Entwicklungsphase wurde die Genauigkeit der App-Analyse in einer experimentellen Validierungsstudie getestet.

Hierfür wurden verschiedene Nystagmusformen provoziert und mit der entwickelten App sowie Standarduntersuchungen (VOG, OKP) untersucht und verglichen. Im Fall des optokinetischen Folgenystagmus wurde zudem die Frage untersucht, ob die App-Analyse bei verschiedenen Folgefrequenzen (40 vs. 60 GPS°/s) Unterschiede in der Sensitivität der Erkennung des Nystagmus zeigt. Des Weiteren wurden die Einflüsse von Merkmalen, wie Augenfarbe, Alter und Geschlecht, hinsichtlich der Ergebnisse der Sensitivität der App-Analyse untersucht.

Im Rahmen der experimentellen Validierungsstudie wurde zudem die Frage untersucht, ob es möglich ist, einen pathologischen Nystagmus zu simulieren. In der vorliegenden Studie erfolgte die Simulation durch die Provokation der physiologischen Nystagmus-Reaktion auf die kalorische Spülung, jedoch ohne Aufhebung der Fixation durch die VOG-Brille (wie bei der standardisierten kalorischen Spülung im klinischen Alltag).

II. Methode: Entwicklung und Validierung der App

2.1 App-Entwicklung

Die App wurde hinsichtlich der vorher beschriebenen Zielsetzung in Kooperation mit dem Informatiker Bhushan Pawar im Rahmen seiner Masterarbeit an der Universität von Rostock programmiert und entwickelt (58).
Die App bietet die Möglichkeit, folgende zentrale Daten des Patienten und des Untersuchers (in die Maske/das Datenfenster) einzutragen und für die Auswertung zu speichern:
Name, Vorname und Geburtsdatum des Patienten sowie dessen Geschlecht als auch Name und Vorname des Untersuchers.

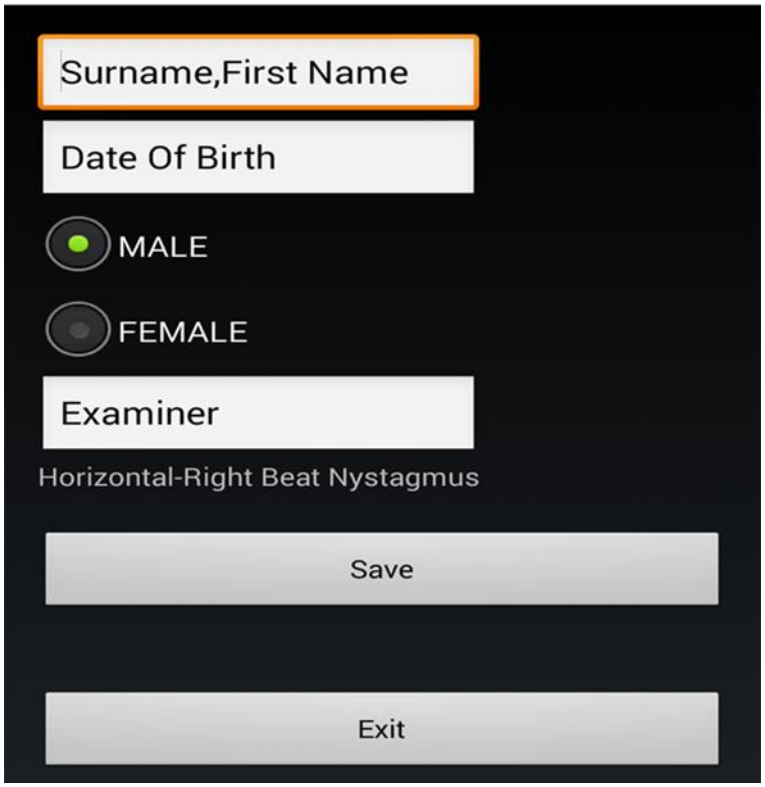


Abbildung 9: Das Datenfenster der entwickelten App
(Surname, First Name (Vorname und Nachname), Date of birth (Geburtsdatum), male (männlich), female (weiblich), Examiner (Fachkraft))

Die gesammelten Daten können auf Knopfdruck in einem PDF-Format gespeichert oder direkt zusammen mit der Graphik ausgedruckt werden. Die Videoaufnahme wird automatisch auf der SD-Karte (Secure Digital Memory Card) gespeichert.
Darüber hinaus kann der Untersucher im Startfenster zwischen rechtem und linkem Auge sowie zwischen Front- und Rückkamera wählen (s. Abbildung 10).

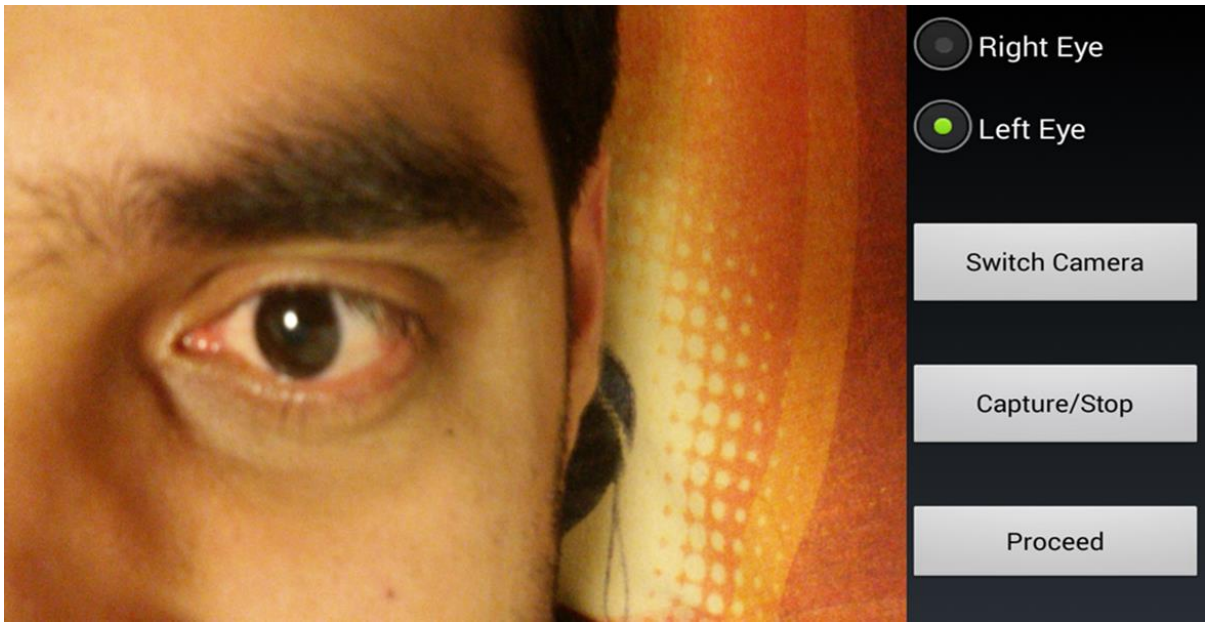


Abbildung 10: Das Startfenster der entwickelten App

Die Grundlage der App bildet ein Eye-Tracking Algorithmus für das Betriebssystem Android®. Es werden Bewegungsdaten der Pupille aufgezeichnet, wobei die Pupille das Zentrum und das Auge den Rahmen des Datenfensters für die Eye-Tracking Analyse bilden (s. Abbildung 11) (58).

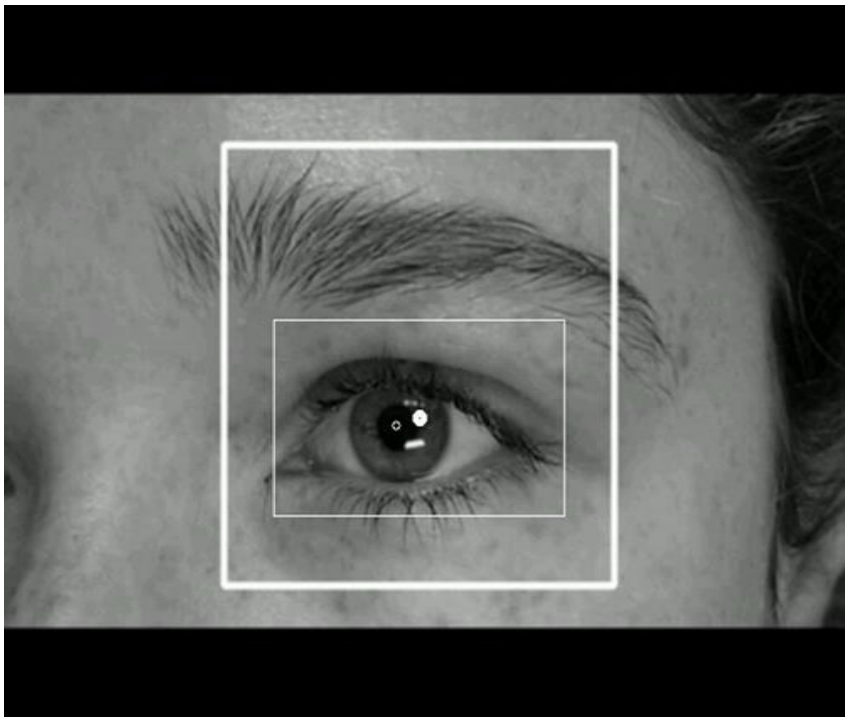


Abbildung 11: Darstellung der Rahmen für das Datenfenster des Eye-Tracking Algorithmus

Für die Datenauswertung werden die Bewegungen der Pupille analysiert. Dabei bildet die Pupille das schwarze Zentrum, das sich in einem helleren Rahmen bewegt. Die Bewegungsdaten werden graphisch im Verhältnis Strecke zur Zeit abgebildet (s. Abbildung 13). Der Eye -Tracking Algorithmus verfolgt die Bewegungen der Pupille und nimmt diese als komplexe Zeitreihendaten auf. Um die Daten zu reduzieren, wird der Algorithmus durch den Befehl ergänzt, danach zu suchen, ob größere Varianz in den Daten der vertikalen oder der horizontalen Pupillenbewegungen gemessen wird. Anschließend beschränkt sich die Datenanalyse auf die Datenmenge mit der größeren Varianz bzw. auf die Datenmenge, die mehr Bewegungen der Pupille aufweist. Dadurch wird die zu verarbeitende Datenmenge reduziert und die zwei Nystagmusformen (horizontal oder vertikal) können unterschieden werden. Für die graphische Darstellung des Nystagmus folgt der Algorithmus dem Befehl, das horizontale Signal auf dem Bildschirm blau und das vertikale Signal schwarz zu kodieren und entsprechend darzustellen (s. Abbildung 12).

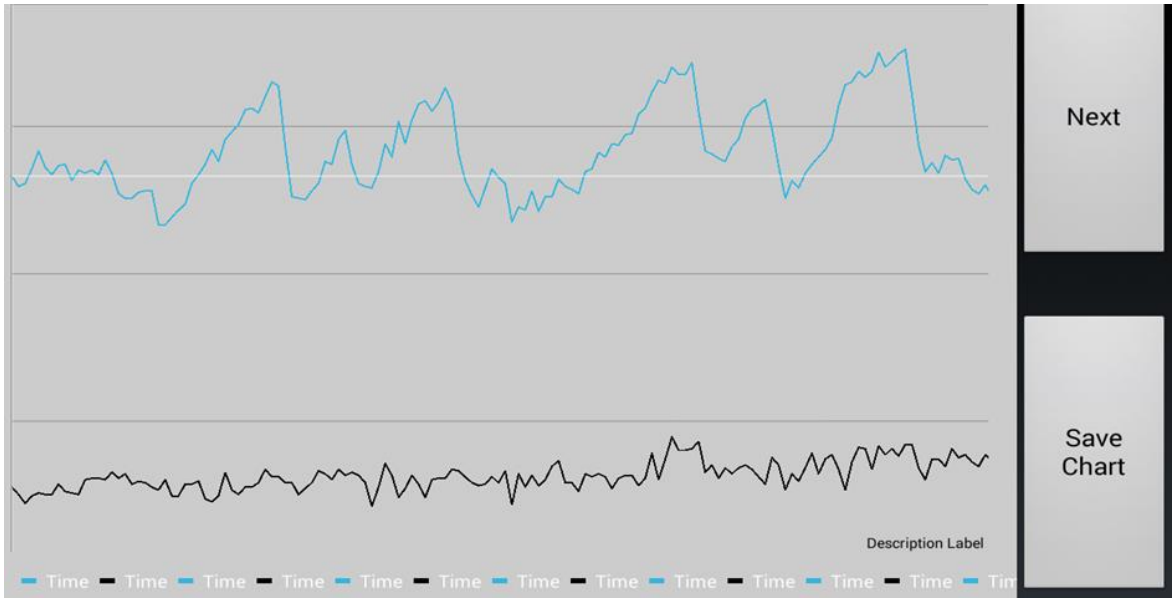


Abbildung 12: Ergebnis der App-Analyse für einen horizontal rechtsschlagenden Nystagmus
(Blau ist die horizontale Komponente und schwarz die Vertikale Komponente)

Im nächsten Schritt wird die Datenmenge weiter reduziert, indem der Algorithmus dem Prinzip des „binary code“ (Binärkode) folgt. Dabei werden Pupillenausschläge mit „0“ für Abwärtsbewegungen und „1“ für Aufwärtsbewegungen kodiert. Daraus ergibt sich ein binäres Bitmuster. Da bei einem Nystagmusschlag auf eine langsame Komponente (Abwärtsbewegungen) immer eine schnelle Rückstellsakkade (Aufwärtsbewegungen) folgt, ist dies im Bitmuster anhand der Kodesequenzen 1 1 0 1 oder 0 0 1 0 zu identifizieren (s. Abbildung 13 und Tabelle 3 und 4). Der Algorithmus folgt im letzten Schritt dem Befehl, eben diese spezifischen Bitmuster zu finden, um die jeweilige Richtung der vorliegenden

Nystagmusform (für horizontal: rechts vs. links; für vertikal: up vs. down) zu erkennen und den Nystagmus darüber zu qualifizieren.

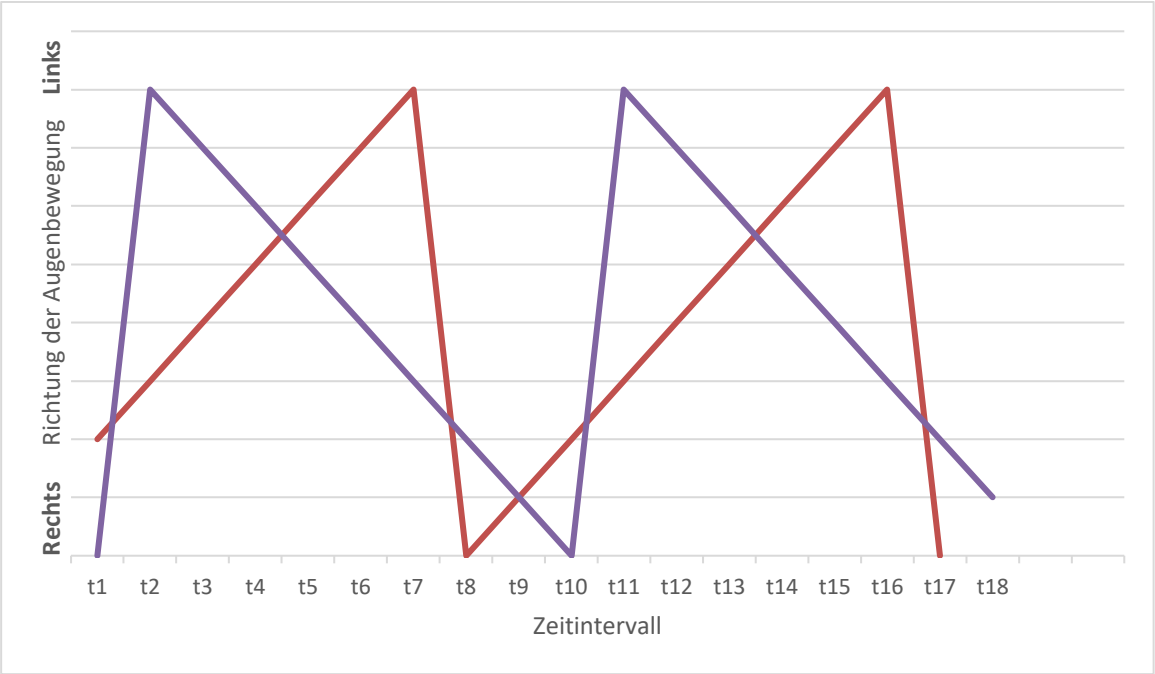


Abbildung 13: Eine ideale graphische Darstellung von einem horizontalen Nystagmus, des linken Auges (lila ist ein links schlagender Nystagmus und rot ein rechts schlagender Nystagmus)

T1-2	T2-3	T3-4	T4-5	T5-6	T6-7	T7-8	T8-9	T9-10	T10-11	T11-12	T12-13	T13-14	T14-15	T15-16	T16-17	T17-18	T18
1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1

Tabelle 3: Binärcode der Abbildung 13

Horizontal Nystagmus	Bitmuster	Vertikal Nystagmus
Rechts	1101	Upbeat
Links	0010	Downbeat

Tabelle 4: Darstellung der unterschiedlichen Bitmuster

Die Verarbeitung der Pupillenbewegungsdaten ergeht dabei über die Datenanalyse des zuvor aufgezeichneten und gespeicherten Videoabschnitts.

2.2 Studiendesign und -gruppe

Eine Überprüfung der entwickelten App erfolgte über die Validierung der Anwendungsleistung und somit der Fähigkeit, einen Nystagmus zu diagnostizieren und zu qualifizieren. Dies geschah in einem experimentellen Studiendesign, entsprechend den Kriterien der Deklaration von Helsinki, in der die ethischen Grundsätze für die Vorgehensweise der medizinischen Forschung am Menschen festgelegt wurden (59).
Das experimentelle Studiendesign wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Universität Rostock am 05.05.2018 genehmigt (Aktenzeichen A2018-0073) und bestand aus zwei Testdurchläufen (1 und 2) wie auch den jeweiligen Vergleichen zum bestehenden Goldstandard (Kontrolldurchläufe 1 und 2, Kalorik und OKP mit VOG). Darüber hinaus wurde untersucht, ob durch die kalorische Prüfung ein pathologischer Nystagmus simuliert werden kann.
Das Probandenkollektiv umfasste 20 Probanden im Alter zwischen 20 und 30 Jahren, welche nach standardisierten Kriterien in die Studiengruppe eingeschlossen wurden. Als Einschlusskriterien festgelegt, waren das Alter zwischen 18 und 31 Jahren, anamnestisch ein gutes Sehvermögen und keine schwerwiegenden körperlichen oder geistigen Beschwerden. Die Ausschlusskriterien waren bekannte Erkrankungen des Gleichgewichtsorgans oder ZNS (Schwindel assoziierte Erkrankungen, Trommelfellerkrankungen, Z. n. Tympanoplastik, angeborener Nystagmus, körperliche oder kognitive Einschränkungen und Tumore des Kopfes und Halses).

2.3 Versuchsaufbau und -ablauf

Die Studie wurde in der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie „Otto Körner“ Rostock (Deutschland) durchgeführt. Dabei wurde die entwickelte App mit dem bestehenden Goldstandard in der Nystagmus-Diagnostik (Leuchtbrille nach Frenzel, Videookulographie und Video-Computernystagmographie) verglichen. In den zwei Testdurchläufen kam es zur Auslösung (non-invasiv, keine Gefahr für Probanden) der zwei Nystagmusformen, horizontaler und vertikaler Nystagmus, welche jeweils mittels App- versus Goldstandard-Diagnostik untersucht wurden. Jeder Proband durchlief zwei Testdurchläufe, deren Ergebnisse im Anschluss verglichen wurden. Dabei konnte der horizontale Nystagmus durch die thermische Erregbarkeitsprüfung ausgelöst werden und der horizontale und vertikale Nystagmus durch die optokinetische Nystagmusreaktion erzeugt werden, die wiederum den horizontalen und vertikalen physiologischen Folgenystagmus ausgelöst hat. In diesem Fall wurden beide Nystagmusformen mit einer bestimmten Geschwindigkeit/

Schlagfrequenz (°/s) vorgegeben, die in der vorliegenden Studie jeweils 40°/s und 60°/s beträgt.

Nachdem in einem Einführungsgespräch die Probanden durch den Versuchsleiter ausführlich über den Ablauf der Studie aufgeklärt wurden, unterzeichneten diese eine Einverständniserklärung und willigten somit einer Teilnahme an der Untersuchung ein. Zusätzlich wurden sozio-demografische Daten (Name und Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht und Augenfarbe) erfasst und ein Anamnesegespräch in Bezug auf die oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien geführt.

Im Anschluss an das Anamnesegespräch folgten eine Untersuchung des Gehörgangs und die Kontrolle der Trommelfelle (wenn nötig wurde das Ohr gesäubert, da Cerumen die kalorische Reaktion beeinflusst).

Danach wurde der Proband auf der Liege gelagert und der Testversuch vorbereitet. Bei der Lagerung war darauf zu achten, dass sich der Kopf 30° von der Liegeposition anteflektiert befindet, um den horizontalen Bogengang in eine vertikale Position zu bringen. Wenn nötig, wurden Kosmetikartikel wie Make-up und andere Störfaktoren um die Augen entfernt.

2.3.1 Darstellung und Durchführung der experimentellen Studie

Der erste Testdurchlauf umfasste die Provokation des horizontalen Nystagmus durch Reizung des Vestibularorgans. Dies erfolgte durch die kalorische Spülung mit ca. 47°C warmen Wasser für 80 s. Daran anknüpfend wurde der Nystagmus über 2,5 - 4 s mit der App aufgezeichnet und analysiert. Im Versuch 1 des ersten Testdurchlaufs, erfolgte die Spülung auf dem rechten Ohr, anschließend im Versuch 2, die Spülung auf dem linken Ohr. Die Ergebnisse der App wurden in einer Excel-Tabelle festgehalten.

Für jeden Versuch (1 und 2) wurden zwei Parameter bestimmt und notiert. Der erste Parameter steht für die Erkennung der Richtung des Nystagmus (rechts, links oder up-, down-beat) und der zweite Parameter für die Erkennung der Lage/Form des Nystagmus (horizontal, vertikal). In der Excel-Tabelle wurde pro Proband entsprechend ein richtiges Ergebnis der App mit X und ein falsches Ergebnis mit 0 erfasst (s. Anhang). Darüber hinaus wurden die mittels App aufgezeichneten Videos und die Ergebnisse der App-Analyse auf SD-Karte gespeichert. Zur Einhaltung des Datenschutzes wurden die Probandendaten anonymisiert.

Ablauf des ersten Testdurchlaufs:
1. Spülung des rechten Gehörgangs mit warmem Wasser (ca. 47°C) für 80 s
2. Videoaufnahme durch die App für 2,5 - 4 s → **Versuch 1**
3. Regenerationszeit von 10 min
4. Spülung des linken Gehörgangs mit warmem Wasser (ca. 47°C) für 80 s
5. Videoaufnahme durch die App für 2,5 - 4 s → **Versuch 2**

Tabelle 5: Ablauf des ersten Testdurchlaufs der entwickelten App

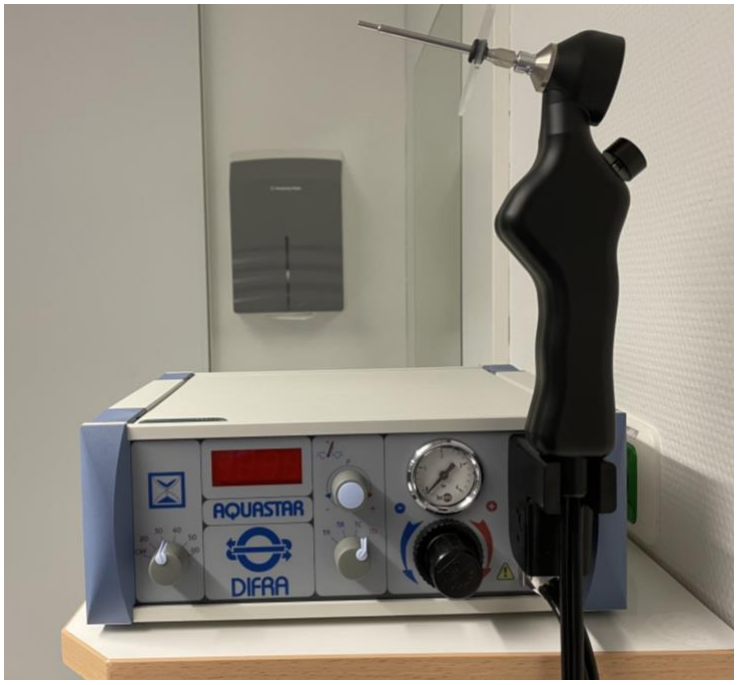


Abbildung 14: Gerät für die kalorische Testung (Firma DIFRA, eigenes Bildmaterial)

Der zweite Testdurchlauf umfasste die Provokation des vertikalen und horizontalen Nystagmus, welche durch den optokinetischen Folgenystagmus erzeugt wurden. Dies erfolgte mit Hilfe eines Computerprogramms (DIFRA), welches sich wiederum den physiologischen Folgenystagmus zu Nutze macht und die zentrale okulomotorische Leistung beurteilt. Durch das Abspielen von Bilderreihen, die Aufnahmen einer vorbeifahrenden Stadt oder eines Schwarz-weiß-Musters beinhalten, wurde der klassische Folgenystagmus der Pupillen erzeugt. Dabei betrug der Abstand des Probanden zur Leinwand 2 m. Durch das standardisierte Verfahren wurde die Frequenz des Nystagmus (40°/s und 60°/s) und auch die Richtung festgelegt, weshalb ein vertikaler Nystagmus simuliert werden konnte. In den

Versuchen 3 bis 10 im Testdurchlauf 2 wurde das Programm genutzt, um den horizontalen Nystagmus und den vertikalen Nystagmus zu erzeugen. Zudem wurden die zwei unterschiedlichen Frequenzen der Nystagmusprovokation, 40°/s und 60°/s, getestet sowie mittels App gefilmt und diagnostiziert.

Ablauf des zweiten Testdurchlaufes:
1. Rechter horizontaler Nystagmus mit 40°/s
2. Videoaufnahme durch die App für 2,5 - 4 s → **Versuch 3**
3. Rechter horizontaler Nystagmus mit 60°/s
4. Videoaufnahme durch die App für 2,5 - 4 s → **Versuch 4**
5. Linker horizontaler Nystagmus mit 40°/s
6. Videoaufnahme durch die App für 2,5 - 4 s → **Versuch 5**
7. Linker horizontaler Nystagmus mit 60°/s
8. Videoaufnahme durch die App für 2,5 - 4 s → **Versuch 6**
9. Upbeat vertikaler Nystagmus mit 40°/s
10. Videoaufnahme durch die App für 2,5 - 4 s → **Versuch 7**
11. Upbeat vertikaler Nystagmus mit 60°/s
12. Videoaufnahme durch die App für 2,5 - 4 s → **Versuch 8**
13. Downbeat vertikaler Nystagmus mit 40°/s
14. Videoaufnahme durch die App für 2,5 - 4 s → **Versuch 9**
15. Downbeat vertikaler Nystagmus mit 60°/s
16. Videoaufnahme durch die App für 2,5 - 4 s → **Versuch 10**

Tabelle 6: Ablauf des zweiten Testdurchlaufs der entwickelten App

2.3.2 Erster und zweiter Kontrolldurchlauf

Nachdem die zwei Testdurchläufe absolviert waren, folgte das Kontrolltestverfahren (Goldstandard-Diagnostik) in zwei Abschnitten (erster Kontrolldurchlauf für das Vestibularorgan und zweiter Kontrolldurchlauf für den optokinetische Folgenystagmus). Dieses wurde durchgeführt, um die normalen diagnostischen Verfahren zu nutzen, welche in der Schwindeldiagnostik im Fachbereich der HNO und in der Notfallmedizin zum Einsatz kommen. Es sind die aktuellen Verfahren, welche standardisiert durchgeführt werden können. Dabei wurde ausgeschlossen, ob der Proband Schwierigkeiten beim Folgenystagmus, durch zu starke Visusminderung hatte oder eine Innenohr-Pathologie vorlag, die eine physiologische Nystagmusreaktion auf die kalorische Spülung unmöglich macht. Diese Kontrollversuche wurden erst nach den eigentlichen Versuchen 1 und 2 des ersten Testdurchlaufs durchgeführt, da eine Gewöhnung an die kalorische Spülung und somit eine Abschwächung der physiologischen Reaktion mit steigender Anzahl der Spülungen eintreten kann.

Während des ersten Kontrolldurchlaufs für das Vestibularorgan, welches bei der kalorischen Testung gereizt wird, wurden die Versuche 1 und 2 wiederholt. In diesen Fällen wurde jedoch der Nystagmus unter Aufhebung der Fixation durch eine Videookulographie und eine Video-Computernystagmographie detektiert. Durch die Aufhebung der Fixation reichte zur Detektion des Nystagmus eine Spülung für 60 s.

Ablauf erster Kontrolldurchlauf:
1. Spülung des rechten äußeren Gehörgangs mit warmem Wasser (ca. 47°) für 60 s
2. Videookulographie und Video-Computernystagmographie der entstehenden Nystagmusreaktion (keine Fixation möglich)
3. Regenerationszeit von 10 min
4. Spülung des linken äußeren Gehörgangs mit warmem Wasser (ca. 47°) für 60 s
5. Videookulographie und Video-Computernystagmographie der entstehenden Nystagmusreaktion (keine Fixation möglich)

Tabelle 7: Ablauf des ersten Kontrolldurchlaufs für das Vestibularorgan

Beim zweiten Abschnitt des Kontrolltestverfahren, dem Kontrolldurchlauf für den optokinetischen Folgenystagmus, wurde das standardisierte optokinetische Computerprogramm (DIFRA) abgespielt und Augenreaktion sowie Folgenystagmus per Video-Computernystagmographie und Videookulographie detektiert und ausgewertet.

Ablauf zweiter Kontrolldurchlauf:
Einmaliges Durchlaufen des Standardprogramms zur optokinetischen Prüfung, Dauer ca. fünf Minuten (Disoft 2.01.18D Copyrights Instrumentation DIFRA 2016, https://www.difra.be/page/siteinconstruction)

Tabelle 8: Ablauf des Kontrolldurchlaufes für den optokinetischen Folgenystagmus

Abbildung 15: VOG-Brille für die Videonystagmographie (BioMed Jena GmbH, eigenes Bildmaterial)

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe von SPSS (Version 25, Windows IBM, New York, USA) und dem Programm Excel (Version 2013 Windows) durchgeführt und umfasste neben der deskriptiven Statistik auch eine Inferenzstatistik (Mittelwertvergleiche und Korrelationsanalysen).
Das Ziel dieser Validierungsstudie war es, zu testen, ob die im Rahmen des Dissertationsvorhabens entwickelte Smartphone-basierten App in der Lage ist, einen Nystagmus zu diagnostizieren und zu qualifizieren. Dafür wurde die Genauigkeit der App-Analyse berechnet (Sensitivität, in wie vielen Fällen die App die provozierte Nystagmusform und -richtung tatsächlich richtig erkannt hat). Die Genauigkeit der App-Analyse wurde für die verschiedenen Folgefrequenzen (GPS°/s) und die zwei unterschiedlichen Formen/ Lagen des Nystagmus (horizontal vs. vertikal) berechnet. Des Weiteren wurde untersucht, ob in Hinsicht auf die Erkennung der verschiedenen Nystagmusformen und -richtungen Unterschiede in der Genauigkeit der App-Analyse vorlagen. Eine geeignete Berechnung des standardisierten optokinetischen Folgenystagmus erging im zweiten Testdurchlauf separat.
Die Berechnung der Sensitivität in der vorliegenden Auswertung wurde für zwei Parameter durchgeführt:

1.) die Richtung des Nystagmus (rechts, links, up- und downbeat)
2.) die Form/Lage des Nystagmus (vertikal und horizontal).

Anschließend wurden die Daten zur Sensitivität der App-Analyse deskriptiv betrachtet und im Folgeschritt mit Hilfe von mehreren t-Tests für abhängige Stichproben analysiert. Besonderer Schwerpunkt lag hierbei auf der Fragestellung, ob die Genauigkeit der App-Analyse von spezifischen Nystagmusmerkmalen abhängig ist. Als Merkmale wurden die unterschiedlichen Frequenzen des Nystagmus (GPS 40°/s zu GPS 60°/s), die unterschiedlichen Richtungen des Nystagmus (rechts, links, up- und downbeat) und die unterschiedliche Lage/ Form (horizontal zu vertikal) festgelegt. Die Analyse von Störfaktoren und deren Einfluss auf die Genauigkeit der App-Analyse zeigt die Qualität der programmierten App und dient somit der Validierung. Hinsichtlich der Analyseergebnisse der Form/Lage-Bestimmung gegenüber der Richtungsbestimmung, dient dies auch zur Kontrolle der Programmierung. Da die App mit einer Checkpoint-Funktion programmiert wurde, besteht ein Zwei-Stufensystem in der App-Analyse. Die App prüft im ersten Schritt, welches Datenfester mehr Varianz (Bewegung) bezüglich der horizontalen oder vertikalen Pupillenschläge aufweist. Im zweiten Schritt wird folglich nur im ausgewählten Datenfenster nach dem typischen Binärcode gesucht, um die Nystagmusrichtung zu bestimmen. Daraus

folgt, dass die programmierte App durch Störfaktoren, wie irritierte Pupillenbewegungen, das falsche Datenfenster (horizontale oder vertikale Bewegungen) analysiert, was zu einer Fehlerquelle für signifikante Unterschiede in der Sensitivität der App-Analyse führen kann.

Um die Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen der App-Analyse und den Merkmalen der Probanden zu untersuchen, wurden t-Tests berechnet und das Instrument der Korrelationsanalyse genutzt. Dabei sollte eruiert werden, ob Korrelationen zwischen den Ergebnissen der App-Analyse und den Sozialdaten (Augenfarbe, Alter, Geschlecht) bestehen.

Mit Hilfe des t-Tests wurden zwei abhängige und unabhängige Stichproben dahingehend untersucht, ob signifikante Unterschiede der Mittelwerte vorlagen. Als abhängige Variablen waren die Frequenzen 40°/s zu 60°/s sowie die Nystagmusformen horizontal und vertikal festgelegt. Unabhängige Variable war das Geschlecht. Geprüft wurden signifikante Unterschiede der Mittelwerte in der optokinetischen Gesamtleistung (Sensitivität zweiter Testdurchlauf).

Durch das Instrument der Korrelationsanalyse konnten die Zusammenhänge zwischen abhängiger und unabhängiger Variablen statistisch untersucht werden. Da die Variable Augenfarbe nicht intervallskaliert ist, wurde mit Hilfe des nicht parametrischen Verfahrens die Spearman-Rangkorrelation berechnet. Da die Variable Alter in Jahren intervallskaliert ist, wurde hier über das parametrische Verfahren die Pearson-Korrelation berechnet. Der Wert des Korrelationskoeffizienten r kann zwischen -1 und 1 liegen, wobei +/-1 einer perfekten positiven bzw. negativen Korrelation entspricht und bei einem Wert von null keine Korrelation vorliegt.

Diese hier in Kürze dargestellten statistischen Verfahren wurden in einem ersten Schritt auf die Sensitivität der Ergebnisse bei der Richtungsbestimmung angewendet, um einen Zusammenhang der Sozialdaten mit den Ergebnissen der App-Analyse nachweisen zu können. Im zweiten Schritt wurde die gleiche Analyse mit den Ergebnissen der Form/Lage-Bestimmung durchgeführt.

III. Ergebnisse

3.1 Demographische Charakteristika der Probandengruppe

Die demographischen Charakteristika der 20 Teilnehmer (n= 20) zeigen, dass sich die Probandengruppe aus 11 (55%) weiblichen und 9 (45%) männlichen Teilnehmern mit einem Durchschnittsalter von 24,9 Jahren (2,1 SD) zusammensetzt.

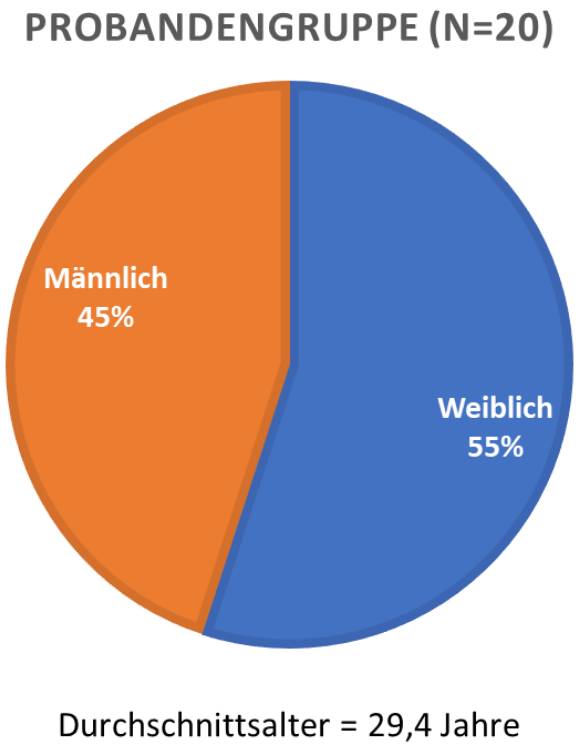


Abbildung 16: Probandengruppe des experimentellen Studiendesigns

3.2 Vergleich der Sensitivitätsergebnisse des ersten Testdurchlaufs

Das durchgeführte experimentelle Studiendesign zeigt für den ersten Testdurchlauf, kalorische Spülung (Versuch 1 - Versuch 2), dass die Sensitivität der App-Analyse für den Parameter Form/Lage bei 62,5% (0,36 SD) und für den Parameter Richtung bei 15% (0,24 SD) lag. Die Anzahl der Systemfehler lag bei 10% (s. Tabelle 9). Versuch 2 zeigt insgesamt mit 25% eine höhere Sensitivität als Versuch 1 mit 5% (s. Tabelle 10). Da die Sensitivität des ersten Testdurchlaufs mit 15% und 10% Systemfehler keine ökologische Aussagekraft (somit keine empirische Gültigkeit für das Alltagsgeschehen) hat, wurde die weitere statistische

Auswertung mit t-Tests und Korrelationsanalysen nur anhand der Ergebnisse der optokinetischen Versuchsreihe durchgeführt.

	Kalorische Spülung V1-V2	**Optokinetik (OKN) V3-V10**	**Gesamt V1-V10**
Systemfehler	10%	0%	2%
Form/Lage	62,5%	96,3%	89,5%
Richtung	15%	71,3%	60%

Tabelle 9: Sensitivität der beiden Testdurchläufe der App-Analyse für den Parameter Lage/ Form und den Parameter Richtung (V= Versuch; Systemfehler=die App-Analyse ergab kein Ergebnis)

3.3 Vergleich der Sensitivitätsergebnisse der zweiten Testreihe

Für den zweiten Testdurchlauf, Optokinetik (Versuch 3 - Versuch 10), lag die Sensitivität der App-Analyse für den Parameter Richtung bei 71,3% (0,13 SD) und für den Parameter Form/Lage bei 96,3% (0,08 SD). Zu Systemfehlern kam es hierbei nicht (s. Tabelle 9). Für die einzelnen Frequenzen jeweils separat berechnet, lag die Sensitivität bei 75% für 40°/s und bei 67,5% für 60°/s.

Versuche	**V1**	**V2**	**V3**	**V4**	**V5**	**V6**	**V7**	**V8**	**V9**	**V10**
Form/Lage	55%	75%	100%	100%	100%	100%	95%	85%	100%	90%
Richtung	5%	25%	80%	55%	95%	90%	50%	40%	75%	85%

Tabelle 10: Sensitivität der Versuche 1 bis 10 für den Parameter Lage/ Form und den Parameter Richtung der App-Analyse

Wie aus den Tabellen 9 und 10 ersichtlich wird, liegen Unterschiede in den Ergebnissen der App-Analyse zur Nystagmus-Diagnostik vor. Die niedrigste Sensitivität ist mit Ausnahme des ersten Testdurchlaufs bei Versuch 8 mit 40% zu verzeichnen, die höchste Sensitivität bei Versuch 5 mit 95% (s. Tabelle 10).

3.3.1 Einfluss der GSP-Frequenzen auf die Sensitivität

Darüber hinaus ist deskriptiv ein Unterschied der GSP-Frequenzen mit 75% bei 40°/s und 67,5% bei 60°/s ersichtlich (s. Tabelle 11). Diese Unterschiede wurden auf ihre Signifikanz mittels t-Test untersucht. Die Tests zeigen für die Sensitivität einen Unterschied von 7,5

Prozentpunkten. Für eine Frequenz von 40°/s lag die App in 75% der Fälle richtig, bei 60°/s lag die App hingegen nur in 67% der Fälle richtig. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant (t(19)= 0,922; p= 0,386).

GPS-Frequenzen von V3-V10	**Sensitivität**
40°/s	75%
60/s	67,5%

Tabelle 11: Einzelergebnisse der unterschiedlichen GPS-Frequenzen

3.3.2 Einfluss der Richtung und Lage des Nystagmus auf die Sensitivität

Durch die deskriptive Statistik lassen sich bei den Gesamtergebnissen (Versuch 3 – Versuch 10) der Sensitivitätsanalyse Unterschiede erkennen. Die Ergebnisse der Sensitivität von Form/Lage 96,3% (0,02SD) gegenüber der Sensitivität der Richtungserkennung 71,3% (0,03SD) zeigen einen Unterschied von 25 Prozentpunkten (s. Tabelle 12). Der t-Test wies einen signifikanten Unterschied auf (t(19)= 8,718; p= 0,001).

Optokinetik (OKN*)* V3-V10	**Sensitivität**
Form/Lage	96,3%
Richtung	71,3%

Tabelle 12: Gesamtergebnisse der unterschiedlichen Lage und Richtung (Versuch 3 - Versuch10)

Hinsichtlich der Sensitivität der Richtungserkennung zeigt sich für den horizontalen Nystagmus ein Unterschied von 17,5 Prozentpunkten zum vertikalen Nystagmus. Die Sensitivität des horizontalen Nystagmus liegt bei 80% (Versuch 3 - Versuch 6) und die Sensitivität des vertikalen Nystagmus bei 62% (Versuch 7 - Versuch 10). Dieser Unterschied ist signifikant (t(19)= 2,774; p= 0,012).

Versuche	Horizontaler OKN		Vertikaler OKN	
3 - 10	Richtung	Lage	Richtung	Lage
Sensitivität %	**80%**	100%	**62,5%**	92,5%

Tabelle 13: Einzelergebnisse des horizontalen und vertikalen Nystagmus (Versuch 3 - Versuch 10)

Betrachtet man die Form/Lage-Sensitivität nun getrennt für den horizontalen Nystagmus und den vertikalen Nystagmus, ist ein Unterschied von 7,5 Prozentpunkten zu verzeichnen. Die Form/Lage-Sensitivität des horizontalen Nystagmus liegt bei 100% (0SD), die des vertikalen Nystagmus bei 92,5% (0,16SD) (s. Tabelle 13, horizontale Lage und vertikale Lage). Hier ergab die t-Test-Berechnung keinen signifikanten Unterschied (t(19)= 2,042; p= 0,055).

3.4 Zusammenhang der Sensitivität der App-Analyse mit den Merkmalen der Probanden

Mit Hilfe einer Korrelationsanalyse war es möglich zu zeigen, dass es keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Merkmalen der Probanden (Augenfarbe, Alter oder Geschlecht) und der Sensitivität der App-Analyse gibt.

Die Variable Augenfarbe zeigt bei einer nicht-parametrischen Spearman-Rangkorrelation einen nicht-signifikanten Zusammenhang (r= 0,085; p= 0,721; n= 20).

Die Variable Alter weist bei einer parametrischen Pearson-Korrelation ebenso einen nicht-signifikanten Zusammenhang auf (r= -0,355; p= 0,125; n= 20).

Für die Variable Geschlecht wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben berechnet. Dieser zeigt, dass die App für die weiblichen Probanden im zweiten Testdurchlauf (Versuch 3 - Versuch10) 72,7% (0,13SD) und für die männlichen Probanden 69,4% (0,13SD) der Fälle richtig erkannt hat. Die Genauigkeit der App-Analyse zeigt keinen signifikanten Unterschied für die Geschlechter der Probanden (t(19)= -0,56; p= 0,58).

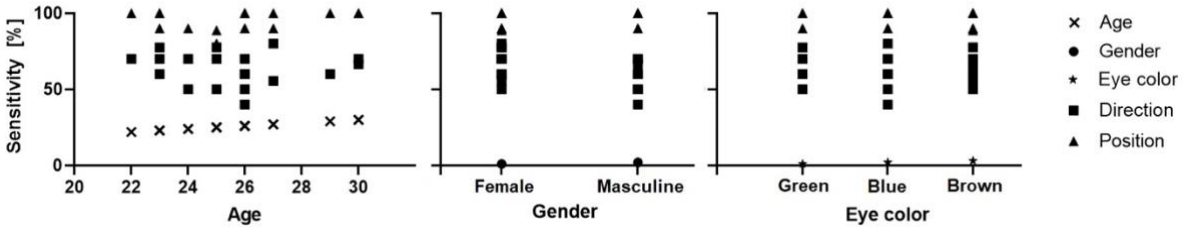


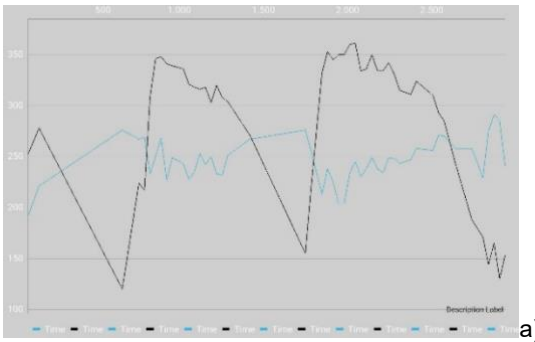
Abbildung 17: Ergebnisse der Korrelationsanalyse der Merkmale von den Probanden

3.5 Ergebnisse des Kontrolltestverfahrens (Goldstandard-Diagnostik)

Die Ergebnisse des Kontrolltestverfahrens zeigen in allen Versuchen eine Sensitivität von 100%. Bei der durchgeführten Goldstandard- Diagnostik konnte im ersten Kontrollverfahren dargestellt werden, dass das Gleichgewichtsorgan aller Probanden auf beiden Seiten gleichermaßen erregbar ist. Die provozierten Nystagmusreaktionen auf die kalorische Spülung wurde durch Video-Computernystagmographie zu 100% detektiert und richtig analysiert.

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich im zweiten Kontrollverfahren, dem optokinetischen Folgenystagmus. Auch hierbei lag die Sensitivität der Nystagmusanalyse durch die Video-Computernystagmographie bei 100%.

3.6 Ergebnisse der App-Analyse aus dem experimentellen Studiendesign


a)

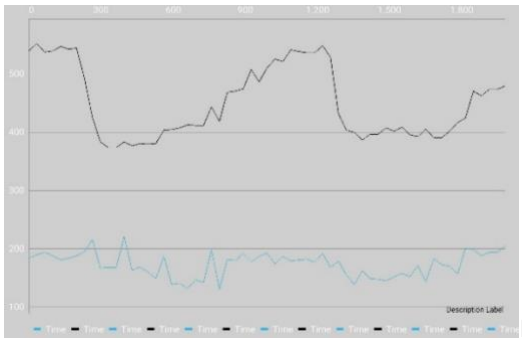
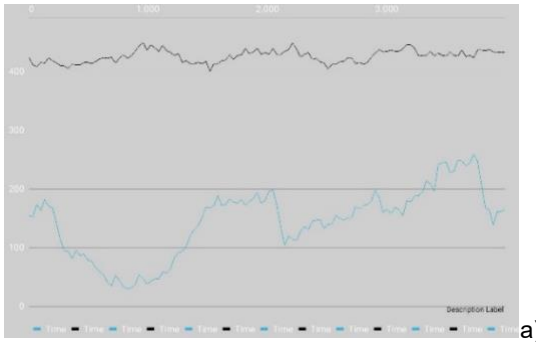

b)

Abbildung 18: a) Vertikal downbeat Nystagmus Proband 16, Versuch 10; b) Vertikal upbeat Nystagmus Proband 16 Versuch 7 (Augenbewegung Ordinate, Zeitintervall Abszisse)

Die hier angeführten Abbildungen sind Originalbeispiele aus der vorliegenden experimentellen Validierungsstudie. Abbildung 18 a) zeigt bei Proband 16 für den Versuch 10 das typische Nystagmusmuster (Sägezahnmuster) im vertikalen Datenfenster (schwarze Linie) als Ergebnis eines vertikalen downbeat Nystagmus. Im Vergleich dazu, zeigt Abbildung 18 b) bei Proband 16 in Versuch 7 einen vertikalen upbeat Nystagmus.


a)

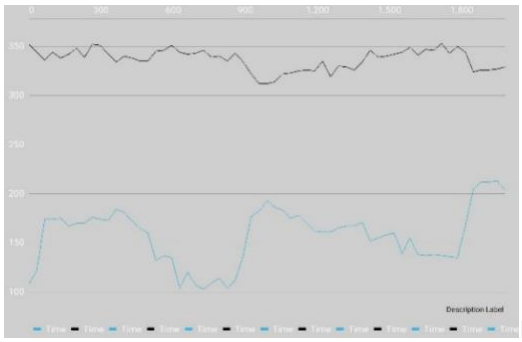
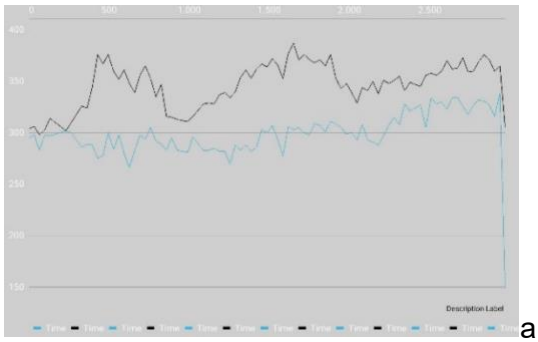

b)

Abbildung 19: a) Horizontal right-beat Nystagmus Proband 16 Versuch 3; b) Horizontal left-beat Nystagmus Proband 5 Versuch 6 (Augenbewegung Ordinate, Zeitintervall Abszisse)

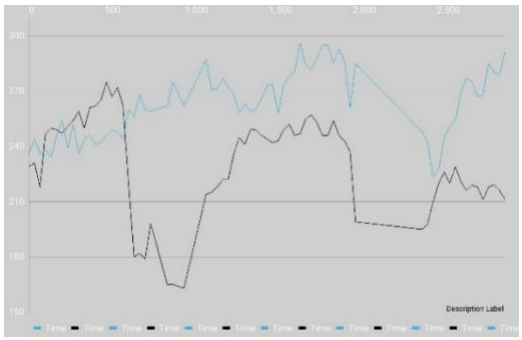
Die Abbildungen 19 a) für Proband 16 in Versuch 3 und 19 b) für Proband 5 in Versuch 6 stellen Beispiele für den horizontalen Nystagmus dar. Bei Betrachtung der Abbildungen 19 a) und 19 b) ist in beiden Fällen das typische Nystagmusmuster (Sägezahnmuster) zu erkennen, wobei die schnelle Komponente in Abbildung 19 b) die aufsteigende (left-beat Nystagmus) und in Abbildung 19 a) die absteigende Komponente ist (right-beat Nystagmus, Abbildung 19 a).

Bei der App-Analyse kam es auch zu falschen Ergebnissen, die im Folgenden aufgeführt werden. Abbildung 20 a) zeigt die App-Analyse von Proband 17 in Versuch 8 bei dem ein

vertikaler upbeat Nystagmus provoziert wurde. Hier kam es zur Falschaussage der App sowohl für die Form/Lage als auch die Richtung. Werden beide Linien, sowohl die horizontale wie auch die vertikale betrachtet, kann festgestellt werden, dass in beiden Fällen Varianz/Ausschläge aufgezeichnet wurden.



a)



b)

Abbildung 20: a) Falsches Ergebnis Proband 17 Versuch 8; b) Falsches Ergebnis Proband 8, Versuch 7 (Augenbewegung Ordinate, Zeitintervall Abszisse)

Ebenso kam die App für Proband 8 in Versuch 7 zu falschen Ergebnissen. Abbildung 20 b) zeigt hier fälschlicherweise einen vertikalen downbeat Nystagmus, obwohl ein vertikaler upbeat Nystagmus provoziert wurde.

Abbildung 21 zeigt die Ergebnisse für Proband 4 in Versuch 1, in welchem ein kalorischer right-beat Nystagmus provoziert wurde. In der graphischen Darstellung ist kein typisches Nystagmusmuster (Sägezahnmuster) zu erkennen und somit keine Diagnostik mittels App-Analyse möglich. Dieses Problem ist nur im ersten Testdurchlauf (Versuch 1 - Versuch 2) aufgetaucht.

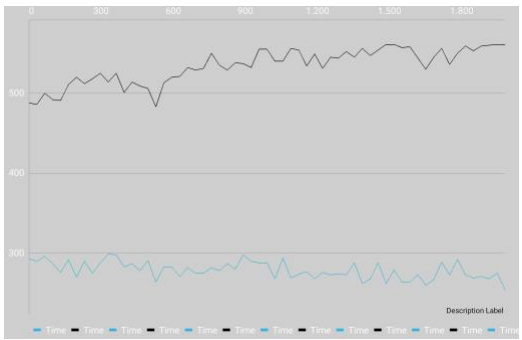


Abbildung 21: Falsches Ergebnis Proband 4 Versuch 1 (Augenbewegung Ordinate, Zeitintervall Abszisse)

IV. Diskussion

Das Beschwerdebild Schwindel gehört zu den zehn häufigsten Symptomen in Notfallambulanzen. Es gibt viele pathophysiologische Ursachen für Schwindel (14). Der Fachbereich der HNO gehört neben der Neurologie und der Kardiologie zu denjenigen Fachbereichen, die im Fall von akut auftretenden Schwindelsymptomen zu Rate gezogen werden. Im Fachbereich der HNO wird die akut auftretende Schwindelsymptomatik als akutes vestibuläres Syndrom zusammengefasst. Dies beschreibt eine Schwindelsymptomatik, häufig einhergehend mit einem Nystagmus, die als pathophysiologische Ursache eine Störung des Innenohrs oder genauer des Gleichgewichtsorgans, mit seinen Bestandteilen Canalis semicirculares, Utriculus und Sacculus hat. Somit muss ein HNO-Arzt schnell entscheiden können, ob es sich um ein akutes vestibuläres Syndrom oder einen Schlaganfall handelt, oder eine andere neurologische Ursache vorliegt, die ein schnelles Handeln erfordert. Im letzteren Fall ist immer eine genaue Untersuchung des Nystagmus hilfreich. In der HNO lassen sich schnell gefährliche Verläufe ausschließen, indem eine gründliche Anamnese und Untersuchung der Begleitsymptome, wie dem Nystagmus, erfolgen. Wie auf Seite 16 beschrieben, dienen dazu auch die Diagnoseleitlinien HINTS for INFACT und STANDING (47, 55). Um die Entscheidungsfindung in Notfallambulanzen effektiv zu gestalten, beschäftigt sich die vorliegende Dissertation mit der Fragestellung, ob es möglich ist, eine Smartphone-basierte App zu entwickeln, die den Nystagmus zeitnah diagnostizieren und qualifizieren kann, um das akute vestibuläre Syndrom ohne weiteren Zeitverzug zu bestätigen oder auszuschließen. Die App soll ferner ein diagnostischer Schnelltest sein, der den Arzt dazu befähigt, einen Nystagmus in der Notaufnahme oder in der Poliklinik weniger zeitaufwendig zu untersuchen, zu diagnostizieren und zu dokumentieren.

Bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse des experimentellen Studiendesigns wurde die Sensitivität der App-Analyse in der diagnostischen Entscheidungsfindung unter experimentellen Bedingungen an einer Probandengruppe als Maß für die Verfahrensgüte berechnet.
Die Sensitivität ist eine diagnostische Güte und muss im medizinischen Bereich einen bestimmten Wert überschreiten, um die Legitimierung als gutes diagnostisches Verfahren zu erhalten. Ein Wert „größer als 0,7“ (70%) gilt als ausreichend (60). Hierbei wird darauf geachtet, dass die Anwendung des diagnostischen Verfahrens einen positiven Nutzen hat und somit prozentual häufiger diagnostisch richtig entscheidet als falsch. Je höher die Sensitivität ist, desto besser ist ein diagnostisches Verfahren.

Die Ergebnisse der vorliegenden Validierungsstudie zeigen mit einer Sensitivität von 60% (Versuch 1 - Versuch 10), dass eine Diagnostik des Nystagmus mittels Smartphones möglich ist. Nachdem jedoch der Wert für die Sensitivität unter 70% liegt, ist für das diagnostische Verfahren im weiteren Verlauf die Frage der Gültigkeit zu klären (61). Unter Betrachtung der Sensitivität des ersten Testdurchlaufes von 15% (Versuch 1 - Versuch 2) und 10% Systemfehler, ist von einer Fehlerquelle des Versuchsaufbaus auszugehen und somit die Frage zu diskutieren, ob die App auch tatsächlich einen Nystagmus messen konnte (Validität). Im ersten Testdurchlauf wurde untersucht, ob durch eine kalorische Spülung, ohne Aufheben der Fixation, einen Nystagmus simuliert werden kann, um diesen mit der App zu diagnostizieren. Anhand der Ergebnisse des ersten Testdurchlaufes mit einer Sensitivität von 15% wird deutlich, dass dies nicht funktioniert.
Ursachen dafür sind die kurze Zeitspanne für das Abfilmen der Nystagmusbewegung und die schnelle Kompensation der Probanden durch die Möglichkeit der Fixation. Genau diese Faktoren sind bei der Goldstandard Untersuchungsmethode durch die kalorische Spülung mit Video-Computernystagmographie durch die spezielle VOR- Brille unterdrückt. Bei der klassischen Videonystagmographie wird bei der kalorischen Testung die Fixation mithilfe der VOG-Brille durch Abdunkelung aufgehoben, sodass es möglich ist, einen provozierten Nystagmus für mehrere Minuten aufzunehmen und zu analysieren (62, 63).
Ziel des Forschungsvorhabens soll sein, mithilfe der programmierten App, eine Möglichkeit der Videonystagmographie zu gewährleisten, die schnell und ohne weitere Hilfsmittel funktioniert.

Unter Einschluss aller Ergebnisse der optokinetischen Versuchsreihe ist eine Sensitivität von mehr als 70% zu verzeichnen. Somit kann behauptet werden, dass diagnostische Güte für den klinischen Einsatz vorliegt. Die Sensitivität der App-Analyse liegt für den Parameter Richtung bei 71,3% und für den Parameter Form/Lage bei 96,3% (Versuch 3 - Versuch 10). Ein Unterschied wie dieser war zu erwarten, da die App einen zweistufen Algorithmus besitzt, der auch die genauere Qualifizierung des Nystagmus beinhaltet. Die erste Stufe unterscheidet zwischen horizontal und vertikal, die zweite Stufe des Algorithmus analysiert die genaue Unterscheidung der speziellen Nystagmusrichtung.
Der vorliegende Sensitivitätswert von mehr als 70% bestätigt den positiven Nutzen der entwickelten App als diagnostisches Verfahren (60).

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen außerdem, dass die App einen vertikalen von einem horizontalen Nystagmus mit einer Sensitivität von 96,3% richtig unterscheidet. Dem kann eine hohe Bedeutung zugeschrieben werden, da auf Grundlage dessen eine Differenzierung zwischen einem peripheren vestibulären Syndrom und einer möglichen

zentralen Pathophysiologie getroffen werden kann (14, 15, 19). Folglich kann die App in einer Notfallsituation ein gutes Hilfsmittel darstellen, um eine differenzialdiagnostische Entscheidung über die Dringlichkeit der Behandlung und die Fachzugehörigkeit treffen zu können.

Die Ergebnisse der statischen Auswertung der verschiedenen GPS°/s (Folgefrequenz) bei dem standardisierten optokinetischen Folgenystagmus zeigen, dass die App mit einer Sensitivität von 71,3% gut funktioniert. Zwar besteht mit einer Sensitivität von 75% bei einer Frequenz von 40°/s ein Unterschied zur gemessenen Sensitivität von 67% bei 60°/s, jedoch weißt dieser Unterschied keine Signifikanz auf.
Andere Studien, bei denen der Vergleich angestellt wurde, ob Struktur, Frequenz/Schnelligkeit oder Größe/Breite der visuell zu folgenden Muster Unterschiede bei den optokinetischen Folgennystagmen zeigen, kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Frequenz des zu folgenden Musters keinen Einfluss auf die Detektierbarkeit hat. Einfluss auf den optokinetischen Nystagmus hat laut einer Studie von Schor aus dem Jahr 1981 hingegen die Sichtbarkeit der Muster, genauer die Breite der zu folgenden Bildmuster oder der Abstand der Probanden zum Bildschirm. Somit stimmt das Ergebnis der App- Analyse, dem fehlenden signifikanten Unterschied in Hinblick auf die Frequenzbestimmung, mit den Studiengrundlagen überein (64–66).

Zudem fällt die Sensitivität der App-Analyse für den horizontalen Nystagmus besser aus als für den vertikalen Nystagmus. Die App konnte einen horizontalen Nystagmus mit einer Sensitivität von 80% und den vertikalen Nystagmus mit einer Sensitivität von 62,5% diagnostizieren und qualifizieren. Dieser Unterschied gilt als signifikant. Demnach konnte die App einen horizontalen Nystagmus besser diagnostizieren als einen vertikalen Nystagmus. Eine Erklärung für das unterschiedliche Ergebnis könnte sein, dass es den Probanden schwerer gefallen ist, im vertikalen Nystagmus dem Muster zu folgen. Ebenso wurde von Probanden nach der Testung berichtet, dass es ihnen schwerer gefallen ist den vertikalen Bildmustern zu folgen. Doch bereits bestehende Studien zur selben Thematik haben gezeigt, dass keine richtungsabhängige Asymmetrie im optokinetischen Folgenystagmus ersichtlich war (65, 67).
Dagegen haben Knapp und Matsuo in ihren Studien über den optokinetischen Nystagmus einen Unterschied in der Detektierbarkeit und Provozierbarkeit beschrieben. Bezogen auf den vertikalen Nystagmus berichteten Knapp und Matsuo über richtungsabhängige asymmetrische Ergebnisse, bei down und upbeat Nystagmus. Den Probanden fiel es leichter, der Bewegung eines downbeat Nystagmus zu folgen, als der Bewegung eines upbeat Nystagmus was somit treffsicherer zu detektieren war (68–70).

In der vorliegenden Arbeit kam dieser Unterschied ebenfalls zutage. Die App-Analyse erbrachte für den upbeat Nystagmus eine Sensitivität von 45% und für den downbeat Nystagmus eine Sensitivität von 80%. Dementsprechend ist ein Einklang der Erkenntnisse aus dem hier durchgeführten Studiendesign mit den beschriebenen Erkenntnissen aus der bestehenden Forschung vorhanden.
Als Ursache für die Asymmetrie der optokinetischen Nystagmusreaktion wird in der Literatur die physiologische und anatomische Grundstruktur unseres Auges diskutiert. In anderen Studien wird besonders auf die Unterschiede der Fovearegion und dem peripheren Sichtfeld eingegangen, da die Fovearegion durch die pathophysiologische Struktur eine höher Sehschärfe besitzt (71, 72).
Somit ist der signifikante Unterschied der App-Erkennung horizontal vs. vertikal nicht von den Probanden, sondern von der Hardware des Endgerätes oder der entwickelten Software abhängig. Möglichweise können Wimpern ebenfalls Störfaktoren darstellen, was jedoch nicht in der Literatur diskutiert wird.

Hinsichtlich der Frage, ob die Merkmale der Probanden (Alter, Augenfarbe oder Geschlecht) Einfluss auf die Sensitivität der App-Diagnostik haben, konnte kein Zusammenhang ermittelt werden. Dies könnte darauf hindeuten, dass die App nicht durch Merkmale wie Augenfarbe, Alter oder Geschlecht beeinflusst wird. In anderen Forschungsarbeiten zur Thematik des optokinetischen Folgenystagmus wurden Merkmale der Probanden/Tiere ebenfalls nicht als Einflussfaktor genannt (65, 68, 69).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zeigen, dass es möglich ist, einen Nystagmus mithilfe der App zu diagnostizieren und Form und Richtung zu qualifizieren.

Die Digitalisierung ist auch im medizinischen Bereich ein Hauptanliegen (73). Bei der Betrachtung von Studien, die sich mit medizinischen Apps im Fachbereich der HNO-Heilkunde beschäftigen, fallen häufig Diskussionen über das Fehlen notwendiger Qualitätskriterien auf (74, 75).
Von den Apps, die im Fachbereich der HNO genutzt werden, sind lediglich 36% im Bereich der Diagnostik platziert. Ein großer Anteil der Apps im Fachbereich der HNO ist auf die Thematik Hören ausgerichtet (76, 77). Davon ist abzuleiten, dass es im Fachbereich der HNO noch Möglichkeiten für die Entwicklung und Nutzung neuer Medien im Rahmen der fortschreitenden Digitalisierung gibt.

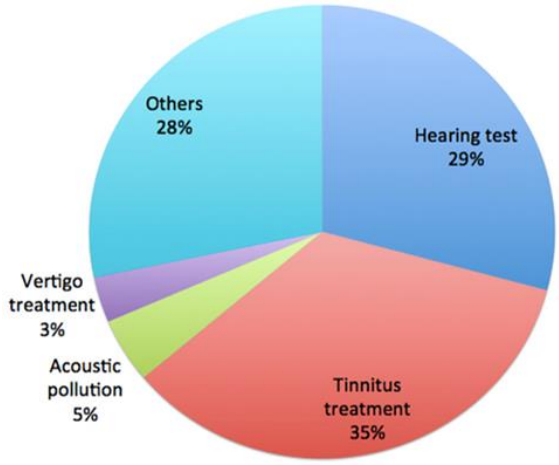


Abbildung 22: App im Fachbereich der HNO (76)

Eine Studie, die sich mit der Verbreitung neuentwickelter Apps im Bereich der HNO befasst, konnte aufzeigen, dass nur 3% aller im HNO-Bereich genutzten Apps für die Testung des Gleichgewichtsorgans Anwendung finden (75). Zum einen wurde eine App DplusR Balance® (Cambrige Universität USA) entwickelt und beurteilt, welche die Winkelabweichung durch das Halten eines Smartphones bei dem Unterberger Tretversuch untersucht (78). Zum anderen wurde die therapeutische App DizzyFIX® (Clearwater Clinical Ltd, Ottawa, Ontario, Canada) untersucht, die Patienten unterstützt, ein Befreiungsmanöver eigeständig durchzuführen (79). Eine Studie von Brodsky aus dem Jahr 2015 diskutiert eine neu entwickelte App, welche die visuelle Vertikale bei pädiatrischen Patienten untersucht, um somit eine gute Alternative zur unangenehmen kalorischen Testung zu bieten (80). Im letzteren Fall wurde in der Studie von einer Sensitivität von 75% gesprochen was vergleichbar mit unseren Ergebnissen ist. Im Kontext der genannten Studien ist erkenntlich, dass die durchgeführte Entwicklung und Validierung der App zur Diagnostik eines Nystagmus im Rahmen der Digitalisierung dem Zeitgeist entspricht und die Ergebnisse ausreichend für eine Nutzung im Alltag sind.

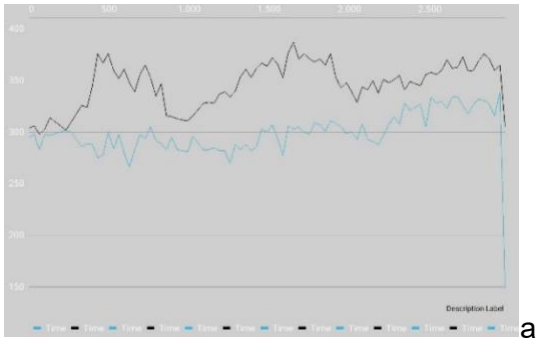
Doch viele Studien kritisieren, dass es noch keine festgelegten Qualitätskriterien für entwickelte Apps aus dem medizinischen Bereich gibt. Auch sind bisher nur wenige Apps als Medizinprodukt zugelassen, wie zum Beispiel velibra® (GAIA AG, Hamburg, Deutschland) und Kalmeda® (Mynoise GmbH, Duisburg Deutschland) (11–13). Der Einsatz im klinischen Alltag ist komplex, da keine Standards vorliegen und die Apps nur über einen potentiellen medizinischen Nutzen verfügen müssen (75).

Trotz der fehlenden Qualitätskriterien sind neue medizinische Softwares ein Fortschritt und vereinfachen Prozesse in der Diagnostik, Therapie und Dokumentation. Jedoch sollten Apps

als unterstützend gesehen werden und nicht als Ersatz für medizinisches Personal (1, 73, 75).

4.1 Limitationen der App-Entwicklung

Wie bereits im Abschnitt der App-Entwicklung angesprochen, arbeitet der Algorithmus mit einem Zweistufensystem in der Datenverarbeitung. Da die Ergebnisse einen Unterschied zwischen der Sensitivität der Lagebestimmung und der Richtungsbestimmung zeigen, könnte das Zweistufensystem eine mögliche Fehlerquelle für die Diagnostik mit der App darstellen. In Abbildung 23 hat die App in beiden Fällen einen falschen Nystagmus diagnostiziert. Beim Betrachten der Linien in Abbildung 23 a) kann festgestellt werden, dass in beiden Fällen Varianzen/Ausschläge aufgezeichnet wurden. Die schwarze Linie könnte ein typisches Nystagmusmuster (Sägezahnmuster) zeigen, welches den vertikalen upbeat Nystagmus abbildet. Nur wenn die App beide Datensätze nach dem Binärcode durchsucht hätte, wäre der upbeat Nystagmus korrekt analysiert worden.


a)

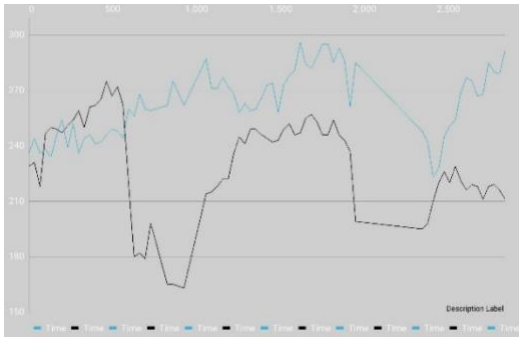

b)

Abbildung 23: a) Falsches Ergebnis Proband 17 Versuch 8; b) Falsches Ergebnis Proband 8, Versuch 7 (Augenbewegung Ordinate, Zeitintervall Abszisse)

Abbildung 23 b) zeigt Proband 8 in Versuch 7, in dem ein vertikaler upbeat Nystagmus provoziert worden ist. Die App hat hier fälschlich einen vertikalen downbeat Nystagmus erkannt. Dieser fehlerhaften Entscheidung liegt ebenfalls ein Programmierfehler zugrunde und damit technisches Versagen, denn die graphische Darstellung zeigt eine schnelle, absteigende Komponente, die einen vertikalen upbeat Nystagmus abbildet.

Diese Beispiele zeigen, dass möglicherweise die Programmierungsstruktur als Ursache für falsche Ergebnisse der Nystagmusdiagnostik verantwortlich ist. Durch die Reduzierung der Datenmenge des Zweistufen-Programmierungssystems limitiert die App die Möglichkeit einer richtigen Diagnostik bei Störfaktoren. Die Limitierung könnte durch eine Optimierung der Programmierung und Datenverarbeitungskapazitäten behoben werden, da die graphische Darstellung Hinweise dafür gibt, dass eine Analyse aller Daten die richtigen Binärcodes erzeugt hätte.

4.2 Limitationen des experimentellen Studiendesigns

Hinsichtlich der Ergebnisse des ersten Testdurchlaufes (Versuch 1 - Versuch 2), mit 10 % Systemfehler und einer Sensitivität von 15%, ist davon auszugehen, dass der Versuchsaufbau nicht wie erwartet umzusetzen war. Die Nystagmus-Diagnostik des zweiten Versuchsaufbaus lag bei 71,3%, was dafürspricht, dass die App-Programmierung funktionierte. Da mit dem Vorliegen des standardisierten Folgenystagmus alle Rahmenbedingen erfüllt waren und eine Sensitivität von größer 70% erreicht wurde, kann ebenfalls von der Funktionsfähigkeit des diagnostischen Verfahrens gesprochen werden. Eine weitere Begründung für den gescheiterten ersten Versuchsaufbau kann sein, dass die App für die kurze Zeit des vorliegenden, zu detektierenden Nystagmus, keine Diagnose stellen kann. Daraus kann schlussgefolgert werden, dass der Versuch, einen detektierbaren pathologischen Nystagmus zu simulieren, fehlgeschlagen ist. Die Idee hierbei war, als physiologische Reaktion auf die kalorische Spülung einen pathologischen Nystagmus zu simulieren, um somit eine klinische Situation darzustellen. Dies hat im Rahmen des Versuchsaufbaus nicht geklappt. Da der Versuch ohne Aufheben der Fixation (anders als bei der VOG-Brille des Goldstandards) stattfand, konnten die Probanden während Versuch 1 und Versuch 2 in der vorliegenden Untersuchung nach der thermischen Spülung fixieren, wodurch die Zeitspanne, in der eine physiologische Nystagmus-Reaktion ausgelöst werden kann, sehr gering war. Darüber hinaus kam es beim Öffnen der Augen nach der thermischen Spülung zu zahlreichen irritierten Pupillenbewegungen. Für die Probanden war es eine überaus ungewohnte Situation und der provozierte Drehschwindel gestaltete die Entspannung der Augen sehr schwierig. Dies führte zu zusätzlichen Störfaktoren während der Versuchsdurchführung und zu einer Datenvarianz, die durch die App-Analyse nicht korrekt von den Nystagmusbewegungen differenziert werden konnte. Somit ist anzunehmen, dass es nicht möglich war, einen pathologischen Nystagmus mit der kalorischen Spülung zu simulieren, der mit der App detektiert werden konnte. Dies wiederum könnte die niedrige Sensitivität der App-Diagnostik in den aktuellen Daten erklären.

Bei dem zweiten Versuchsaufbau, mit optokinetischen Folgennystagmus, sind signifikante Unterschiede in den Ergebnissen von horizontalem zu vertikalem Nystagmus ersichtlich. Eine Erklärung ist, dass bei der optokinetischen Prüfung die Messbarkeit des Nystagmus von der Mitarbeit der Probanden abhängt. Probanden berichteten über zu starke Konzentration oder Ermüdung durch ungewohnte Blickfolge, was besonders beim vertikalen Nystagmus aufgetreten ist. Ein Störfaktor für die vertikale Bewegung könnten auch die dunklen Wimpern der Probanden sein, da die App die dunkle Pupille als inneren Rahmen hat und das Helle, die Lederhaut als äußerer Rahmen dient. Bewegungen dunkler Wimpern können

fälschlicherweise als Pupillenbewegung registriert werden. Möglicherweise könnte eine kurzzeitige Aufhellung der Wimpern oder eine Fixation der Wimpern an den Augenliedern diesen Messfehler vermeiden.

Eine weitere Limitation der Studie ist, dass sie nicht an klinischen Fälle durchgeführt wurde und der Nystagmus nicht reliabel und valide reproduzierbar ist. Dadurch, dass keine klinischen Daten behandelt wurden, ist die ökologische Validität der App nicht getestet.

4.3 Ausblick

Unter Betrachtung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und der abgehandelten Thematik, ist die Entwicklung einer App als diagnostisches Verfahren gerechtfertigt und der heutigen Zeit entsprechend. Da sich die Simulierung eines pathologischen Nystagmus als schwierig gestaltet, sollte in Erwägung gezogen werden, der vorliegenden Arbeit eine klinische Studie anzuschließen, welche die Funktionsfähigkeit der App an Patienten in Notaufnahmen untersucht.

Die Mehrzahl der diagnostischen Studien, welche neue Verfahren nach der Entwicklungs- und Validierungsphase auf ihre Genauigkeit testet, erfolgt unter klinischen Bedingungen an einer Patientengruppe (81, 82). Demnach sollte die vorliegende App-Diagnostik zusätzlich unter klinischen Bedingungen an einer Patientengruppe erprobt werden. In der vorliegenden Validierungsstudie musste der pathologische Nystagmus simuliert werden. In einer klinischen Stichprobe ist die Simulation des pathologischen Nystagmus kein Störfaktor. Das Vorliegen eines pathologischen Nystagmus würde zeitlich eine Diagnose durch die App zulassen.

V. Zusammenfassung

In der Medizin gehört das Symptom Schwindel zu einem der häufigsten fachübergreifenden Ursachen für eine notfallmedizinische Vorstellung (14). Behandelnde Ärzte stehen während einer Beurteilung von Schwindel oft vor schwierigen Entscheidungen. Im Rahmen der Erstuntersuchung muss eine schnelle differenzialdiagnostische Entscheidung getroffen werden, um einen gefährlichen Verlauf auszuschließen (zentrale Pathophysiologie einer Schwindelsymptomatik). Dazu dienen aktuell die Diagnoseleitlinien HINTS for INFACT und STANDING (47, 55)

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war es eine Smartphone-basierte App zu entwickeln, die den Nystagmus zeitnah diagnostizieren und qualifizieren kann.
Die App soll eine Unterscheidung von akuten Notfällen wie Schlaganfall (zentraler Schwindel) und vestibulären Störungen (peripheren Schwindel) ermöglichen, indem das Leitsymptom Nystagmus erkannt und analysiert wird.

In dieser Dissertationsarbeit wurde in Zusammenarbeit mit dem Informatiker Bhushan Pawar die App-Anwendung entwickelt und programmiert. Im Anschluss wurde die App an einer gesunden Probandengruppe im experimentellen Studiendesign getestet. Insgesamt haben 20 Teilnehmer (n= 20), 11 (55%) weibliche und 9 (45%) männliche Teilnehmer, mit einem Durchschnittsalter von 24,9 Jahren (2,1 SD) an der Studie teilgenommen. Für die Anwendungsleistung der App wurde die Sensitivität unter verschiedenen Versuchsbedingungen berechnet und verglichen.

Die Validierungsstudie zeigt Sensitivitätsergebnisse (besonders unter dem Aspekt, dass der erste Versuchsaufbau nicht funktioniert hat), die für eine Verwendung der App als diagnostische Entscheidungshilfe sprechen (Sensitivität von 71,3%). Somit diagnostiziert und qualifiziert die entwickelte App zu 71,3% einen Nystagmus richtig.

Hinsichtlich der Verwendung der App als schnelles Screening-Tool in der Notaufnahme und zum Ausschluss schwerer Verläufe, findet ihre Anwendung Berechtigung im klinischen Alltag. Sie ist einfach und schnell zu bedienen und dokumentiert und speichert die Ergebnisse. In Bezug auf die Verwendung im Fachbereich der HNO, zeigt die App mit einer Sensitivität von 96,3%, ob ein vertikaler oder horizontaler Nystagmus vorliegt. Somit kann sehr schnell entschieden werden, ob ein akut vestibuläres Syndrom überhaupt in Frage kommt oder ob ein gefährlicher Verlauf durch die neurologische Fachabteilung primär

abgeklärt werden muss. Die Bedienung und die Genauigkeit der entwickelten App macht sie auch attraktiv für fachfremde Mediziner (keine HNO-Ärzte oder Neurologen).

VI. Anhang

Proband	Kalorische Spülung Rechts V1 Richtung/ Lage	Kalorische Spülung Links V2 Richtung/ Lage
Proband1	=	X/X
Proband2	=	O/O
Proband3	O/X	O/O
Proband4	O/O	O/O
Proband5	O/O	X/X
Proband6	O/X	O/O
Proband7	O/X	=
Proband8	X/X	O/X
Proband9	O/X	X/X
Proband10	O/O	O/X
Proband11	O/O	O/X
Proband12	O/X	O/X
Proband13	O/X	O/X
Proband14	O/O	O/X
Proband15	O/X	O/X
Proband16	O/O	X/X
Proband17	O/X	X/X
Proband18	O/O	=
Proband19	O/X	O/X
Proband20	O/X	O/X

Tabelle 14: Probanden-Ergebnisse Versuch 1 - Versuch 2
(0: falsch; X: richtig; =: Systemfehler)

Tabelle 15: Probanden-Ergebnisse Versuch 3 - Versuch 10

Proband	Geschlecht	Geburtsdatum	Augenfarbe	Rechts-beat-horizontal GPS 40 V3	Rechts-beat-horizontal GPS 60 V4	Links-beat-horizontal GPS 40 V5V5	Links-beat-horizontal GPS 60 V6	Up-beat Vertikal GPS 40 V7V7	Up-beat Vertikal GPS 60 V8	Down-beat Vertikal GPS 40 V9	Down-beat Vertikal GPS 60 V10
Proband1	W	22.07.1995	grün/braun	X/X	X/X	X/X	X/X	O/X	X/X	O/X	X/X
Proband2	W	16.12.1991	braun	X/X	O/X	X/X	X/X	O/X	X/X	O/X	X/X
Proband3	W	08.12.1993	blau/grau	X/X	O/X	X/X	X/X	X/X	O/X	O/X	O/O
Proband4	W	29.07.1993	blau/grün	X/X	O/X	X/X	X/X	X/X	X/X	X/X	X/X
Proband5	W	14.03.1994	braun	X/X	X/X	O/X	X/X	X/X	O/X	X/X	X/X
Proband6	M	10.03.1991	braun	X/X	O/X	X/X	X/X	O/X	O/X	X/X	X/X
Proband7	M	19.08.1988	braun/grün	X/X	O/X	X/X	O/X	X/X	O/X	X/X	X/X
Proband8	W	08.12.1989	grün/braun	X/X	X/X	X/X	O/X	O/X	O/X	O/X	X/X
Proband9	W	13.08.1988	braun	X/X	X/X	X/X	X/X	O/X	X/X	O/X	X/X
Proband10	M	08.12.1993	blau/grün	X/X	X/X	X/X	X/X	O/X	X/X	X/X	X/X
Proband11	M	02.10.1992	grün	O/X	X/X	X/X	X/X	O/O	O/O	X/X	X/X
Proband12	W	12.10.1994	blau/grau	X/X	O/X	X/X	X/X	X/X	X/X	X/X	O/X
Proband13	M	08.01.1991	blau/grau	O/X	O/X	X/X	X/X	O/X	O/X	X/X	X/X
Proband14	M	10.05.1994	braun	X/X	O/X	X/X	X/X	X/X	O/O	X/X	O/O
Proband15	M	22.04.1995	braun	X/X	X/X	X/X	X/X	X/X	O/X	X/X	X/X
Proband16	W	04.08.1991	blau/grau	X/X	X/X	X/X	X/X	X/X	O/X	X/X	X/X
Proband17	W	08.10.1992	grün/braun	X/X	X/X	X/X	X/X	O/X	O/O	X/X	X/X
Proband18	W	26.03.1993	braun	X/X	X/X	X/X	X/X	O/X	X/X	X/X	X/X
Proband19	M	02.09.1992	braun	O/X	O/X	X/X	X/X	X/X	X/X	X/X	X/X
Proband20	M	07.09.1992	blau/grau	O/X	X/X	X/X	X/X	X/X	O/X	X/X	X/X

(0: Falsch; X: richtig; Ergebnis-Richtung/ Ergebnis-Lage

Versuche OKN	**40°/s**	**60°/s**	**Sensitivität %**	**Horizontale Richtung/ Lage**		**Vertikale Richtung/ Lage**	
3	16		**80%**	16	20		
4		11	**55%**	11	20		
5	19		**95%**	19	20		
6		18	**90%**	18	20		
7	10		**50%**			10	19
8		8	**40%**			8	17
9	15		**75%**			15	20
10		17	**85%**			17	18
Sensitivität %	**75%**	**67,5%**		**80%**	100%	**62,5%**	92,5%

Tabelle 16: Einzelergebnisse des optokinetische Versuchsaufbaues (Versuch 3 - Versuch 10)

VII. Literatur

1. Lane N, Miluzzo E, Lu H, Peebles D, Choudhury T, Campbell A. A survey of mobile phone sensing. IEEE Commun. Mag. 2010; 48(9):140–50 [Stand: 22.08.2020]. Verfügbar unter: https://ieeexplore.ieee.org/stampPDF/getPDF.jsp?tp=&arnumber=5560598&ref=aHR0cHM6Ly9pZWVleHBsb3JlLmllZWUub3JnL2RvY3VtZW50LzU1NjA1OTgvcmVmZXJlbmNlcw==.
2. Jane Vincent. Emotional attachment and mobile phones [Stand: 22.08.2020]. Verfügbar unter: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12130-006-1013-7.pdf.
3. Pitichat T. Smartphones in the workplace: Changing organizational behavior, transforming the future. lux 2013; 3(1):1–10 [Stand: 22.08.2020]. Verfügbar unter: https://scholarship.claremont.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1038&context=lux.
4. Barcellini L, Borroni E, Cimaglia C, Girardi E, Matteelli A, Marchese V et al. App-based symptoms screening with Xpert MTB/RIF Ultra assay used for active tuberculosis detection in migrants at point of arrivals in Italy: The E-DETECT TB intervention analysis. PLOS ONE 2019; 14(7):e0218039. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218039.
5. Jabali O, Saeedi M, Shbeitah G, Ayyoub AA. Medical faculty members' perception of smartphones as an educational tool. BMC Med Educ 2019; 19(1):264 [Stand: 22.08.2020]. Verfügbar unter: https://bmcmededuc.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12909-019-1697-5.
6. Bonoto BC, Araújo VE de, Godói IP, Lemos LLP de, Godman B, Bennie M et al. Efficacy of Mobile Apps to Support the Care of Patients With Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. JMIR Mhealth Uhealth 2017; 5(3):e4 [Stand: 22.02.2018]. Verfügbar unter: http://mhealth.jmir.org/article/viewFile/mhealth_v5i3e4/2.
7. Payne KFB, Wharrad H, Watts K. Smartphone and medical related App use among medical students and junior doctors in the United Kingdom (UK): a regional survey. BMC Med Inform Decis Mak 2012; 12:121 [Stand: 21.04.2018]. Verfügbar unter: https://bmcmedinformdecismak.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1472-6947-12-121.
8. Stanzel BV, Meyer CH. Smartphones in der Augenheilkunde: Erleichterung oder Spielerei für den Augenarzt? Ophthalmologe 2012; 109(1):8–20 [Stand: 13.08.2017]. Verfügbar unter: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00347-011-2425-7.pdf.

9. Muralidharan S, Mohan V, Anjana RM, Jena S, Tandon N, Allender S et al. Mobile Health Technology (mDiab) for the Prevention of Type 2 Diabetes: Protocol for a Randomized Controlled Trial. JMIR Res Protoc 2017; 6(12):e242. doi: 10.2196/resprot.8644.

10. Kong X, Feng R. Watermarking medical signals for telemedicine. IEEE Trans. Inform. Technol. Biomed. 2001; 5(3):195–201 [Stand: 21.04.2018]. Verfügbar unter: https://ieeexplore.ieee.org/ielx5/4233/20451/00945290.pdf?tp=&arnumber=945290&isnumber=20451.

11. Facharztmagazine R. Digitale Gesundheitsanwendungen jetzt verordnungsfähig. HNO Nachrichten 2020; 50(6):60. doi: 10.1007/s00060-020-7132-z.

12. Mehdi M, Riha C, Neff P, Dode A, Pryss R, Schlee W et al. Smartphone Apps in the Context of Tinnitus: Systematic Review; 2020. (Sensors; Bd. 20).

13. Berger T, Urech A, Krieger T, Stolz T, Schulz A, Vincent A et al. Effects of a transdiagnostic unguided Internet intervention ('velibra') for anxiety disorders in primary care: results of a randomized controlled trial. Psychol Med 2017; 47(1):67–80. doi: 10.1017/S0033291716002270.

14. Zwergal A, Möhwald K, Dieterich M. Schwindel in der Notaufnahme. Nervenarzt 2017; 88(6):587–96 [Stand: 01.11.2017]. Verfügbar unter: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00115-017-0342-y.pdf.

15. Kerber KA, Brown DL, Lisabeth LD, Smith MA, Morgenstern LB. Stroke among patients with dizziness, vertigo, and imbalance in the emergency department: a population-based study. Stroke 2006; 37(10):2484–7. doi: 10.1161/01.STR.0000240329.48263.0d.

16. Goldstein LB, Simel DL. Is this patient having a stroke? JAMA 2005; 293(19):2391–402. doi: 10.1001/jama.293.19.2391.

17. Savitz SI, Caplan LR, Edlow JA. Pitfalls in the diagnosis of cerebellar infarction. Acad Emerg Med 2007; 14(1):63–8. doi: 10.1197/j.aem.2006.06.060.

18. Kennedy R Lees, Erich Bluhmki, Rüdiger von Kummer, Thomas G Brott, Danilo Toni, James C Grotta et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials [Stand: 20.01.2019]. Verfügbar unter: https://ac.els-cdn.com/S0140673610604916/1-s2.0-S0140673610604916-main.pdf?_tid=854d68f3-b58e-4379-9fd2-514b85e7f242&acdnat=1547986610_1262d073a0cef84c6a175af8a585c16b.

19. Dodt C, Zelihic E. Schwindel. Diagnostischer Algorithmus aus Sicht der Notfallmedizin. Med Klin Intensivmed Notfmed 2013; 108(1):41–6 [Stand: 06.05.2018]. Verfügbar unter: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00063-012-0173-3.pdf.

20. Choi K-D, Kim J-S. Vascular vertigo: updates. J Neurol 2018. doi: 10.1007/s00415-018-9040-3.

21. Kerber KA, Fendrick AM. The evidence base for the evaluation and management of dizziness. J Eval Clin Pract 2010; 16(1):186–91. doi: 10.1111/j.1365-2753.2009.01133.x.

22. Kerber KA, Morgenstern LB, Meurer WJ, McLaughlin T, Hall PA, Forman J et al. Nystagmus assessments documented by emergency physicians in acute dizziness presentations: a target for decision support? Acad Emerg Med 2011; 18(6):619–26. doi: 10.1111/j.1553-2712.2011.01093.x.

23. 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. doi: 10.1111/j.1553-2712.2008.00189.x.

24. Neuhauser HK. Epidemiology of vertigo. Curr Opin Neurol 2007; 20(1):40–6 [Stand: 31.10.2017]. Verfügbar unter: http://ovidsp.tx.ovid.com/ovftpdfs/FPDDNCIBLAHKNK00/fs046/ovft/live/gv023/00019052/00019052-200702000-00008.pdf.

25. Moulin T, Sablot D, Vidry E, Belahsen F, Berger E, Lemounaud P et al. Impact of emergency room neurologists on patient management and outcome. Eur Neurol 2003; 50(4):207–14. doi: 10.1159/000073861.

26. Strupp M, Muth C, Böttcher N, Bayer O, Teufel J, Feil K et al. Leitsymptom Schwindel aus Sicht des Neurologen. HNO 2013; 61(9):762–71 [Stand: 29.10.2017]. Verfügbar unter: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00106-013-2746-8.pdf.

27. Strupp M, Dieterich M, Zwergal A, Brandt T. Diagnosestellung und Therapieoptionen bei Schwindelsyndromen. Nervenarzt 2015; 86(10):1277–90 [Stand: 29.10.2017]. Verfügbar unter: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00115-015-4389-3.pdf.

28. Karatas MMD. Central Vertigo and Dizziness: Epidemiology, Differential Diagnosis, andCommon Causes. The Neurologist November; 2008(Volume 14):p 355-364.

29. Strupp M, Brandt T. Diagnosis and treatment of vertigo and dizziness. Dtsch Arztebl Int 2008; 105(10):173–80 [Stand: 29.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.aerzteblatt.de/pdf/DI/105/10/m173.pdf?ts=19%2E03%2E2008+18%3A46%3A30.

30. Strupp M, Schuler O, Krafczyk S et al. Treatment of downbeat nystagmus with 3,4-diaminopyridine: a placebo-controlled study; 2003 [Stand: 05.05.2018]. Verfügbar unter: http://ovidsp.uk.ovid.com/ovftpdfs/PDHFFNAGBFGMML00/fs047/ovft/live/gv024/00006114/00006114-200307220-00006.pdf.

31. Brandt T. Phobic postural vertigo attacks. A new syndrome. MMW. Münchener medizinische Wochenschrift 1986; 128(13):247–50. Verfügbar unter: http://sfx.gbv.de:9004/sfxubr3?sid=Elsevier%3AScopus&_service_type=getFullTxt&issn=03413098&isbn=&volume=128&issue=13&spage=247&epage=250&pages=247-250&artnum=&date=1986&id=doi%3A&title=Munchener%20Medizinische%20Wochenschrift&atitle=Phobic%20postural%20vertigo%20attacks.%20A%20new%20syndrome&aufirst=T.&auinit=T.&auinit1=T&aulast=Brandt.

32. Brandt T, Dieterich M, Strupp M. Somatoforme Schwindelsyndrome. In: Vertigo – Leitsymptom Schwindel. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. S. 109–18.

33. Volk GF, Guntinas-Lichius O. Diagnosis and therapy of vertigo. Laryngorhinootologie 2011; 90(5):301–24. doi: 10.1055/s-0031-1277129.

34. Hick C, Hick A. Intensivkurs Physiologie. 6., überarb. Aufl., Sonderausg. München: Elsevier Urban & Fischer; 2012. (Vorklinik).

35. Stoll W, Grenzebach U, Most E, Tegenthoff M. Schwindel und Gleichgewichtsstörungen: [Diagnostik, Klinik, Therapie, Begutachtung ; ein interdisziplinärer Leitfaden für die Praxis]. 4., überarb. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2004.

36. Dr. Waldmüller Tom. Handbuch Schwindel: Grundlagen und Praxis mit kommentierten Fallbeispielen; 2010.

37. Pula JH, Newman-Toker DE, Kattah JC. Multiple sclerosis as a cause of the acute vestibular syndrome. J Neurol 2013; 260(6):1649–54. doi: 10.1007/s00415-013-6850-1.

38. Cranmer R. XV Nystagmus Related to Lesions of the Central Vestibular Apparatus and the Cerebellum. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology 1951; 60(1):186–96. doi: 10.1177/000348945106000115.

39. H. Lee MD, S.-I. Sohn MD, Y.-W. Cho MD, S.-R. Lee MD, B.-H. Ahn MD, B.-R. Park MD. Cerebellar infarction presenting isolated vertigo: Frequency and vascular topographical patterns. Neurology 2006; (67):1178–83.

40. Wirfs L, Whitworth K, Kellar J. Nystagmus Associated with Carbamazepine Toxicity. Clin Pract Cases Emerg Med 2017; 1(4):441–2. doi: 10.5811/cpcem.2017.6.34772.

41. S Khattar V, T Hathiram B, Hathiram B, Khattar V. Head Impulse Test. AIJOC 2012; 4:106–11 [Stand: 21.04.2018]. Verfügbar unter: http://www.jaypeejournals.com/eJournals/ShowText.aspx?ID=3636&Type=FREE&TYP=TOP&IN=_eJournals/images/JPLOGO.gif&IID=286&isPDF=YES.

42. Chen L, Halmagyi GM. Video Head Impulse Testing: From Bench to Bedside. Semin Neurol 2020; 40(1):5–17. doi: 10.1055/s-0039-3402063.

43. Macdougall HG, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS, Weber KP. The video Head Impulse Test (vHIT) detects vertical semicircular canal dysfunction. PLoS ONE 2013; 8(4):e61488. doi: 10.1371/journal.pone.0061488.

44. Halker RBM, Barrs DMM, Wellik, Kay E. MLS, AHIP‡, Wingerchuk, Dean M. MD, MSc, FRCP(C)*, Demaerschalk, Bart M. MD, MSc, FRCP(C)*. Establishing a Diagnosis of Benign Paroxysmal Positional Vertigo Through the Dix-Hallpike and Side-Lying Maneuvers. The Neurologist May 2008; (Volume 14):201–4.

45. Traboulsi H, Teixido M. Qualitative analysis of the Dix-Hallpike maneuver in multi-canal BPPV using a biomechanical model: Introduction of an expanded Dix-Hallpike maneuver for enhanced diagnosis of multi-canal BPPV. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg 2017; 3(3):163–8 [Stand: 22.04.2018]. Verfügbar unter: https://ac.els-cdn.com/S2095881116300890/1-s2.0-S2095881116300890-main.pdf?_tid=4dfdbb62-77cb-4eb1-8bd7-e4ef04399f5f&acdnat=1524399808_855bb7833ee4dd5082b33bff31029567.

46. Neuro- und Sinnesphysiologie. 5., neu bearbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2006. (Springer-Lehrbuch) [Stand: 21.04.2018]. Verfügbar unter: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/3-540-29491-0_12.pdf.

47. 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 2009; 40(11):3504–10. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.551234.

48. Pjontek R, Kadmon M. Heidelberger Standarduntersuchung: Handlungsanweisungen zur Durchführung der körperlichen Untersuchung. 2. Auflage; 2015.

49. Abadi RV. Mechanisms underlying nystagmus. JRSM 2002; 95(5):231–4. doi: 10.1258/jrsm.95.5.231.

50. Theodorou M, Clement R. Classification of infantile nystagmus waveforms. Vision Res 2016; 123:20–5. doi: 10.1016/j.visres.2015.10.017.

51. Kim GW HJH. Vertigo of cerebrovascular origin proven by CT scan or MRI: pitfalls in clinical differentiation from vertigo of aural origin. Yonsei Med Journal 1996; (37):47–51 [Stand: 06.05.2018]. Verfügbar unter: https://www.synapse.koreamed.org/Synapse/Data/PDFData/0069YMJ/ymj-37-47.pdf.

52. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. Vestibuläre Funktionsstörungen: S2k-Leitlinie [AWMF-Register-Nr. 017/078].

53. Newman-Toker DE, Kerber KA, Hsieh Y-H, Pula JH, Omron R, Saber Tehrani AS et al. HINTS outperforms ABCD2 to screen for stroke in acute continuous vertigo and dizziness. Acad Emerg Med 2013; 20(10):986–96. doi: 10.1111/acem.12223.

54. Zamaro, E., Vibert, D., Caversaccio, M., & Mantokoudis, G. ORL, Hals-und Gesichtschirurgie:«HINTS» bei akutem Schwindel: peripher oder zentral?. In Swiss Medical Forum EMH Media. 2016, January; (Vol. 16, No. 01):21–3.

55. Vanni S, Pecci R, Casati C, et al. STANDING, a four-step bedside algorithm for differential diagnosis of acute vertigo in the Emergency Department. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2014;34(6):419-26. 2014; (34):419–26.

56. Richard V Abadi, PhD. Mechanisms Underlying Nystagmus [Stand: 23.08.2020]. Verfügbar unter: https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/014107680209500504.

57. C.-F. Claussen und G. Aust. Über das kalorisch ausgelöste Nystagmussignal [Stand: 03.03.2019]. Verfügbar unter: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2FBF00344936.pdf.

58. Bhushan Laxman Pawar. Detection of Nystagmus with the help of Android smartphone application [Master Thesis]. Rostock: Universität Rostock; 2017.

59. World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA 2013; 310(20):2191–4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.

60. Hedderich J, Sachs L. Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R. 16. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018 [Stand: 20.04.2020].

61. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz. Leitlinien Diagnostische Validität. Mitteilung der Kommission "Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin". Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2008; 51(11):1353–6. doi: 10.1007/s00103-008-0726-z.

62. Formby C, Carter RL, Hansen CA, Kuntz LA. Measurement, Analysis, and Modelling of the Caloric Response. 1.: A Descriptive Mathematical Model of the Caloric Response

Over Time. Acta Oto-Laryngologica 1992; 112(sup498):4–18. doi: 10.3109/00016489209136854.

63. Baloh RW, Sills AW, Solingen L, Honrubia V. 1. Effect of Different Conditions of Ocular Fixation. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology 1977; 86(5_suppl3):1–6. doi: 10.1177/00034894770865S301.

64. Brown JF. The visual perception of velocity. Psychologische Forschung 1931; 14(1):199–232. doi: 10.1007/BF00403873.

65. Schor C, Narayan V. The influence of field size upon the spatial frequency response of optokinetic nystagmus. Vision Res 1981; 21(7):985–94. Verfügbar unter: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/004269898190002X.

66. Cheng M, Outerbridge JS. Inter-saccadic interval analysis of optokinetic nystagmus. Vision Res 1974; 14(11):1053–8. Verfügbar unter: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0042698974902016.

67. Baloh RW, Richman L, Yee RD, Honrubia V. The dynamics of vertical eye movements in normal human subjects. Aviat Space Environ Med 1983; 54(1):32–8.

68. Knapp CM, Proudlock FA, Gottlob I. OKN asymmetry in human subjects: a literature review. Strabismus 2013; 21(1):37–49. doi: 10.3109/09273972.2012.762532.

69. Matsuo V, Cohen B. Vertical optokinetic nystagmus and vestibular nystagmus in the monkey: Up-down asymmetry and effects of gravity. Experimental Brain Research 1984; 53(2):197–216. doi: 10.1007/BF00238150.

70. Stiefel JW, Smith JL. Vertical optokinetic nystagmus. Neurology 1962; 12(4):244. doi: 10.1212/WNL.12.4.244.

71. Dubois M, Collewijn H. Optokinetic reactions in man elicited by localized retinal motion stimuli. Vision Res 1979; 19(10):1105–15. Verfügbar unter: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0042698979900051.

72. Hood JD. Observations Upon the Neurological Mechanism of Optokinetic Nystagmus with Especial Reference to the Contribution of Peripheral Vision. Acta Oto-Laryngologica 1967; 63(2-3):208–15. doi: 10.3109/00016486709128751.

73. J Jörg. Digitalisierung in der Medizin [wie Gesundheits-Apps, Telemedizin, künstliche Intelligenz und Robotik das Gesundheitswesen revolutionieren]: Springer Berlin Heidelberg; 2018.

74. Dazert S. Digitalisierung – Herausforderung für die HNO-Heilkunde. HNO 2019; 67(5):322–3. doi: 10.1007/s00106-019-0642-6.

75. Rak K, Völker J, Taeger J, Bahmer A, Hagen R, Albrecht U-V. Medizinische Apps in der HNO-Heilkunde. Laryngorhinootologie 2019; (98):S253–S289.

76. Casale M, Costantino A, Rinaldi V, Forte A, Grimaldi M, Sabatino L et al. Mobile applications in otolaryngology for patients: An update. Laryngoscope Investig Otolaryngol 2018; 3(6):434–8. doi: 10.1002/lio2.201.

77. Völter C, Schirmer C, Stöckmann C, Dazert S. Computerbasiertes Hörtraining in der Hörrehabilitation Erwachsener nach Cochleaimplantation. HNO 2020; 68(11):817–27. doi: 10.1007/s00106-020-00898-x.

78. Whittaker M, Mathew A, Kanani R, Kanegaonkar RG. Assessing the Unterberger test: introduction of a novel smartphone application. The Journal of Laryngology & Otology 2014; 128(11):958–60. Verfügbar unter: https://www.cambridge.org/core/article/assessing-the-unterberger-test-introduction-of-a-novel-smartphone-application/7E7EFC6BF33152A5C4123EA963C975C3.

79. Organ B, Liu H, Bromwich M. An iPhone-Assisted Particle Repositioning Maneuver for Benign Paroxysmal Positional Vertigo (BPPV): A Prospective Randomized Study. The Journal of the American Board of Family Medicine 2015; 28(1):118–20. Verfügbar unter: https://www.jabfm.org/content/28/1/118.

80. Brodsky JR, Cusick BA, Kawai K, Kenna M, Zhou G. Peripheral vestibular loss detected in pediatric patients using a smartphone-based test of the subjective visual vertical. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2015; 79(12):2094–8. Verfügbar unter: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016558761500467X.

81. Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2003; 3(1):25. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1186/1471-2288-3-25.

82. Felder-Puig R, Mad P, Gartlehner G. Diagnostische Studien. Wiener Medizinische Wochenschrift 2009; 159(13):359–66. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/s10354-008-0572-5.

VIII. Wissenschaftliche Thesen

Mittels Smartphonebasierter App kann ein Nystagmus diagnostiziert und in Lage und Richtung qualifiziert werden.

Die Merkmale der Probanden (Alter, Augenfarbe oder Geschlecht) haben Einfluss auf die Sensitivitäts-Ergebnisse der App-Analyse.

Die App-Analyse zeigt bei verschiedenen Folgefrequenzen (40 vs. 60 GPS°/s) Unterschiede in der Sensitivität der Erkennung des Nystagmus.

Eine Smartphonebasierte App kann in der Notaufnahme bei der Nystagmusdiagnostik behilflich sein.

Mittels der kalorischen Untersuchung ist es möglich, einen pathologischen Nystagmus zu simulieren.

Die Smartphonebasierte App soll bei akuten Notfällen eine Unterscheidung des akuten vestibulären Syndroms von einem zentralen Schwindel gewährleisten.

IX. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herr PD. Dr. med Tobias Schuldt für die Überlassung des Themas, die gute Zusammenarbeit und die jahrelange persönliche Betreuung bedanken.
Des Weiteren gilt mein Dank den Mitarbeiterinnen der Audiologie -Abteilung der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie „Otto Körner“ der Universitätsmedizin Rostock, für die Bereitstellung der Räumlichkeiten, der Geräte und für die nette Betreuung. Im Weiteren gilt mein Dank der Probanden und Probandinnen, die sich für meine experimentelle Studie zur Verfügung gestellt haben.
Auch wäre ohne die gute Zusammenarbeit mit dem Informatiker Bhushan Pawar die Promotionsarbeit nicht zustande gekommen.
Schließlich möchte ich meinen Eltern, meiner Schwester, ihrem Freund und meinem Freund ein Dank für ihr Geduld, Hilfe und die Unterstützung über all die Jahre hinweg aussprechen. Ohne eure Hilfe und eure Unterstützung in harten Zeiten wäre das Studium und die Promotionsarbeit nicht möglich gewesen.
Herzlichen Dank.

X. Publication

Smartphone-based nystagmus diagnostics: development of an innovative app for the targeted detection of vertigo

Authors: Sara M. van Bonn1, Sophie P. Behrendt1, Bhushan L.Pawar2, Sebastian P. Schraven1, Robert Mlynski1, T.Schuldt1

[1] Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, “Otto Körner”, Rostock University Medical Center, Doberaner Strasse 137-139, 18057 Rostock, Germany

[2] Faculty of Computer Science and Electrical Engineering, Institute of Automation, University Rostock, Albert-Einstein-Strasse 22, 18059 Rostock, Germany

Abstract

Background In medicine, the symptom of dizziness is one of the most common multidisciplinary causes of emergency medical presentation. Attending physicians are often faced with difcult decisions when evaluating patients with dizziness. A rapid diferential diagnostic decision must be made during the initial examination. The goal of this study, was to develop a smartphone-based app that can diagnose and qualify nystagmus. The app should enable diferentiation between acute emergencies such as strokes ("central vertigo") and vestibular disorders ("peripheral vertigo") using and recognizing or analyzing the accompanying symptom "nystagmus".

Materials and methods This prospective study was conducted at the Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery "Otto Körner", Rostock (Germany). The experimental study design consisted of two test runs and two control runs. In the two test runs, nystagmus was tracked and evaluated by caloric and optokinetic stimulation, respectively, through a customdeveloped app. Sensitivity and correlation were calculated for the app's application performance and compared under different experimental conditions. Results The patient sample included twenty healthy participants with a mean age of 25.6 years (±2.2 SD) who participated in the study. The overall sensitivity of detection of nystagmus averaged 82.14% in the optokinetic stimulation test trials. There is no correlation regarding specifc subject data and sensitivity.

Conclusions The results of our experimental validation study show that a smartphone-based nystagmus app is a useful tool for vertigo diagnosis. The results of our analyses show that it is possible to diagnose nystagmus and determine shape or direction with the app.

Keywords Digitalization · Healthcare · Diagnostic app · Otorhinolaryngology · Dizziness · Emergency medicine

Eur Arch Otorhinolaryngol **279**, 5565–5571 (2022). https://doi.org/10.1007/s00405-022-07385-9

XI. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Rostock _____ _____

(Abgabedatum) (Vollständige Unterschrift)